



HAL
open science

Cycloadditions d'intermédiaires zwitterioniques de type π -allylpalladium(II) pour la synthèse d'hétérocycles azotés

Anaïs Sculler

► **To cite this version:**

Anaïs Sculler. Cycloadditions d'intermédiaires zwitterioniques de type π -allylpalladium(II) pour la synthèse d'hétérocycles azotés. Chimie organique. Institut Polytechnique de Paris, 2022. Français. NNT : 2022IPPAX110 . tel-04368461

HAL Id: tel-04368461

<https://theses.hal.science/tel-04368461>

Submitted on 1 Jan 2024

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.

Cycloadditions d'intermédiaires zwitterioniques de type π -allylpalladium(II) pour la synthèse d'hétérocycles azotés

Thèse de doctorat de l'Institut Polytechnique de Paris
préparée à l'École Polytechnique

École doctorale n°626 de l'Institut Polytechnique de Paris
(ED IP Paris)
Spécialité de doctorat: chimie

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 17 Novembre 2022, par

Anaïs Sculler

Composition du Jury :

Serge Thorimbert Professeur, Sorbonne Université (UMR 2769)	Président
Erica Benedetti Chargée de Recherche, Université Paris Cité (UMR 8601)	Rapporteuse
Tatiana Besset Directrice de Recherche, IRCOF Rouen (UMR 6014)	Rapporteuse
Xavier Moreau Professeur, Institut Lavoisier de Versailles (UMR 8180)	Examineur
Laurent El Kaïm Professeur, ENSTA Paris (UMR 7652)	Directeur de thèse
Alexis Archambeau Chargé de recherche, École polytechnique (UMR 7652)	Co-Encadrant de Thèse

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier Erica Benedetti, Tatiana Besset, Xavier Moreau et Serge Thorimbert d'avoir accepté de faire partie de ce jury, ainsi que le directeur du LSO Laurent El Kaïm.

J'aimerais ensuite remercier mon directeur de thèse, Alexis. Merci pour tout chef, merci d'avoir été parfois si patient avec moi et mon caractère de cochon, merci pour toutes ces capsules de café que je t'ai piqué, merci pour ton temps et d'être si disponible, merci d'avoir toujours essayer de me faire progresser, mais surtout merci pour tes conseils et ton aide tout au long de ces quatre belles années.

Antoine mon petit, je ne sais même pas par où commencer tant vous m'avez été précieux pendant cette thèse. Un grand merci pour ce que vous êtes, pour les bières du vendredi (et des autres jours), pour les pastilles au miel, pour vos expressions de qualité que j'ai su adopter avec brio, pour votre humour et pour m'avoir fait tant rire, pour toutes ces discussions de chimie, pour votre soutien et la liste est encore si longue. Ça a été un plaisir incommensurable de travailler à vos côtés.

Vient maintenant le temps de remercier les thésards qui ont soutenus leurs thèses l'an dernier et qui m'ont tant donné envie de rester au LSO quand j'ai commencé mon stage de M2. Ces deux années à vos côtés ont été bien trop courtes.

Quentin, ou plutôt Michel, merci pour ton soutien infailible depuis le premier jour, merci pour tous ces moments partagés (et ces samedis de qualité passés au labo), merci pour tes madeleines au chocolat, merci pour ton écoute et ta bienveillance.

Maître Escola, merci pour tous ces fous rires et pour tes goûts musicaux si débattables qui illuminaient le labo 3.

Jean merci pour ta bonne humeur si communicative, le rayon de soleil du LSO!

Un grand merci au meilleur stagiaire du monde, le Karnatosauure ! Tu as mis la barre tellement haute pour tous les suivants aha. Alexandre, quel plaisir ça a été de partager toutes ces conversations sur les azonanes avec toi en fumant des clopes assis par terre en bas du bâtiment.

Merci aux deux autres troisièmes années, Benjamin et Valentin ! Merci pour ces trois ans. C'était quand même bien cool de ne pas être la seule en train de rédiger et à devenir aigrie. Se plaindre à trois c'est quand même plus drôle que de se plaindre toute seule.

Merci à Bastien pour ses petites blagues à chaque fois qu'il nous croisait à la terrasse du PMU.

Merci à Oscar pour toutes ces conversations vélo au bureau, à Vincent R-B pour ces précieux conseils de chimie, à Mme Fayet pour toutes ces pauses clopes sur la passerelle, à Hugo pour tous ces trajets partagés dans le bus 14. À Alexine, Daeun et Antoine Gamet, ça a été un plaisir de partager le bureau avec vous !

J'aimerais également remercier tous les professeurs que j'ai eu et qui ont su me transmettre leur intérêt pour la chimie et plus particulièrement Louis Fensterbank.

D'un point de vue plus personnel, merci à Manel. Quel chemin parcouru depuis nos premiers TP de chimie organique en L2 ! Les bébés chimistes qu'on était seraient si fières ! Merci d'avoir toujours été si présente et pour tous ces week-ends passés entre Grenoble et Palaiseau (merci TGV Max du coup aha). Mais surtout merci d'avoir toujours su me requinquer pendant ce long marathon qu'est la thèse.

Pour finir j'aimerais remercier ma maman, sans qui je ne serais très certainement pas là où j'en suis aujourd'hui. Merci pour tout, merci d'avoir toujours cru en moi, d'avoir toujours su trouver les mots justes pour m'aider et me rassurer, merci pour ton soutien infallible.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABBRÉVIATIONS	1
--------------------------------------	----------

AVANT-PROPOS	4
---------------------------	----------

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	8
-------------------------------------	----------

1. Substitution allylique de Tsuji-Trost : quelques généralités	10
2. Cycloadditions d'espèces zwitterioniques π -allylpalladium(II)	15
a. Précurseurs de dipôles -1,3	17
i. Triméthylèneméthanés	17
ii. Cyclopropanes vinyliques activés	20
iii. Indoloxazinones vinyliques	23
b. Précurseurs de dipôles -1,3 et -1,5	24
i. Époxydes et éthylène carbonates vinyliques	24
ii. Aziridines et oxazolidinones vinyliques	33
iii. Précurseurs de cations oxyallyliques	36
c. Précurseurs de dipôles -1,4	40
i. Oxazinanones et benzoxazinanones vinyliques	40
ii. γ -Méthylidène- δ -valérolactones	45
iii. 2-(Hydroxyméthyl)allyl carbonates et 2-méthylidènetriméthylène carbonates	48
iv. 2-Méthylidènetriméthylène carbamates	50
d. Précurseurs de dipôles -1,4 et -1,6	51
i. Oxétanes et triméthylène carbonates vinyliques	51
ii. δ -Valérolactones	53
e. Cas particuliers	54
3. Bilan et perspectives	56

PARTIE 1. Synthèse d'hétérocycles de taille moyenne par cycloadditions de complexes π-allylpalladium(II) zwitterioniques	60
--	-----------

CONTEXTE DE L'ÉTUDE ET OBJECTIFS	62
---	-----------

1. Généralités	62
2. Rappels bibliographiques: cycloadditions d'azadiènes	65
3. Objectifs	72

CHAPITRE 1. Cycloadditions (4+4) d'azadiènes : préparation d'oxazocines ..	74
---	-----------

1. Résultats préliminaires et mise au point des conditions expérimentales	76
2. Préparation des substrats	80
a. 2-(Hydroxyméthyl)allyl carbonates	80
b. Azadiènes benzofuraniques	81
3. Étude du champ d'application	84
4. Extension aux azadiènes linéaires	86

a.	Résultats préliminaires et mise au point des conditions expérimentales	86
b.	Préparation des 1-azadiènes linéaires	87
c.	Étude du champ d'application	90
5.	Extension à un carbonate cyclique substitué	92
6.	Fonctionnalisation des cycloadduits	94
7.	Mécanisme de la transformation et calculs DFT	95
8.	Conclusion	98

CHAPITRE 2. Cycloadditions (5+4) d'azadiènes : préparation d'azonanes...100

1.	Objectifs du projet.....	102
2.	Mise au point des conditions réactionnelles et mécanisme	102
3.	Mise au point d'une version asymétrique.....	107
4.	Étude du champ d'application	110
a.	Préparation des cyclopropanes vinyliques.....	110
b.	Cycloadditions (5+4) avec des azadiènes benzofuraniques	111
5.	Extension de la transformation à des azadiènes linéaires	116
a.	Étude préliminaire.....	116
b.	Optimisation des conditions réactionnelles.....	117
6.	Fonctionnalisation	121
7.	Conclusion	124

PARTIE 2. Cycloadditions d'un nouveau dipôle C-(C=O)-N128

CONTEXTE DE L'ÉTUDE ET OBJECTIFS130

1.	Cycloadditions d' α -halogénoamides	132
a.	En conditions basiques.....	132
i.	En tant que nucléophile (R = alkyle ou aryle).....	133
ii.	En tant qu'électrophile (R = alkoxy)	134
b.	En présence d'un métal de transition	135
2.	Cycloadditions d' α -cétoamides	138
3.	Cycloadditions d'acrylamides	140
4.	Conclusion et objectifs	141

CHAPITRE 3. Cycloadditions (3+2) d'un nouveau dipôle π -allylpalladium(II) : Préparation de γ -lactames144

1.	Objectifs du projet.....	146
2.	Préparation de nouveaux précurseurs de dipôle -1,3.....	146
a.	Première voie de synthèse	146
b.	Seconde voie de synthèse	148
c.	Synthèse d'une librairie d'oxazolidine-2,4-diones vinyliques	150
3.	Cycloadditions (3+2) de benzylidènemalononitriles	154
a.	Préparation des produits de départ.....	154
b.	Étude préliminaire.....	155
c.	Développement d'une version asymétrique.....	156

d.	Étude du champ d'application	159
i.	Cycloadditions racémiques	159
ii.	Cycloadditions asymétriques	159
e.	Fonctionnalisation	166
4.	Extension à d'autres alcènes activés	169
a.	Cycloadditions (3+2) d'alcènes possédant deux groupements attracteurs	169
b.	Cycloadditions d'alcènes substitués par un unique groupement attracteur	172
c.	Cycloadditions (3+2) d'azadiènes	173
5.	Conclusion et perspectives	176
CONCLUSION GÉNÉRALE		178
SUPPORTING INFORMATION		182

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

A	Å	ångstrom	
	Ac	acétyle	
	acac	acétylacétonate	
	Alk	alkyle	
	ANDEN	9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracène-11,12-diamine	
	Ar	aryle	
B	BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle	
	BINOL	1,1'-bi-2-naphtol	
	Bn	benzyle	
	Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle	
	<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -butyle	
	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle	
	BV	basse vacante	
	Bz	benzoyle	
	C	CAN	nitrate de cérium et d'ammonium
		CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
Cp*		pentaméthylcyclopentadiène	
<i>m</i> -CPBA		acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque	
Cy		cyclohexane	
D	DACH	<i>trans</i> -1,2-diaminocyclohexane	
	dba	dibenzylidèneacétone	
	DCE	1,2-dichloroéthane	
	DCM	dichlorométhane	
	DFT	Density Functional Theory	
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine	
	DMAP	(diméthylamino)pyridine	
	DMC	diméthyle carbonate	
	DME	1,2-diméthoxyéthane	
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide	
	DMSO	diméthylsulfoxyde	
	dppbz	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène	
	dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane	
	dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène	
	DYKAT	Dynamic kinetic asymmetric transformation	
	E	E	électrophile
ee		excès énantiomérique	
équiv.		équivalent	
esp		acide $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -tétraméthyl-1,3-benzènedipropionique	
ESI+		ionisation par électronébuliseur en mode positif	
Et		éthyle	
G	GEA	groupe électroattracteur	
	GED	groupe électrodonneur	
	GP	groupe protecteur	
	<i>gem</i>	géminal	
H	HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol	
	HO	haute occupée	

I	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyle
	IR	spectroscopie infrarouge
L	L	ligand
	LCMS	spectrométrie de masse par chromatographie en phase liquide
	LDA	<i>diisopropyl</i> amidure de lithium
	LED	diode électroluminescente (light-emitting diode)
M	<i>m</i>	<i>mé</i> ta
	M	molarité (mol/L)
	Me	méthyle
	Ms	méthanesulfonyle
	MS	tamis moléculaire (molecular sieve)
	Mp	point de fusion (melting point)
	N	naph
NHC		carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NMO		<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
<i>n</i> pent		<i>n</i> -pentane
Ns		nosyle (nitrobenzènesulfonyle)
Nu		nucléophile
O		<i>o</i>
	P	<i>p</i>
pKa		constante d'acidité
PMB		<i>para</i> -méthoxy benzyle
PMP		<i>para</i> -méthoxy phényle
ppm		partie par million
R	re	rapport énantiomérique
	rd	rapport diastéréoisomérique
	rdt	rendement
	RMN	résonance magnétique nucléaire
	S	SN
SPINOL		1,1'-spirobiindane-7,7'-diol
T	ta	température ambiante
	TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
	TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
	TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
	THF	tétrahydrofurane
	TMG	triméthylglycine
	TMM	triméthylèneméthane
	TMPA	tris(2-pyridylméthyl)amine
	TMS	triméthylsilyle
	Tol	tolyle
	TRIP	2,4,6- <i>triisopropyl</i> benzène
	Ts	tosyle (toluènesulfonyle)
	TS	transition state
	V	VEC
VCP		vinylcyclopropane
VMCC		vinylmethylene cyclic carbonate
VOxD		vinylloxazolidin-2,4-dione

AVANT-PROPOS

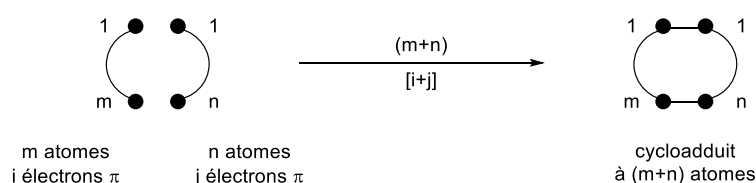
Les hétérocycles azotés sont des structures extrêmement importantes en chimie médicinale grâce aux liaisons hydrogène qu'ils sont capables de faire avec des cibles biologiques. Ainsi, ils sont présents dans un grand nombre de molécules biologiquement actives possédant des propriétés variées et représentent environ 60% des médicaments sur le marché.¹

Il est donc primordial de développer de nouvelles méthodologies stéréosélectives permettant d'accéder à ces structures et ainsi fournir au chimiste organicien de nouveaux outils pour la synthèse de molécules complexes et de bibliothèques de molécules potentiellement bioactives.

Les réactions de cycloaddition sont extrêmement utilisées en synthèse organique et permettent d'accéder à des squelettes cycliques aisément. Pour accéder à des carbo- et hétérocycles stéréodéfinis, de nombreux travaux se sont notamment intéressés au développement de cycloadditions utilisant l'organocatalyse ou la catalyse par des métaux de transition.

Il est d'usage de recourir à une notation afin de distinguer les cycloadditions entre elles. La notation (m+n) fait référence au nombre d'atomes impliqués, le premier partenaire implique alors m atomes alors que le second en implique n. La notation [i+j] concerne quant à elle le nombre d'électrons π impliqués.

L'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) définit les cycloadditions comme des réactions dans lesquelles deux molécules insaturées se combinent pour former un cycloadduit avec une réduction du nombre d'insaturations.² Signalons que dans ce manuscrit, le terme cycloaddition sera utilisé pour toutes les réactions correspondant à cette définition et ne sera pas limité aux cycloadditions concertées. Nous sommes conscients que ce choix peut représenter un abus de langage auprès de certains lecteurs, qui préféreront le terme « annulation » (Schéma 1).³



Au cours des travaux de ce doctorat nous nous sommes intéressés à la préparation d'hétérocycles azotés par cycloadditions pallado-catalysées impliquant des intermédiaires zwitterioniques de type π -

¹ (a) E. Vitaku, D. T. Smith and J. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274. (b) M. Choury, A. B. Lopes, G. Blond and M. Gulea, *Molecules*, **2020**, *25*, 3147.

² McNaught, A. D.; Wilkinson A. *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology* 2nd ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1997**.

³ (a) Danheiser, R. L.; Gee, S. K. and Sard, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7670-7672. (b) Curran, D. P.; Chen, M-H.; Spletzer, E.; Seong, C. M. and Chang, C-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8872-8878. (c) Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603-609.

allylpalladium(II). Ce manuscrit débutera donc par une **partie bibliographique** qui, après de brèves généralités concernant l'allylation de Tsuji-Trost, sera consacrée à la réactivité de ces intermédiaires dans des réactions de cycloaddition.

Les deux parties suivantes décrivent les travaux réalisés au cours de ce doctorat et contiennent chacune un court préambule bibliographique spécifique qui permettra au lecteur de remettre en contexte notre travail.

La **première partie** s'intéressera à la préparation d'hétérocycles azotés de taille moyenne par cycloadditions pallado-catalysées d'azadiènes. Les deux projets réalisés sur ce sujet seront décrits dans deux chapitres distincts. Le **premier chapitre** concernera une cycloaddition (4+4) avec des dipôles -1,4 oxygénés tandis que le **deuxième chapitre** présentera la cycloaddition (5+4) de cyclopropanes vinyliques.

La **deuxième partie** traitera quant à elle du développement d'un nouveau dipôle de type π -allylpalladium(II), équivalent synthétique du synthon C-(C=O)-N. Après une courte étude bibliographique mettant en lumière l'intérêt de notre travail, le **troisième chapitre** présentera nos travaux concernant une cycloaddition (3+2) énantiosélective en présence d'alcènes activés pour la préparation de γ -lactames optiquement actifs.

Tout au long du manuscrit les molécules seront numérotées par ordre croissant. Dans les sections bibliographiques leurs numéros seront précédés de la lettre **B** alors que celles des travaux de recherches seront simplement assignées d'un numéro. Les ligands seront quant à eux précédés de la lettre **L**.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Substitution allylique de Tsuji-Trost : quelques généralités

La réaction de substitution nucléophile d'un composé portant un groupe partant en position allylique est extrêmement importante et utile en synthèse organique. En plus de former une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome, la double liaison installée peut ensuite être impliquée dans de nombreuses transformations (ozonolyse, métathèse, époxydation, hydroboration, ...) ultérieures. Selon le nucléophile, l'électrophile et les conditions réactionnelles utilisés, des mécanismes de type SN_2 , SN_2' ou bien SN_1 peuvent alors intervenir, conduisant aux produits linéaire **B1** et branché **B2**, pouvant être obtenus sous la forme d'un mélange d'isomères (Schéma 2).

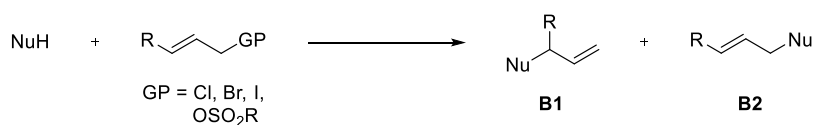


Schéma 2

Afin de pouvoir mieux contrôler la régio-, la diastéréo- et surtout l'énantiosélectivité de ces transformations, de très nombreuses stratégies utilisant notamment la catalyse par un métal de transition ont été développées et ont fait l'objet d'ouvrages et de revues.⁴ L'intermédiaire clé formé *in situ* est alors un π -allylmétal **B3** obtenu, après une complexation du catalyseur à la double liaison carbone-carbone, par addition oxydante (également appelée ionisation) s'accompagnant du départ du groupement partant. Cet intermédiaire est un cation allylique dont la charge est alors stabilisée par le métal de transition. Il possède donc une réactivité similaire en présence de nucléophiles mous ($pK_a < 25$), ces derniers pouvant alors s'ajouter sur les deux carbones terminaux du π -allylmétal pour former, après décomplexation et régénération du catalyseur, les deux isomères linéaire **B1** et branché **B2** (Schéma 3).

⁴ (a) Trost, B. M. and van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422. (b) Trost, B. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1-14. (c) Milhau, L. and Guiry, P. J. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *38*, 95-153.

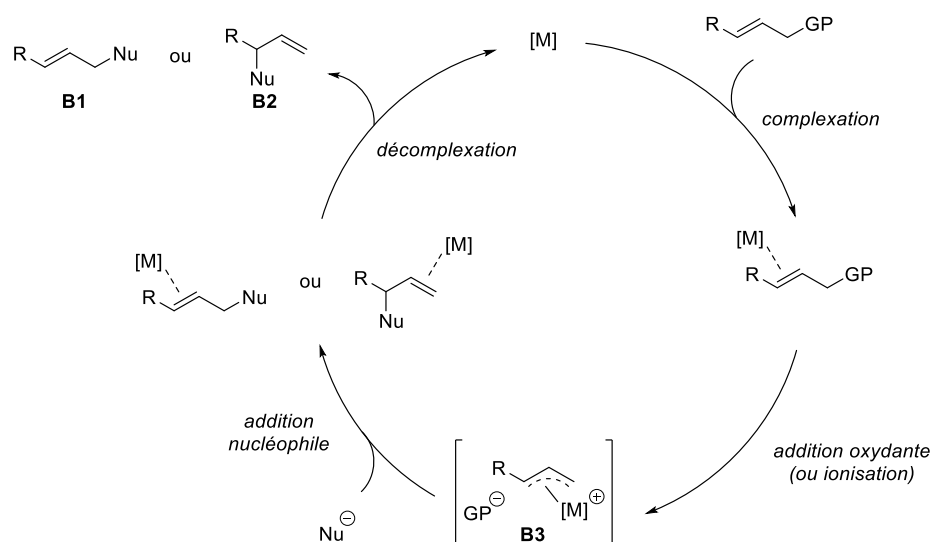


Schéma 3

Cette méthode découle des travaux pionniers de Tsuji qui, en 1965, a décrit la première formation d'une liaison carbone-carbone utilisant un intermédiaire π -allylpalladium(II). En présence du dimère de chlorure de palladium allylique **B4** en quantité stœchiométrique, le malonate d'éthyle **B5**, un nucléophile doux, conduit aux produits de mono-allylation **B6** et de bis-allylation **B7** (Schéma 4, éq. 1). L'énamine **B8**, un autre nucléophile carboné doux, permet quant à elle l'obtention de la 2-allyl cyclohexanone **B9** après hydrolyse en milieu acide (Schéma 4, éq. 2).⁵

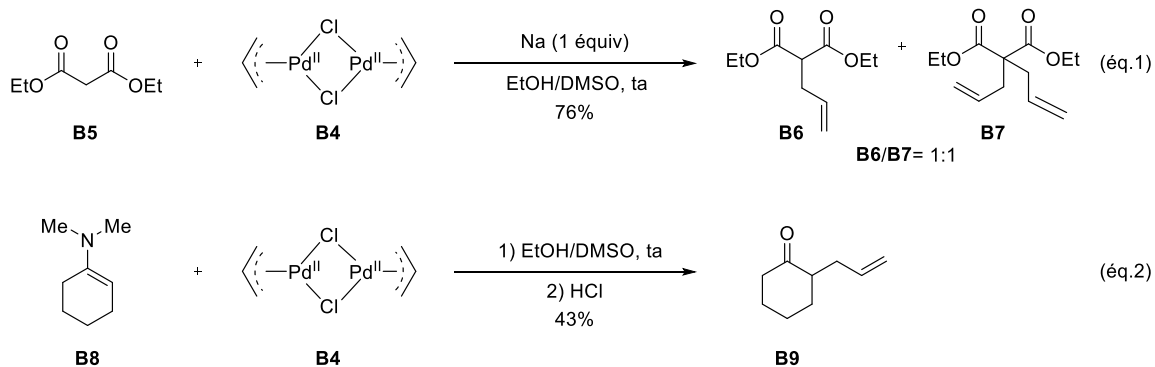


Schéma 4

Cette découverte a montré que le groupement allylique du complexe π -allylpalladium(II) est électrophile et donc que du palladium(0) pourrait être généré après l'attaque nucléophile. Ainsi, une réaction d'allylation utilisant une quantité catalytique de palladium a été développée dans les années 1970. En présence de bis(acétylacétonate) de palladium(II) et de triphénylphosphine, un mélange d'alcool allylique **B10** et d'acétylacétone **B11** a fourni le produit monoallylé **B12** et bis-allylé **B13** avec

⁵ Tsuji, T.; Takahashi, H. and Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* 1965, 49, 4387-4388.

un excellent rendement de 96%. La formation *in situ* de l'intermédiaire π -allylpalladium(II) **B14** a alors été proposée (Schéma 5).^{6,7,8}

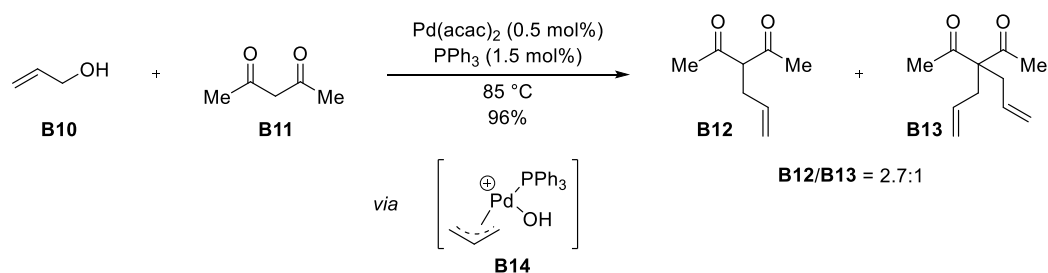


Schéma 5

Dans l'exemple précédent, le groupement relargué après addition oxydante et formation de l'intermédiaire **B14** est un anion hydroxyde mais de très nombreux autres groupements partants tels que des esters, des carbonates, des carbamates, des éthers ou encore des sulfones peuvent également être impliqués (Schéma 6). D'une manière générale, l'utilisation d'un meilleur groupement partant augmente la cinétique de cette étape d'addition oxydante et génère une paire d'ions **B15** plus dissociée. Il a été montré que cette dissociation augmente la cinétique de l'attaque nucléophile.⁹

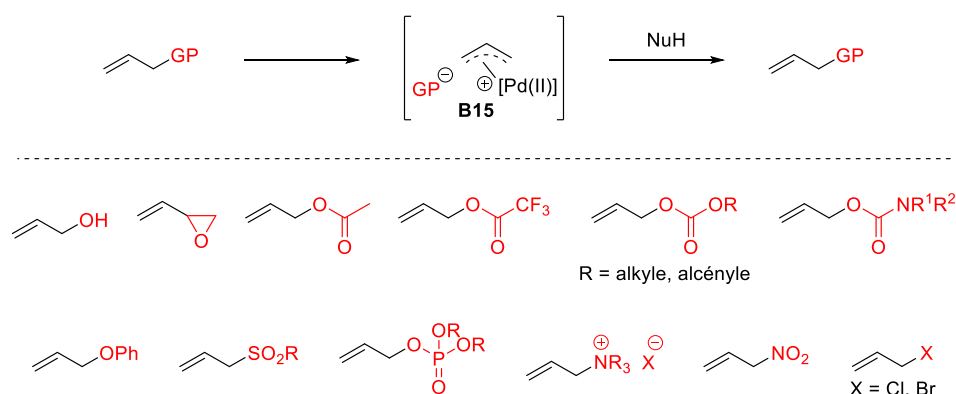


Schéma 6

En plus de permettre la création de nouvelles liaisons carbone-carbone, cette stratégie a également été largement utilisée pour former des liaisons carbone-hétéroatome.¹⁰ Bien que le palladium soit reconnu comme le métal le plus fréquemment utilisé pour réaliser ces transformations, de nombreux

⁶ Hata, G.; Takahashi, K. and Miyake, A. *Chem. Comm.* **1970**, 1392-1393.

⁷ (a) Atkins, K. E.; Walker, W. E. and Manyik, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 43, 3821-3824.

⁸ Trost, B. M. and Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 630-632.

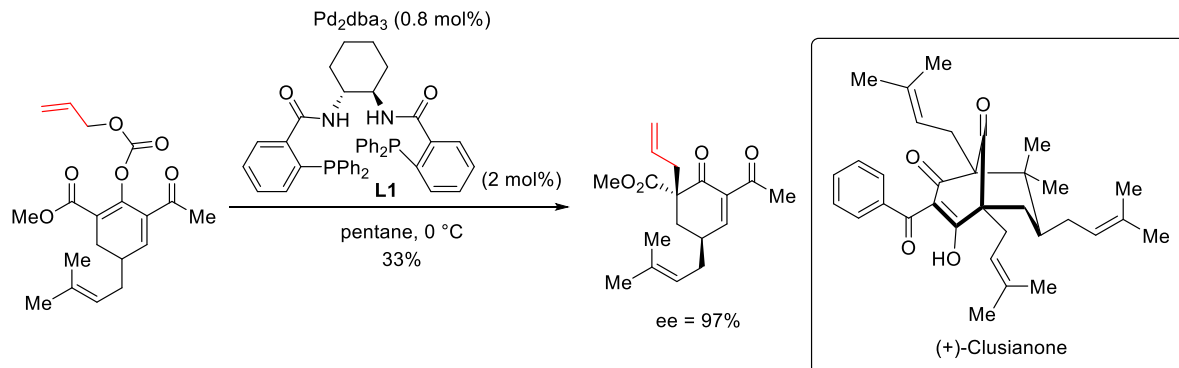
⁹ Evans, L. A.; Fey, N.; Harvey, J. N.; Hose, D.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, P.; Orpen, A. G.; Osborne, R.; Owen-Smith, G. J. J. and Purdie, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14471-14473.

¹⁰ Trost, B. M.; Zhang, T. and Sieber, J. D. *Chem. Sci.* **2010**, 1, 427-440.

autres métaux comme l'iridium,¹¹ le molybdène,¹² le tungstène,¹³ le rhodium,¹⁴ le ruthénium,¹⁵ le platine,¹⁶ le nickel,¹⁷ le cuivre,¹⁸ le fer¹⁹ ou le cobalt²⁰ sont également susceptibles de catalyser cette transformation. Signalons que la réactivité de l'iridium diffère généralement de celle du palladium. En effet, les complexes de palladium permettent généralement de préparer les produits linéaires avec une excellente régiosélectivité, par addition du nucléophile sur le carbone terminal moins encombré du π -allylpalladium(II). Les complexes d'iridium quant à eux conduisent préférentiellement aux produits d'allylation branchés.

Un grand avantage de la catalyse organométallique est de pouvoir contrôler la stéréosélectivité, et en particulier l'énantiosélectivité, de la transformation en utilisant des ligands chiraux. Après les travaux pionniers de Kagan en 1978²¹ et de Trost en 1997,²² cette substitution allylique a fait l'objet de nombreuses études et revues et il s'agit désormais d'une méthode de choix pour former des liaisons carbone-carbone de manière énantiosélective.

D'excellents excès énantiomériques ont pu être obtenus dans de nombreux cas notamment grâce au ligand de Trost DACH-phényle (*R,R*)-**L1**, qui est extrêmement puissant dans ce type de réaction. Une étape clé d'allylation décarboxylante ainsi été mise au point dans la synthèse de la (+)-Clusianone, une molécule isolée à partir de *C. Congestiflora* et présentant d'intéressantes activités antivirales contre le VIH et le virus Epstein-Barr (Schéma 7).²³



¹¹ Cheng, Q.; Tu, H-F.; Zheng, C.; Qu, J-P.; Helmche, G. and You, S-L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1855-1969.

¹² Moberg, C. *Organic Reactions*, **2014**, *84*, 1-74.

¹³ Trost, B. M. and Hung, M-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7757-7759.

¹⁴ Leahy, D. K. and Evans, P. A. *Modern rhodium-catalyzed organic reactions*; Evans, P. A. Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **2005**, 191-214.

¹⁵ Matsushima, Y.; Onitsuka, K.; Kondo, T.; Mitsudo, T. and Takahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10405-10406.

¹⁶ Kurosawa, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, **1979**, 939-943.

¹⁷ Kita, Y.; Kavthe, R. D.; Oda, H. and Mashima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1098-1101.

¹⁸ Langlois, J. B. and Alexakis, A. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *38*, 235-268.

¹⁹ Roustan, J. L.; Mérour, J. Y. and Houlihan, F. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *39*, 3721-3724.

²⁰ Takizawa, K.; Sekino, T.; Sato, S.; Yoshino, T.; Kojima, M. and Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9199-9203.

²¹ Fiaud, J. C.; Hibon de Gournay, A.; Larcheveque, M. and Kagan, H. B. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *154*, 175-185.

²² Trost, B. M.; Radinov, R. and Grenzer, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7879-7880.

²³ Horeischi, F.; Gutoff, C. and Plietker, B. *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 2259-2261.

Motivés par l'importance, notamment en chimie médicinale, des carbo- et hétérocycles substitués et stéréodéfinis, de nombreux groupes ont cherché à exploiter la richesse de l'alkylation allylique de Tsuji-Trost pour accéder à ces structures. Trois stratégies principales sont alors envisageables.

Une réaction de cyclisation est possible lorsque le nucléophile et le π -allylpalladium(II) intermédiaire sont situés sur la même molécule (voie a). La préparation des précurseurs linéaires peut toutefois s'avérer difficile dans certains cas et ne permet pas d'accéder à toutes les variétés de carbo- et d'hétérocycles pouvant présenter aussi bien un intérêt médicinal que synthétique. Ainsi, il est également possible d'envisager des transformations intermoléculaires comme la réaction d'un bis-nucléophile avec un composé bis-allylique, se comportant alors comme un bis-électrophile (voie b) ou la cycloaddition de deux espèces dipolaires. Dans ce dernier cas, un intermédiaire zwitterionique π -allylpalladium(II) est formé *in situ* (voie c) (Schéma 8).

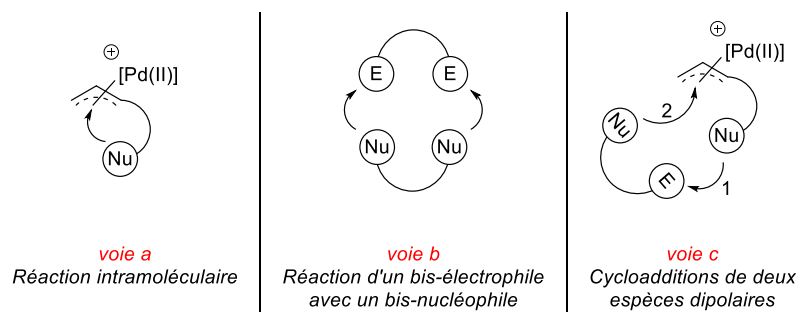


Schéma 8

Au cours de ce doctorat, nous avons pu développer trois stratégies suivant la voie c et impliquant donc des zwitterions π -allylpalladium(II). Nous avons fait le choix de présenter dans cette partie bibliographique un état de l'art illustrant le potentiel synthétique de cette stratégie. Bien que cette partie ne se voudra pas exhaustive, les différents précurseurs de dipôles π -allylpalladium(II) seront présentés et les exemples sélectionnés permettront d'illustrer leurs réactivités. Une emphase sera mise sur les méthodologies énantiosélectives et permettra alors de présenter les différentes stratégies et ligands décrits pour accéder à des produits optiquement actifs.

2. Cycloadditions d'espèces zwitterioniques π -allylpalladium(II)

Il existe trois voies d'accès à des espèces zwitterioniques comportant un groupement π -allylpalladium(II). Lorsque le groupement partant est relié à l'un des trois atomes formant le π -allylmétal (voir Schéma 6), l'ouverture de ce cycle par addition oxydante du catalyseur métallique conduit alors directement à l'intermédiaire zwitterionique **B16** (Schéma 9, voie a). Lorsque le groupe partant est un ester, un carbonate ou un carbamate ($X = CR_2, O, NR$), un intermédiaire zwitterionique peut également être formé par addition oxydante avant que celui-ci évolue vers l'intermédiaire **B16** par décarboxylation (Schéma 9, voie b). Signalons que ces mêmes intermédiaires réactifs peuvent également être obtenus à partir de précurseurs acycliques. Les carbonates allyliques conduisent ainsi à une espèce π -allylpalladium(II) tout en relarguant un anion alcoolate RO^- . Cette base est alors capable de déprotoner un éventuel hydrogène acide pour former également l'espèce zwitterionique **B16** (Schéma 9, voie c).

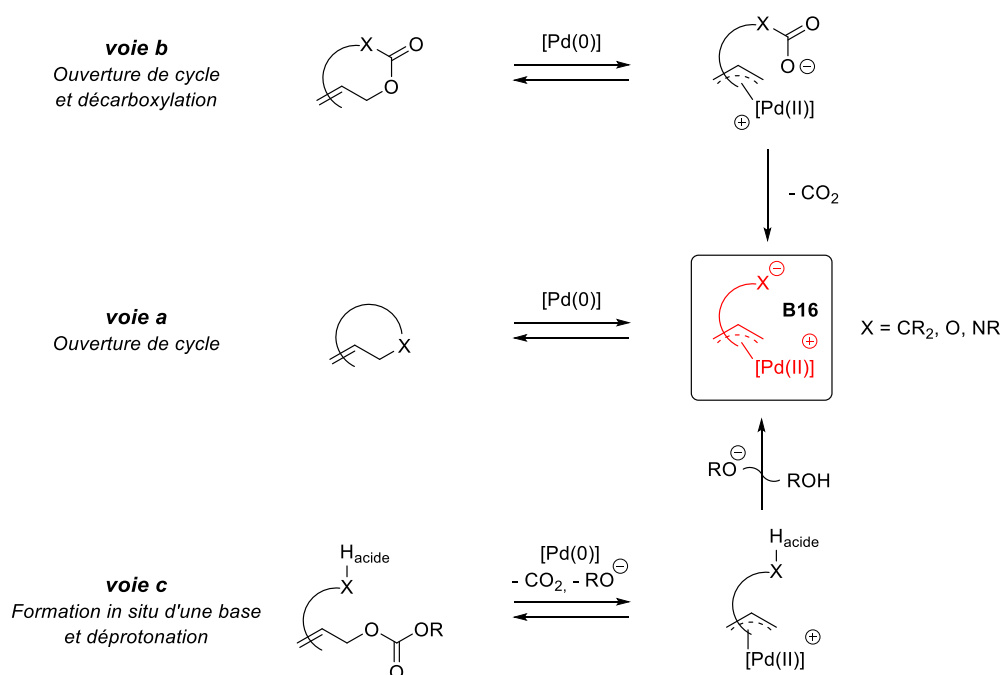


Schéma 9

Une fois cet intermédiaire **B16** formé, celui-ci est alors capable de réagir avec un partenaire de cycloaddition jouant, dans la grande majorité des cas, le rôle d'électrophile. Après une addition nucléophile, un nouvel intermédiaire zwitterionique **B17** est formé et l'étape de cyclisation peut alors se produire sur l'un ou l'autre des deux carbones terminaux du groupement π -allyle, pouvant alors conduire aux deux produits de cycloaddition **B18**, possédant un groupement vinyle exocyclique (Schéma 10, voie a – addition sur le carbone interne), et **B19**, possédant une insaturation endocyclique (Schéma 10, voie b – addition sur le carbone terminal). Ainsi, un même précurseur de dipôle -1,3, susceptible d'incorporer trois atomes, peut également se comporter en tant que dipôle -1,5. Une

dualité similaire est également observée entre des dipôles -1,4 et -1,6, qui peuvent eux aussi provenir d'un même précurseur (Schéma 10).

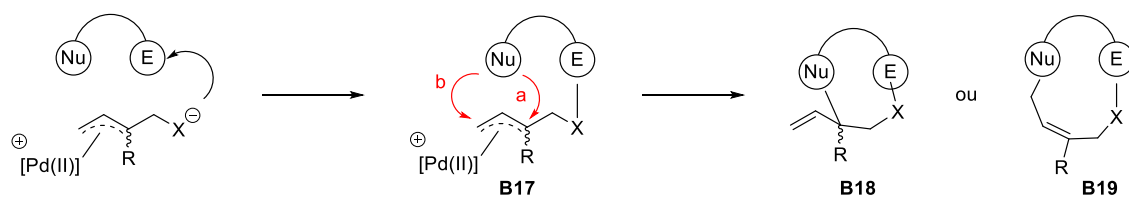


Schéma 10

Il est également envisageable de faire réagir un partenaire dipolaire aux propriétés nucléophiles et dans ce cas, la première étape de la cycloaddition est l'addition sur le π -allylpalladium(II) électrophile. Si l'addition se fait sur le carbone terminal (formation du produit linéaire, Schéma 11, voie b), il est difficile de contrôler la géométrie de la double liaison, alors que celle-ci est cruciale pour que la deuxième étape de cyclisation puisse s'opérer.

La régiosélectivité de cette première étape doit alors nécessairement se faire sur le carbone interne (formation du produit branché, Schéma 11, voie a). Une catalyse à l'iridium(I) favorise cette voie mécanistique et donne donc généralement de meilleurs résultats pour cette classe de cycloadditions.

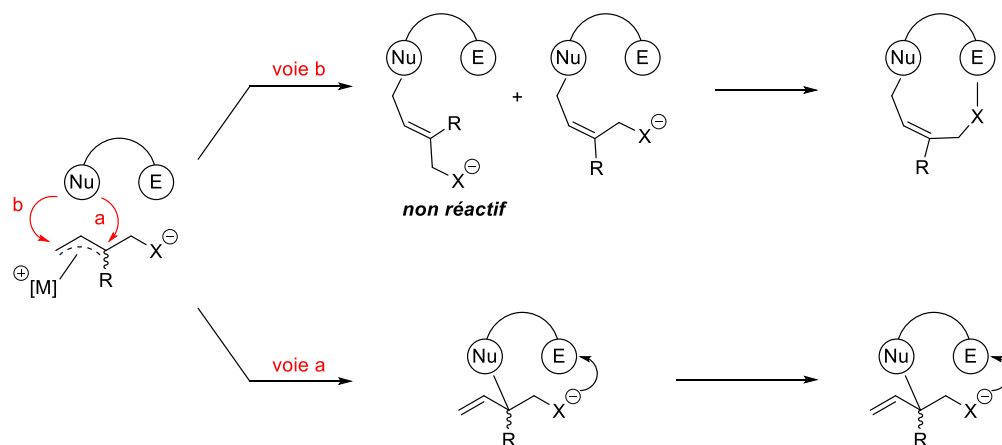


Schéma 11

Nous avons décidé d'organiser cette partie bibliographique en fonction du nombre d'atomes que peuvent impliquer les intermédiaires π -allylpalladium(II) au cours d'une réaction de cycloaddition.

a. Précurseurs de dipôles -1,3

i. Triméthylèneméthanes

Le triméthylèneméthane (TMM) a été isolé pour la première fois à la fin des années 1960 par Dowd. Par photolyse à très basse température (-196 °C), il peut être obtenu à partir de la 4-méthylène- Δ_1 -pyrazoline **B20** par élimination de diazote et à partir de la 3-méthylènenecyclobutanone **B21** par élimination de monoxyde de carbone (Schéma 12).²⁴ Le cation allylique présent dans la forme mésomère zwitterionique peut être stabilisé par un métal de transition comme le palladium et être ensuite engagé dans des réactions de cycloadditions.

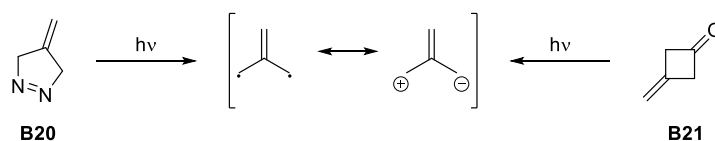


Schéma 12

Le groupe de Trost s'est particulièrement intéressé à ces intermédiaires, qui sont très certainement les dipôles les plus étudiés dans la littérature.²⁵ Ainsi, ils peuvent être générés *in situ* à partir du 2-acetoxyméthyl-allyltriméthylsilane **B22**. Après une addition oxydante dans la liaison C–O formant l'intermédiaire **B23** une attaque nucléophile de l'acétate sur le triméthylsilane mène ensuite au dipôle d'intérêt **B24**. Trost a montré à la fin des années 1970 que ce dipôle -1,3 carboné est particulièrement efficace pour la formation de cyclopentanes par cycloaddition (3+2) avec divers alcènes activés, comme la coumarine, la cyclohexénone ou encore l'acrylate de méthyle **B25** qui forme le cycloadduit méthylène cyclopentane **B26** (Schéma 13, éq.1).²⁶

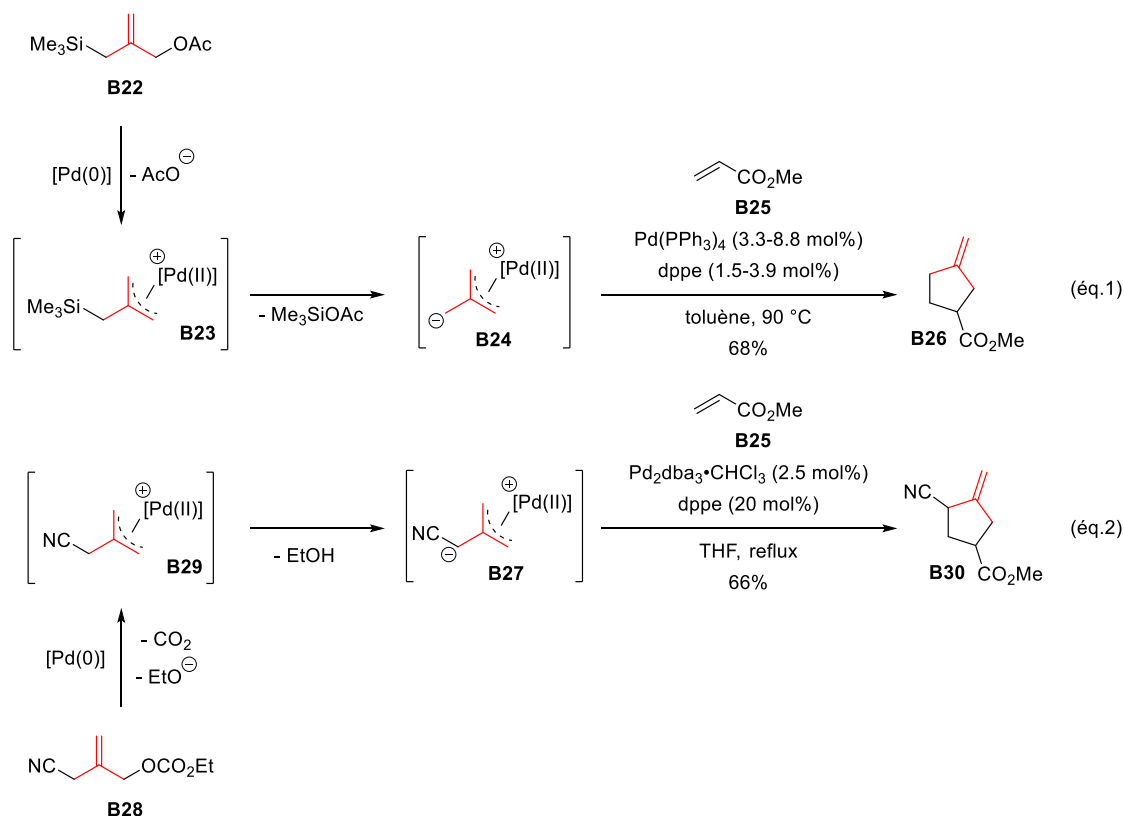
Une étape de déprotonation est également envisageable afin d'accéder au dipôle d'intérêt **B27**. À partir du carbonate allylique **B28**, Tsuji a démontré que l'alcoolate relargué lors de l'addition oxydante était capable de déprotoner l'hydrogène au pied du groupement cyano électroattracteur de l'intermédiaire **B29**. Ce précurseur a également pu fournir efficacement des méthylènes cyclopentanes de type **B30** par cycloaddition (3+2) avec divers alcènes activés (Schéma 13, éq.2).²⁷

²⁴ (a) Down, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2587-2589. (b) Down, P. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 242-248.

²⁵ Trost, B. M. and Mata, G. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1293-1305.

²⁶ Trost, B. M. and Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6429-6432.

²⁷ Shimizu, I.; Ohashi, Y. and Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5183-5186.



Ces deux travaux pionniers dans le domaine des cycloadditions a permis, et permet toujours, d'accéder à des méthylènes cyclopentanes très intéressants. Il s'agit ici d'un défi synthétique important puisque les cycloadditions (3+2) concertées sont interdites thermodynamiquement.

En 1989, Hayashi a montré qu'une induction asymétrique était possible au cours d'une telle cycloaddition. En utilisant une phosphine ferrocényle chirale, des excès moyens, allant de 4 à 78%, sont obtenus.²⁸

Lorsque l'on cherche à réaliser une cycloaddition (3+2) énantiosélective avec un alcène activé, l'étape énantiodiscriminante est l'addition nucléophile conjuguée du Pd(II)-TMM. L'information chirale portée par les ligands chiraux coordonnés au centre métallique est donc relativement éloignée. Dans ce contexte, des ligands fortement encombrés sont nécessaires et les phosphoramidites développées par Feringa²⁹ ont permis la mise au point des premières cycloadditions hautement énantiosélectives, impliquant divers alcènes activés. Ainsi, grâce à l'utilisation de la phosphoramidite (*R,R,R*)-**L2** dérivée du (*R*)-BINOL et possédant un groupement bis(2-naphthyl)pyrrolidine, les méthylidèncyclopentanes **B31** ont été obtenus avec d'excellents excès énantiomériques. En utilisant ce même ligand, l'attaque nucléophile du TMM-substitué par un groupement cyano stabilisant **B29** peut également être

²⁸ Yamamoto, A.; Ito, Y. and Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 375-378.

²⁹ Teichert, J. F. and Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486-2528.

contrôlée. Les cyclopentanes trisubstitués correspondants ont été isolés avec d'excellentes sélectivités (Schéma 14).³⁰

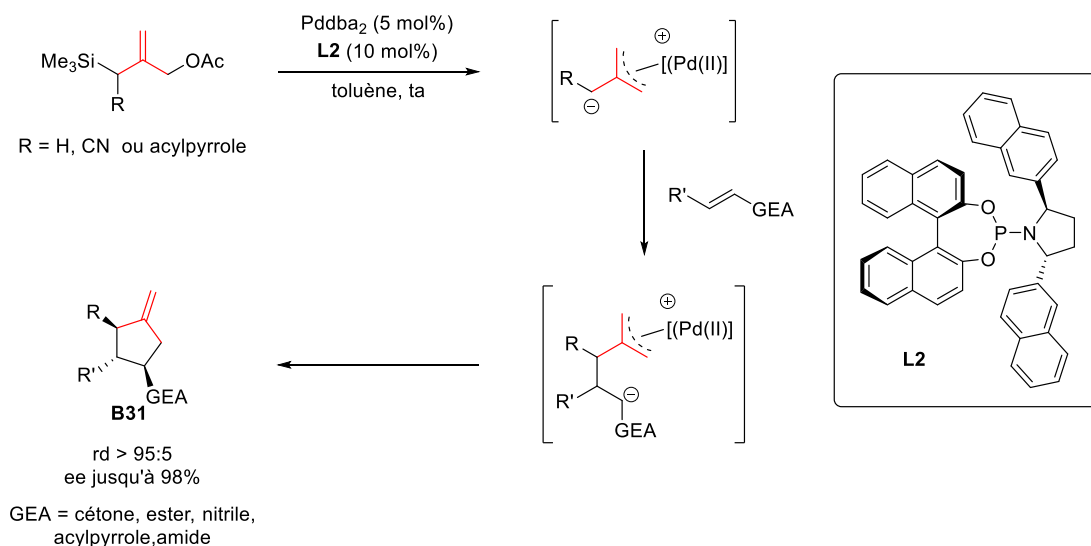


Schéma 14

À la suite de ces résultats importants, de nombreuses méthodologies ont été développées. Les cycloadditions (3+2) ont été étendues à des imines,³¹ à des aldéhydes³² ainsi qu'à un méthylène TMM.³³ Des cycloadditions (3+3) avec des nitrones,³⁴ (4+3) avec des azadiènes^{35,36} et (6+3) avec des tropones ont également été mises au point, permettant d'accéder à des cycles à six, sept et neuf chaînons respectivement.³⁷

Les groupements fonctionnels installés sur le cyclopentane (cyano et *exo*-méthylène) possèdent un potentiel synthétique intéressant en vue de la synthèse de molécules complexes. Ainsi, de nombreuses synthèses totales se sont appuyées sur cette stratégie, comme dans la préparation de la (-)-Marcfortine C, une molécule naturelle possédant des propriétés antifongiques et antiparasitaires prometteuses. Une étape clé de cycloaddition (3+2) entre le précurseur de TMM **B32** et l'alcène tétrasubstitué **B33** conduit au cyclopentane **B34** avec d'excellents rapports diastéro- et énantiomériques, grâce à l'utilisation de la phosphoramidite (*R,R,R*)-**L3** portant un groupement azétidine (Schéma 15).³⁸

³⁰ (a) Trost, B. M.; Stambuli, J. P.; Silverman, S. M. and Schwörer, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13328-13329. (b) Trost, B. M.; Silverman, S. M. and Stambuli, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19483-19497.

³¹ Trost, B. M. and Marrs, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6636-6645.

³² Trost, B. M.; King, S. A. and Schmidt, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5903-5915.

³³ Trost, B. M. and Maruniak, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6262-6264.

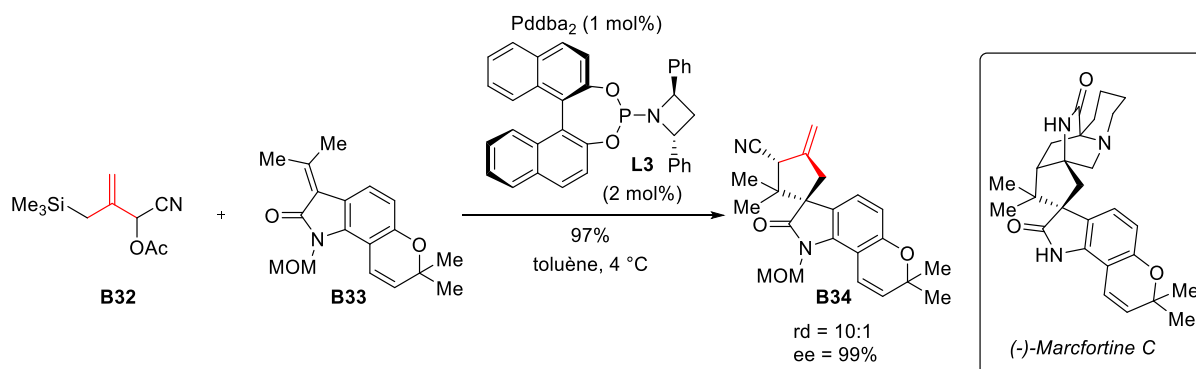
³⁴ Shintani, R.; Park, S.; Duan, W-L. and Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5901-5903.

³⁵ Trost, B. M. and Zuo, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1243-1247.

³⁶ Ces résultats seront abordés plus en détails dans la première partie de ce manuscrit.

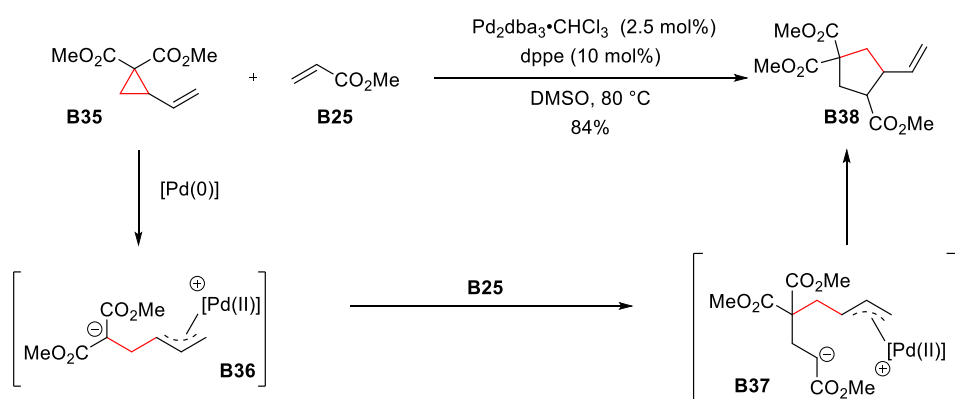
³⁷ Trost, B. M. and Seoane, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 615-617.

³⁸ Trost, B. M.; Bringley, D. A.; Zhang, T. and Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *1335*, 16720-16735.



ii. Cyclopropanes vinyliques activés

Les cycloadditions pallado-catalysées de cyclopropanes vinyliques (VCP) activés ont été décrites pour la première fois par Tsuji en 1985. Le substrat **B35**, portant deux groupements ester d'éthyle, après addition oxydante du palladium et ouverture de cycle, génère l'intermédiaire **B36** comprenant un π -allylpalladium(II) électrophile ainsi qu'un anion nucléophile stabilisé par deux groupements électroattracteurs. Ce dernier peut s'additionner sur des alcènes électrophiles, comme l'acrylate de méthyle **B25**, afin de former l'intermédiaire **B37** qui, après attaque nucléophile cyclisante, va fournir le cyclopentane **B38**, ici avec un bon rendement de 84% (Schéma 16).³⁹



Le développement des premières cycloadditions énantiosélectives impliquant des VCP repose sur la structure et les équilibres dynamiques existants entre différents isomères d'un même complexe π -allylpalladium(II). Au cours de ces cycloadditions, un mélange racémique de VCP peut alors être totalement converti en un unique diastéréoisomère et énantiomère majoritaire par une transformation cinétique dynamique asymétrique (DYKAT).

En effet, l'action d'un catalyseur de palladium possédant un ligand chiral sur un mélange de VCP (*R*) et (*S*) fournit une paire de diastéréoisomères **B39** et **B39'** dont l'un (cas « match ») est plus stable

³⁹ Shimizu, I.; Ohashi, Y. and Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3825-3828.

que l'autre (cas « mismatch ») selon le ligand utilisé. Un équilibre a lieu entre ces deux diastéréoisomères par isomérisation π - σ - π . Si les cinétiques des deux étapes de cyclisation sont plus lentes que cet équilibre, il est alors possible de former un unique énantiomère avec un rendement théorique de 100% par application du principe de Curtin-Hammett.

La sélectivité de l'addition de Michael formant les nouveaux intermédiaires clé zwitterioniques **B40** et **B40'** peut alors être contrôlée par le ligand, bien que ceci représente un défi important car le nouveau centre créé se trouve loin de cette information chirale. Cependant lorsque cette attaque nucléophile est réversible, l'énantiosélectivité peut alors être uniquement dirigée par les cinétiques de l'étape de fermeture de cycle irréversible par le même principe de Curtin-Hammett. Les diastéréoisomères et énantiomères observés dépendent alors de la famille de ligands ainsi que des substrats utilisés (Schéma 17).

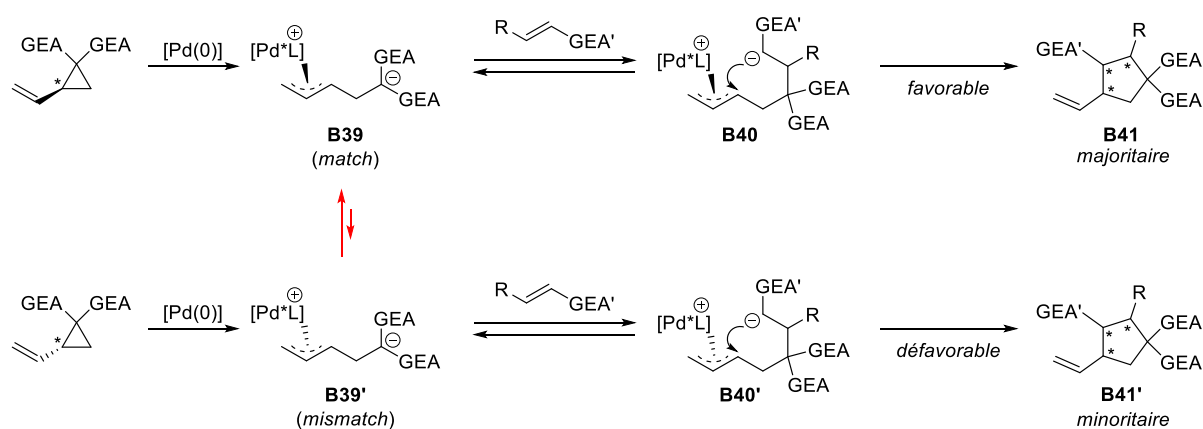
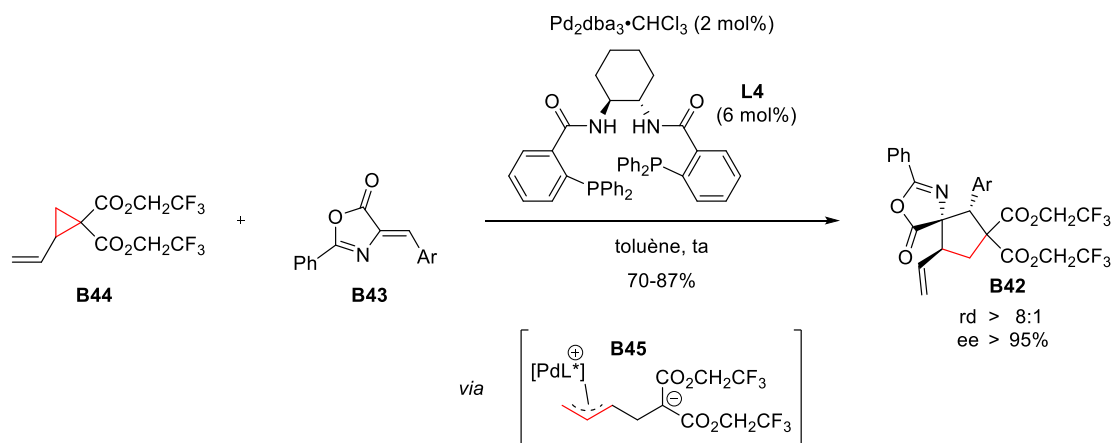


Schéma 17

En utilisant le ligand de Trost (*S,S*)-DACH-phényle **L4**, les cyclopentanes **B42** ont alors été obtenus avec de bons excès énantiomériques par cycloaddition (3+2) entre des alkylidène azlactones **B43** et des VCP **B44** stabilisés par deux esters de trifluoroéthyle. La présence de ces esters fluorés est nécessaire afin d'observer une bonne énantiosélectivité car la stabilisation qu'ils apportent à l'intermédiaire zwitterionique **B45** favorise alors son interconversion par un processus π - σ - π (Schéma 18).⁴⁰

⁴⁰ Trost, B. M. and Morris, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6167-6170.



À la suite de ces travaux préliminaires, les VCP ont été engagés en cycloaddition avec divers partenaires électrophiles. Les transformations impliquant des alcènes activés ont été étendues au 3-nitroindole **B46** afin de former l'indoline bicyclique **B47**, un squelette d'intérêt en chimie médicinale.⁴¹ Une extension de cette stratégie à des alcynes électrodéficients de type **B48** a récemment permis la synthèse asymétrique du cyclopentène **B49** hautement substitué.⁴² En présence d'aldéhydes **B49**,⁴³ de cétones **B50**⁴⁴ ou encore de cétènes générés à partir d' α -diazocétones **B51** par un réarrangement de Wolff photoinduit⁴⁵, les tétrahydrofuranes **B52**, **B53** et **B54**, respectivement, sont obtenus *via* une annulation (3+2). Une synthèse asymétrique de pyrrolidines **B55** est également possible à partir d'imines tosylées **B56** en utilisant une phosphoramidite chirale.⁴⁶ Lorsqu'un isocyanate **B57** est employé, des γ -lactames **B58** ont été obtenus.⁴⁷ Finalement, des cycles à sept chaînons **B59** ont été isolés par une cycloaddition (4+3) désaromatisante à partir de l'antranile **B60**. Ce dernier n'étant pas suffisamment électrophile une activation par du triéthylborane est alors nécessaire (Schéma 19).⁴⁸

⁴¹ Laugeois, M.; Ling, J.; Féraud, C.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. and Vitale, M. R. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2266-2269.

⁴² Ding, W-P.; Zhang, G-P.; Jiang, Y-J.; Du, J.; Liu, X-Y.; Chen, D.; Ding, C-H.; Deng, Q-H. and Hou, X-L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6805-6810.

⁴³ Parsons, A. T.; Campbell, M. J. and Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2541-2544.

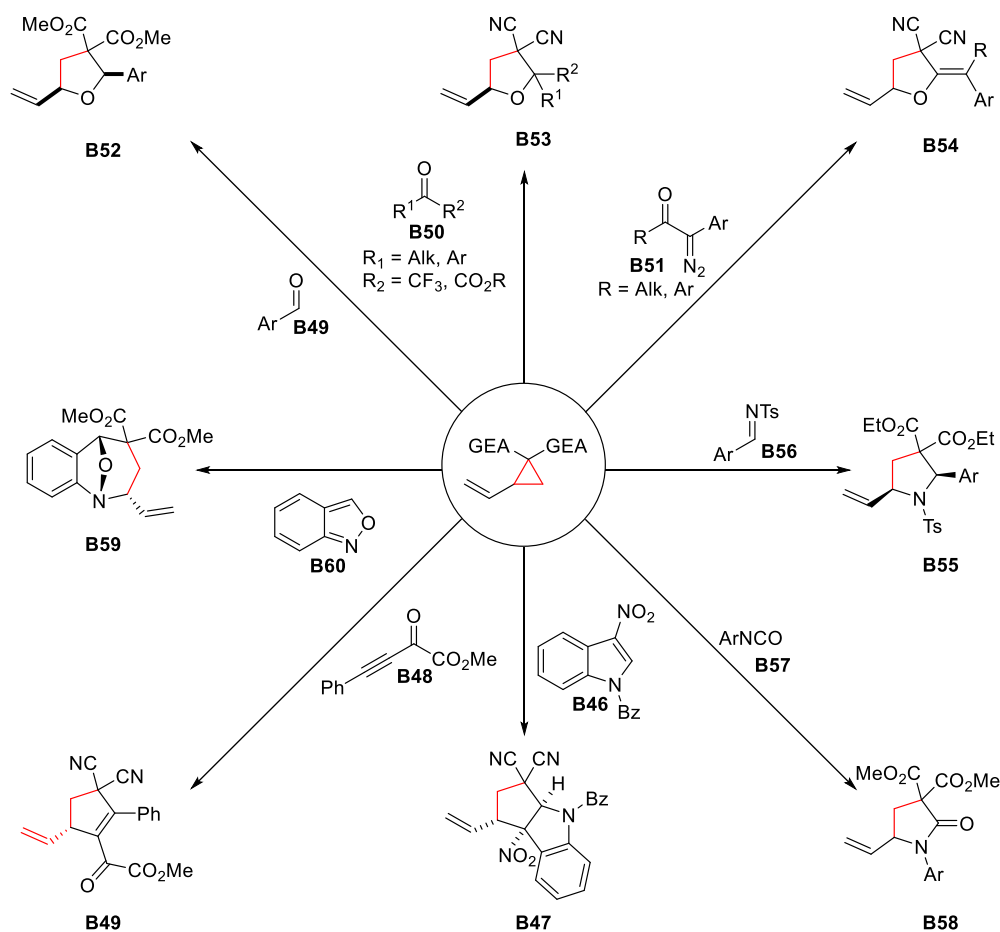
⁴⁴ Ding, W-P.; Du, J.; Liu, X-Y.; Chen, D.; Ding, C-H.; Deng, Q-H. and Hou, X-L. *Synlett*, **2019**, *30*, 947-950.

⁴⁵ Liu, J.; Li, M-M.; Qu, B-L.; Lu, L-Q. and Xia, W-J. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2031-2034.

⁴⁶ Huang, X-B.; Li, X-J.; Li, T-T.; Chen, B.; Chu, W-D.; He, L. and Liu, Q-Z. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1713-1716.

⁴⁷ Yamamoto, K.; Ishida, T. and Tsuji, J. *Chem. Lett.* **1987**, 1157-1158.

⁴⁸ Cheng, Q.; Xie, J-H.; Weng, Y-C. and You, S-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5739-5743.



iii. Indoloxazinones vinyliques

Très récemment, un nouveau précurseur de dipôle -1,3 a été décrit. L'indoloxazinone vinylique **B61**, après addition oxydante et décarboxylation, conduit au zwitterion **B62** dont la charge négative est délocalisée sur l'atome d'azote et sur le carbone C₃ nucléophile du noyau indolique. Une cycloaddition (3+2) avec le benzylidènemalononitrile **B63** a été mise au point et la réactivité de ce dipôle est alors contrôlée par le ligand du palladium. En présence de la phosphoramidite (*R,R*)-**L4**, le cyclopentane **B64**, provenant de l'addition de Michael par le carbone C₃, est obtenu avec une excellente régio-, diastéo- et énantiosélectivité. En revanche la phosphoramidite (*S*)-**L5**, beaucoup plus encombrée, fournit l'indoline **B65** avec un excellent contrôle de la régiosélectivité mais des diastéréo- et énantiosélectivités moindres (Schéma 20).⁴⁹

⁴⁹ Tian, F.; Yang, W-L.; Ni, T.; Zhang, J. and Deng, W-P. *Sc. Chin. Chem.* **2021**, *64*, 34-40.

stéréochimie de l'époxyde de départ (**B67a** ou **B67b**). En effet, une cinétique de réaction plus lente a été observée en présence de ces partenaires, autorisant alors une isomérisation des deux intermédiaires π -allylpalladium(II) menant ainsi à l'intermédiaire le plus stable, précurseur du cycloadduit *cis* le plus haut en énergie (Schéma 21, éq.2).⁵³

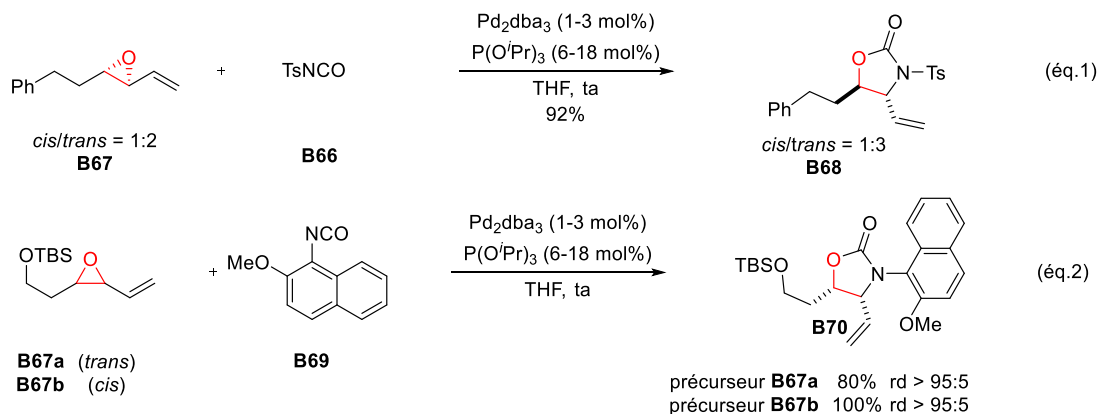


Schéma 21

Notons également que des cycloadditions d'autres hétérocumulènes, comme le dioxyde de carbone⁵⁴ et les carbodiimides,⁵⁵ permettent la synthèse de carbonates cycliques et de 1,3-oxazolidine-2-imines, respectivement.

Depuis ce travail, un grand nombre de méthodologies impliquant d'autres partenaires insaturés électrophiles a été développé pour accéder à des oxocycles à cinq chaînons. Un intérêt particulier a été apporté aux partenaires dipolaires carbonés pour la synthèse de tétrahydrofuranes, qui sont des structures importantes en chimie médicinale puisqu'elles sont retrouvées dans de nombreux produits naturels.⁵⁶ Yamamoto a initié ce travail en préparant par une cycloaddition (3+2) le tétrahydrofurane **B73** obtenu à partir du benzyldènemalononitrile **B63** avec un excellent rendement de 90% mais un rapport diastéréoisomérique de seulement 56:44. Cette méthode est toutefois limitée aux accepteurs de Michael très activés portant des groupements électroattracteurs peu encombrés.⁵⁷

⁵³ (a) Trost, B. M. and Sudhakar, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3792-3794. (b) Trost, B. M. and Sudhakar, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7933-7935.

⁵⁴ (a) Trost, B. M. and Angle, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6123-6124. (b) Fujinami, T.; Suzuki, T.; Kamiya, M.; Fukuzawa, S. and Sakai, S. *Chem. Lett.* **1985**, 199-200.

⁵⁵ (a) Larksarp, C. and Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3709-3715. (b) Larksarp, C. and Alper, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6229-6233.

⁵⁶ Fernandes, R. A.; Pathare, R. S. and Gorge, D. A. *Chem. - Asian J.* **2020**, *15*, 2815-2837.

⁵⁷ Shim, J-G. and Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3067-3071.

Avec le développement de nouveaux ligands pour la catalyse au palladium(0), un essor important de cette stratégie a eu lieu à partir des années 2010. Une méthode diastéréo- et énantiosélective, utilisant le ligand *P,N*-ferrocényl chirale (*S*)-**L6** et impliquant le β -nitro styrène **B74**, décrit l'accès aux tétrahydrofuranes énantioenrichis de type **B75**.⁵⁸ En utilisant la (*R*)-BINAP, une méthode hautement sélective impliquant des cétones α,β -insaturées **B76** a également été mise au point.⁵⁹

Les allènes sont connus pour pouvoir réagir avec des nucléophiles, Hou et Ding ont donc postulé que ces derniers pouvaient se comporter en tant qu'alcènes activés dans une potentielle cycloaddition (3+2) avec un époxyde vinylique. Après avoir choisi l'amide α -allénique **B78** comme dipolarophile, l'utilisation d'un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) chirale, qui a récemment émergé comme un ligand monodentate très efficace dans des transformations asymétriques catalysées par un métal de transition,⁶⁰ a été nécessaire pour préparer le tétrahydrofurane **B79** de manière diastéréo- et énantiosélective.⁶¹

L'introduction d'un groupement *gem*-difluoré au sein de squelettes hétérocycliques revêt une importance particulière en chimie médicinale puisque ce dernier améliore les propriétés pharmacocinétiques d'un composé bioactif. La présence de deux atomes de fluor sur les alcènes *gem*-difluorés **B80** rend ces derniers plus réactifs grâce au fort pouvoir électroattracteur de l'atome de fluor qui augmente l'électrophilicité de la double liaison. Ainsi Zheng et Zhao ont très récemment développé une synthèse asymétrique du tétrahydrofurane **B81** en utilisant la (*R*)-BINAP comme ligand, néanmoins ils ne sont pas parvenus à rendre la transformation parfaitement diastéréosélective (rd = 79:21, ee = 95% pour le diastéréoisomère majoritaire).⁶²

Très récemment des méthodes ont décrit l'accès à des 2,3-dihydrofuranes. En effet, les alcynes sont également des partenaires viables pour des cycloadditions (3+2) impliquant des époxydes vinyliques et le propiolate de méthyle **B82** a pu fournir énantiosélectivement le cycle à cinq chaînons **B83** correspondant grâce à l'utilisation du ligand *P,N* (*S,S*)-**L7** (Schéma 22).⁶³

⁵⁸ (a) Wu, W-Q.; Ding, C-H. and Hou, X-L. *Synlett* **2012**, *23*, 1035-1038. (b) Pour une cycloaddition avec des nitroalcènes voir: Du, J.; Jiang, Y-J.; Suo, J-J.; Wu, W-Q.; Liu, X-Y.; Chen, D.; Ding, C-H.; Wei, Y. and Hou, X-L. *Chem. Comm.* **2018**, *54*, 13143-13146.

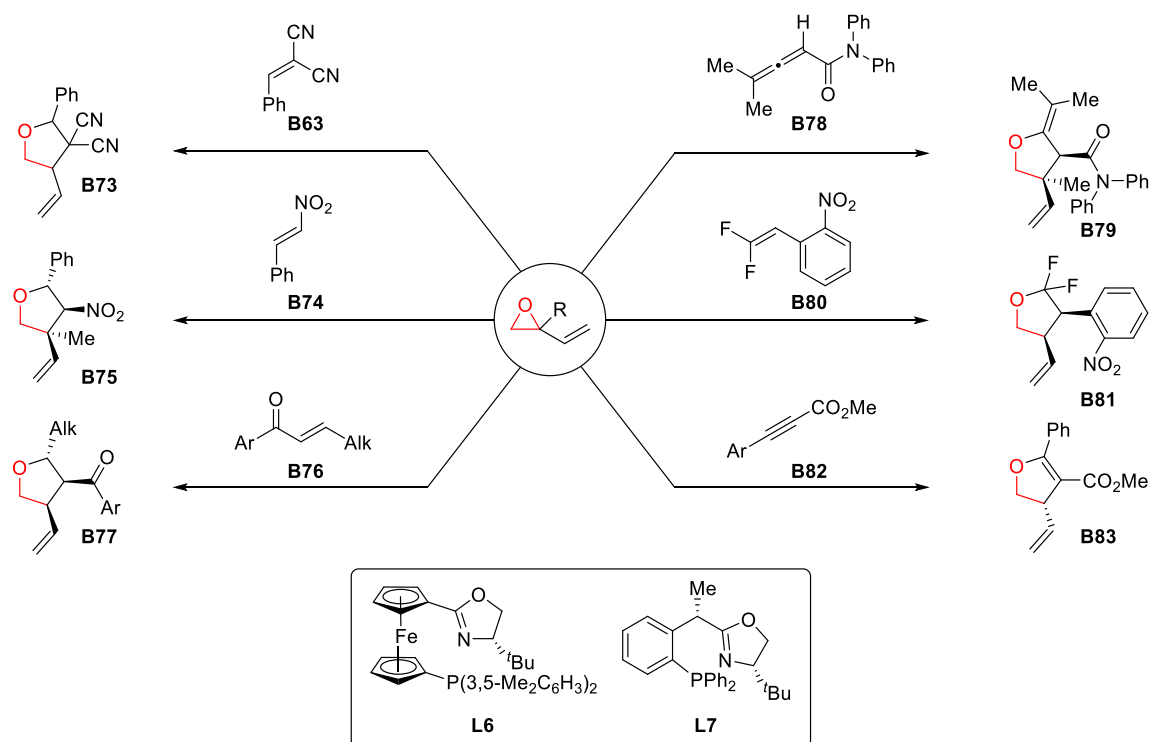
⁵⁹ Suo, J-J.; Du, J.; Liu, Q-R.; Chen, D.; Ding, C-H.; Peng, Q. and Hou, X-L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6658-6661.

⁶⁰ Nolan, S. P. **2014**, *N-Heterocyclic carbenes in synthesis*. John Wiley & Sons.

⁶¹ Wang, W-Y.; Wu, J-Y.; Liu, Q-R.; Liu, X-Y.; Ding, C-H. and Hou, X-L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4773-4776.

⁶² Liu, J.; Yu, L.; Zheng, C. and Zhao, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23641-23645.

⁶³ Wang, J.; Li, Y-F.; Du, J.; Huang, S.; Ding, C-H.; Wong, H. N. C. and Hou, X-L. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1561-1565.



Ces cycloadditions d'époxydes vinyliques sont bien souvent limitées à l'oxyde de butadiène **B87** ou d'isoprène, qui sont les deux disponibles commercialement, comme le montrent les exemples précédemment présentés. Dans ce contexte, un autre précurseur permettant d'accéder aux mêmes zwitterions intermédiaires a été mis au point pour étendre le champ d'application de ces transformations.

En 2014, Zhang a montré que le même dipôle -1,3 oxygéné **B84** était également obtenu à partir de l'éthylène carbonate vinylique (VEC) **B85** par une addition oxydante menant à l'intermédiaire **B86** suivie d'une étape de décarboxylation. La synthèse de ces précurseurs est très similaire à celle de l'époxyde vinylique **B87** portant un groupement phényle, mais leur plus grande stabilité facilite leur utilisation et leur stockage (Schéma 23).^{59,64}

⁶⁴ Han, S.-J.; Cavitt, M. A. and Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3300-3303.

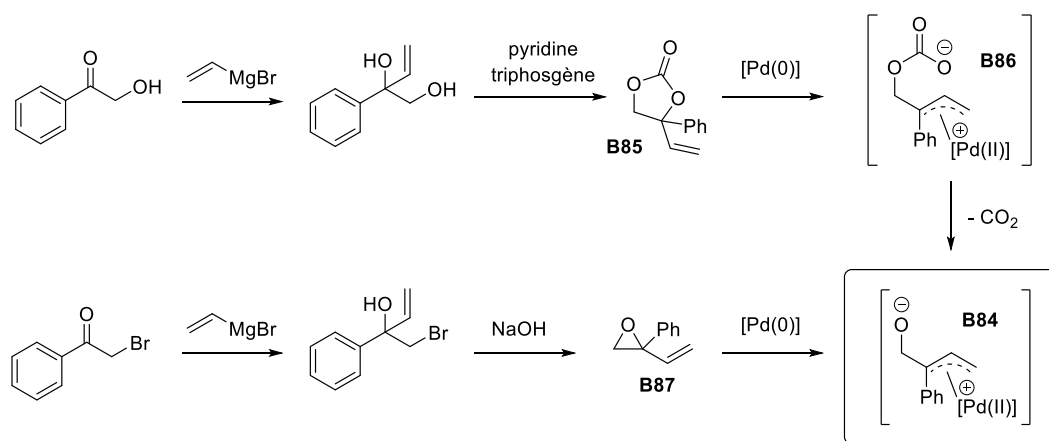


Schéma 23

Lorsque que cet intermédiaire zwitterionique π -allylpalladium(II) **B84** est mis en présence de divers alcènes activés **B89**, les tétrahydrofuranes **B88** [THF, ta] sont alors obtenus avec d'excellentes sélectivités grâce à l'utilisation de la phosphoramidite chirale encombrée (*S*)-**L8** (Schéma 24).⁶⁵ Ce précurseur de dipôle est donc adapté à la réalisation de réactions de cycloaddition énantiosélectives.

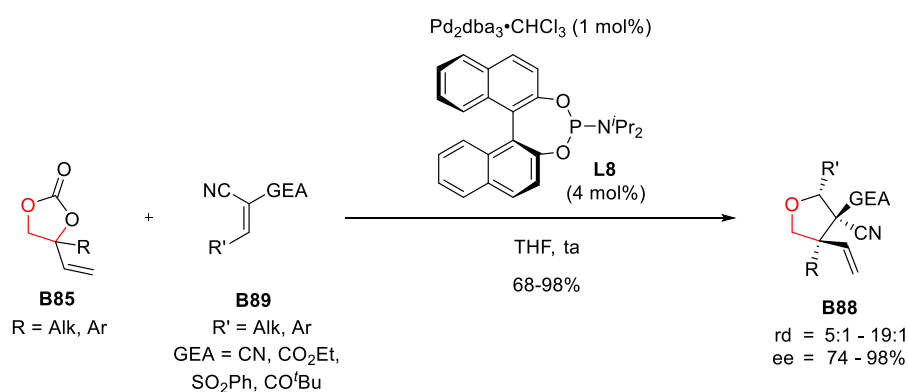


Schéma 24

En 2020 une étude décrivant la préparation d'1,3-oxazolidines **B90** a comparé la réactivité du VEC **B85** et de l'époxyde vinylique **B87** portant tous les deux un groupement phényle en position allylique, en présence de l'imine cyclique **B91** de configuration (*Z*). Dans les mêmes conditions [ligand phosphoramidite **L9**, toluène, 80 °C], le cycloadduit **B90** est obtenu avec un meilleur excès énantiomérique à partir du VEC **B85** (78% contre 56%). Le rendement légèrement inférieur (94% contre 85%) pourrait être expliqué par le manque de stabilité de **B87** (Schéma 25 éq.1 et éq.2).⁶⁶

Bien qu'il soit difficile d'expliquer cette augmentation importante d'énantiosélectivité, celle-ci pourrait reposer sur les cinétiques différentes des deux transformations, puisqu'un intermédiaire

⁶⁵ (a) Khan, A.; Zheng, R.; Kan, Y.; Ye, J.; Xing, J. and Zhang, Y. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6439-6442. (b) Khan, A.; Yang, L.; Xu, J.; Jin, L. Y. and Zhang, Y. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *126*, 11439-11442.

⁶⁶ Park, J-U.; Ahn, H-I.; Cho, H-J.; Xuan, Z. and Kim, J. H. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1836-1840.

supplémentaire **B86** (avant décarboxylation) intervient dans le cas du VEC, ce qui pourrait alors favoriser une isomérisation π - σ - π de l'intermédiaire palladé.

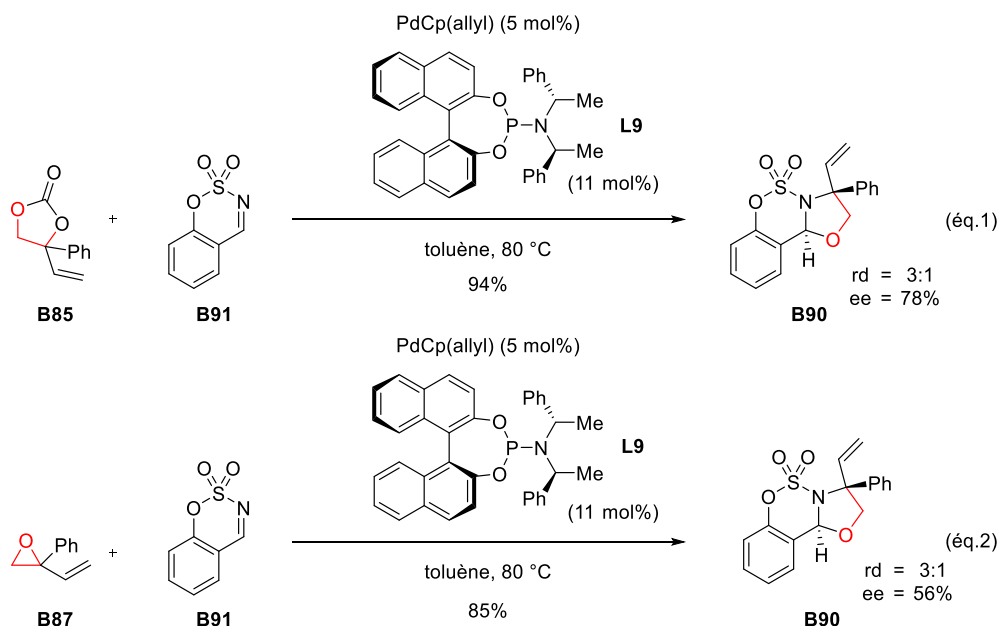


Schéma 25

Au cours de cette étude, le criblage de ligands a également conduit à l'isomère à sept chaînons **B92** issu d'une cycloaddition (5+2). En effet lorsque la (*S*)-SEGPHOS est employée [toluène, 80 °C], ce nouveau cycloadduit est obtenu régiosélectivement (Schéma 26).⁶⁶

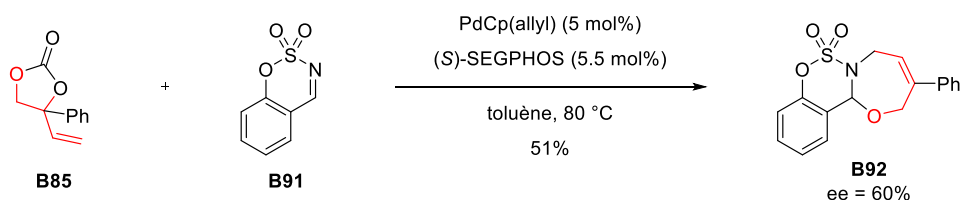


Schéma 26

En effet, l'essor récent de ces VEC pour ces stratégies de cycloadditions résulte de la possibilité d'introduire facilement un groupement phényle encombré en position allylique. Cette contrainte stérique favorise alors la cyclisation en position terminale du π -allylpalladium(II) (voie b) par rapport à la position interne encombrée (Schéma 27, voie a). Ainsi, les éthylènes carbonates vinyliques (et les oxiranes vinyliques) peuvent également se comporter en tant que dipôles -1,5 oxygénés.

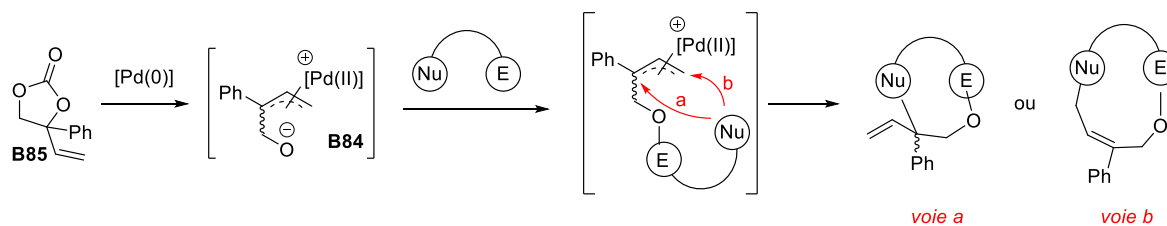


Schéma 27

Zhao a été le premier à exploiter ces précurseurs pour accéder à des cycles de taille moyenne. En présence de l'azadiène benzofuranique **B93**, bien connu pour pouvoir incorporer 4 atomes dans des réactions d'annélation mettant en jeu une réaromatisation du benzofurane, la réactivité de l'espèce zwitterionique **B95** se trouve être hautement dépendante du groupement R. Lorsque ce dernier est encombré (**B85**, R = Ph), l'attaque nucléophile a lieu sur le carbone terminal du π -allylpalladium(II) et forme alors le cycle à neuf chaînons **B96** [dppbz, CH_2Cl_2 , ta]. En revanche, dans les mêmes conditions réactionnelles, lorsque le groupement R est un hydrogène (**B94**), seule la cycloaddition (3+2) menant au spirocycle **B97** est observée. Notons que l'azépane qui pourrait être obtenu *via* une cycloaddition (4+3) n'a pas été obtenu au cours de cette étude (Schéma 28).⁶⁷

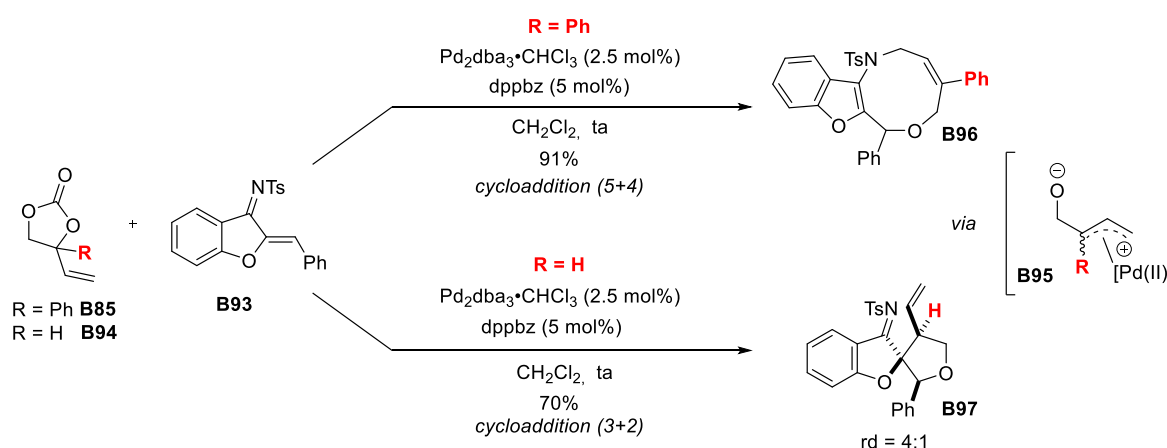


Schéma 28

Le même groupe de recherche a ensuite mis au point une version énantiosélective de cette cycloaddition (5+4) originale. Ainsi, en utilisant le ligand diphosphine (*S,S*)-Chiraphos **L10** [toluène, ta], les mêmes oxazonanes ont été isolés avec de bons excès énantiomériques, supérieurs à 85%.⁶⁸ Cette énantiosélectivité a pu être augmentée par la suite grâce au développement d'une nouvelle famille de ligands bidendates *P,N*-SIPHOX, de type (*S,S*)-**L11**. Ainsi, à partir de l'époxyde vinylique **B87**, les cycloadduits à neuf chaînons ont été isolés avec des excès énantiomériques supérieurs à 95% (Schéma 29).⁶⁹

⁶⁷ Yang, L.-C.; Rong, Z.-Q.; Wang, Y.-N.; Tan, Z. Y.; Wang, M. and Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2927-2931.

⁶⁸ Rong, Z.-Q.; Yang, L.-C.; Liu, S.; Yu, Z.; Wang, Y.-N.; Tan, Z. Y.; Huang, R.-Z.; Lan, Y. and Zhao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15305-15307.

⁶⁹ Wang, Y.-N.; Yang, L.-C.; Rong, Z.-Q.; Liu, T.-L.; Liu, R. and Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 1612-1616.

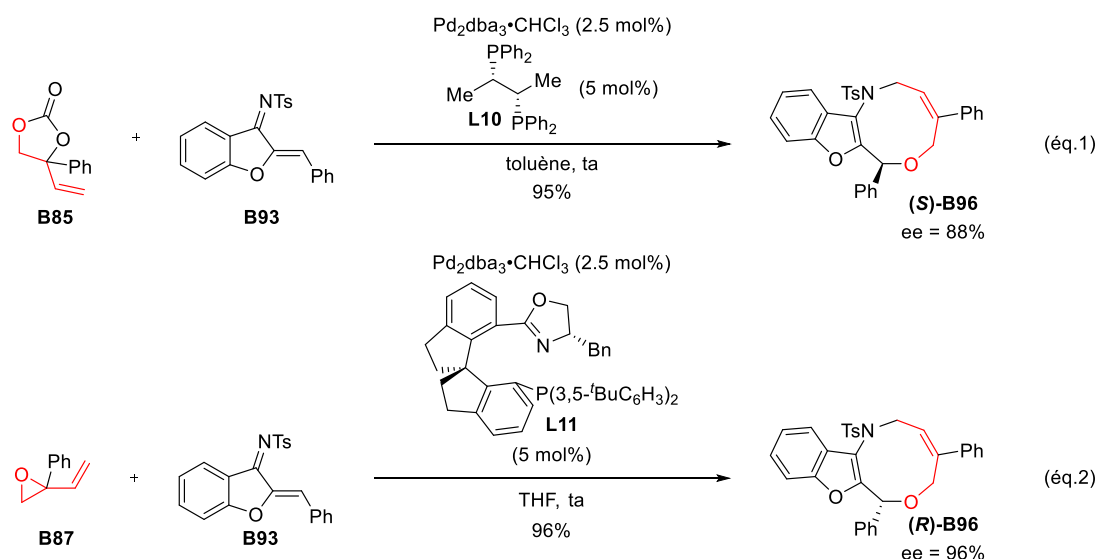


Schéma 29

Depuis ces travaux de Zhao, de nombreuses études se sont penchées sur ce nouveau dipôle -1,5 oxygéné. Ainsi plusieurs cycles à sept chaîons ont pu être préparés par cycloaddition (5+2) en présence d'alcènes dérivés de l'acide barbiturique,⁷⁰ d'imines cycliques dérivés du sulfamate,⁷¹ de cétènes photogénérés par réarrangement de Wolff⁷² ou encore d'énals avec une catalyse synergique impliquant des NHC.⁷³ Guo est également parvenu à synthétiser des cycles à huit chaîons *via* une annulation (5+3) avec des d'imines d'azométhine.⁷⁴

D'autres préparations de cycles à 9 chaîons ont également été décrites. Ainsi en présence du diène appauvri en électrons **B97**, l'oxonane **B98** est formé avec une régiosélectivité complète. Le cycle à sept chaîons **B99**, résultat d'une cycloaddition (5+2) au cours de laquelle le diène se comporte comme un alcène activé, est également accessible en modifiant les conditions réactionnelles [Pd(PPh₃)₄, THF, 60 °C]. Ce dernier est alors obtenu sous contrôle thermodynamique, alors que le cycloadduit **B98** est obtenu sous contrôle cinétique (Schéma 30).⁷⁵

⁷⁰ Gao, X.; Zhu, D.; Chen, Y.; Deng, H.; Jiang, F.; Wang, W.; Wu, Y. and Guo, G. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7158-7163.

⁷¹ Wu, Y.; Yuan, C.; Wang, C.; Mao, B.; Jia, H.; Gao, X.; Liao, J.; Jiang, F.; Zhou, L.; Wang, Q. and Guo, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6268-6271.

⁷² Wei, Y.; Liu, S.; Li, M.-M.; Li, Y.; Lan, Y.; Lu, L.-Q. and Xiao, W.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 133-137.

⁷³ Singha, S.; Patra, T.; Daniliuc, C. G. and Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3551-3554.

⁷⁴ Yuan, C.; Wu, Y.; Wang, D.; Zhang, Z.; Wang, C.; Zhou, L.; Zhang, C.; Song, B. and Guo, H. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 652-658.

⁷⁵ Zhang, X.; Li, X.; Li, J.-L.; Wang, Q.-W.; Zou, W.-L.; Liu, Y.-Q.; Jia, Z.-Q.; Peng, F. and Han, B. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 2888-2894.

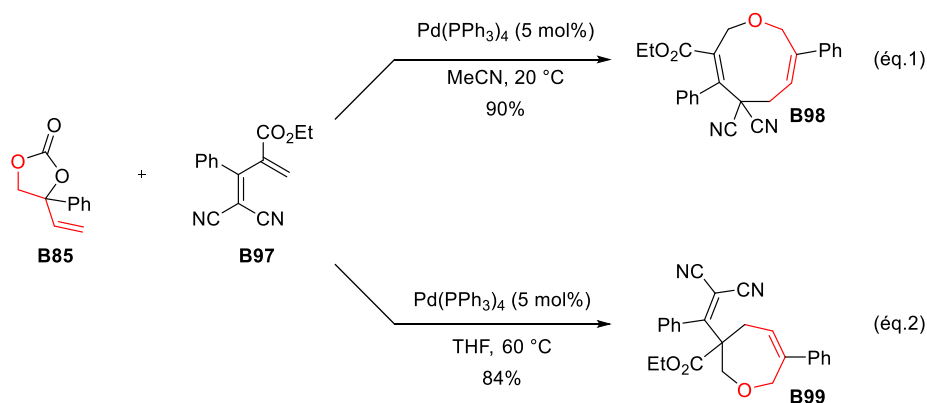


Schéma 30

Une élégante méthodologie a également été développée par Shibata pour accéder à l'oxazonane **B100** à partir de l'éthylène carbonate vinylique **B85** et de la benzoxaninone trifluorométhyle **B101** *via* une cycloaddition (5+4). La formation de ce cycloadduit repose sur une double décarboxylation et un mécanisme plausible est proposé ci-dessous. Une addition oxydante suivie d'une décarboxylation conduirait à l'intermédiaire **B84**, qui par une attaque nucléophile sur le carbone électrophile C₁ de **B101** conduirait à l'intermédiaire **B102**. Ce dernier peut alors évoluer pour former l'intermédiaire clé **B103** par décarboxylation. Notons qu'ici le cycloadduit à sept chaîons n'est pas observé et donc que **B85** se comporte uniquement en tant que dipôle -1,5, ce qui peut être rationalisé par une gêne stérique entre le groupement sulfonamide de **B101** et le groupement phényle de **B85** (Schéma 31).⁷⁶

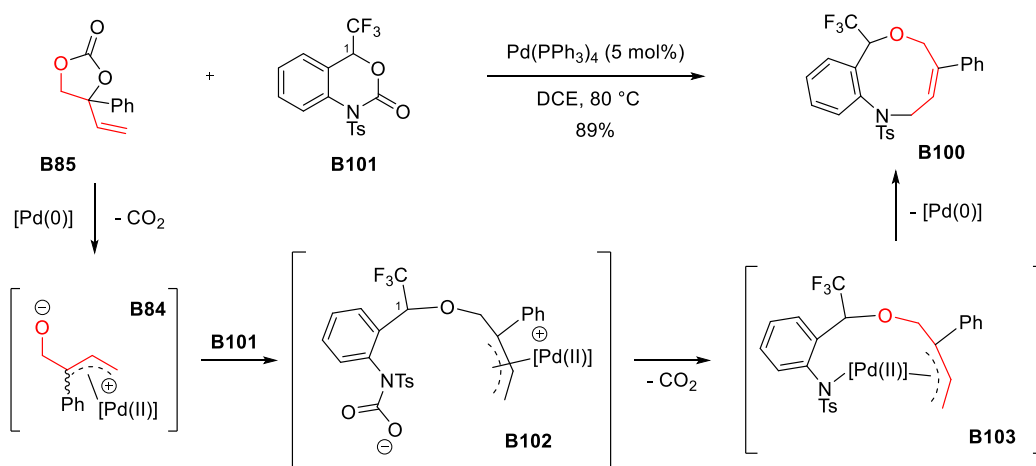


Schéma 31

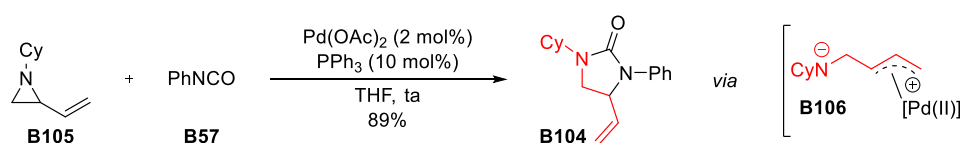
⁷⁶ Das, P.; Gondo, S.; Nagender, P.; Uno, H.; Tokunaga, E. and Shibata, N. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3276-3281. (b) Uno, H.; Punna, N.; Tokunaga, E.; Shiro, M. and Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 8187-8194.

La préparation de cycles de taille supérieure a également été rapportée et des cycles à onze chaînons ont pu être synthétisés en présence d'anhydride isatoïque ainsi que des cycles à dix et douze chaînons en partant de divers anhydrides cycliques.⁷⁷

ii. *Aziridines et oxazolidinones vinyliques*

Les époxydes et les éthylènes carbonates vinyliques présentés dans la partie précédente possèdent des équivalents azotés: les aziridines et oxazolidinones vinyliques. L'azote, par comparaison à l'oxygène, possède un groupement supplémentaire qui a alors une influence sur la cinétique de formation du dipôle et sur la nucléophilicité de l'anion formé. Il est donc primordial de trouver un équilibre entre la stabilisation de l'azote anionique formé, favorisant l'addition oxydante et une éventuelle décarboxylation formant l'espèce réactive, et la nucléophilicité de ce dernier, favorisant l'addition nucléophile sur un partenaire électrophile de cycloaddition.

La première utilisation de ces substrats dans des réactions de cycloaddition pallado-catalysée a été décrite en 2000 par Alper qui a fait réagir des hétérocumulènes. Par exemple, en présence de l'isocyanate de phényle **B57**, le carbamate **B104** a été obtenu avec un excellent rendement, en utilisant la triphénylphosphine comme ligand et la *N*-cyclohexylaziridine vinylique **B105** comme précurseur de l'intermédiaire **B106** (Schéma 32).⁷⁸



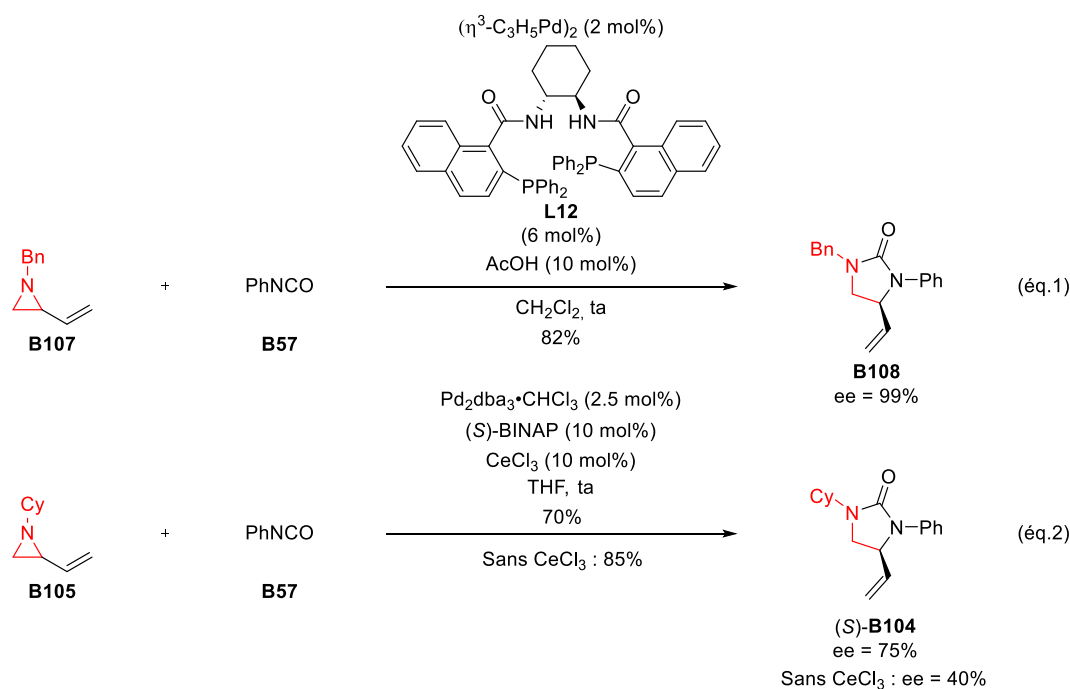
Depuis cette découverte initiale, des versions asymétriques de cette transformation ont été développées. Trost a réussi à atteindre l'excellent excès énantiomérique de 99% grâce à l'utilisation du ligand (*R,R*)-DACH-naphtyle **L12** (Schéma 33, éq.1).⁷⁹ La (*S*)-BINAP s'est également montrée capable d'induire de l'énantiosélectivité pour ce type de transformations. Toutefois l'utilisation de chlorure de cérium(III) a été nécessaire pour atteindre une bonne induction asymétrique. La présence de ce sel pourrait augmenter la cinétique de l'équilibre π - σ - π entre les intermédiaires π -allylpalladium(II) (Schéma 33, éq.2).⁸⁰

⁷⁷ (a) Dai, Q.-S.; Tao, Y.-M.; Zhang, X.; Leng, H.-J.; Huang, H.; Xiang, P.; Li, Q.-Z.; Wang, Q.-W. and Li, J.-L. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 12439-12442. (b) Wu, H.-H.; Fan, X.-Z.; Tang, Z.; Zhang, H.; Cai, L.-Y.; Bi, X.-F. and Zhao, H.-W. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2802-2806.

⁷⁸ Butler, D. C. D.; Inman, G. A. and Alper, H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5887-5890.

⁷⁹ Trost, B. M. and Fandrick, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11836-11837.

⁸⁰ Dong, C. and Alper, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 1537-1540.



La réactivité des aziridines vinyliques a également été étudiée en présence de dipolarophiles carbonés dans des cycloadditions (3+2) avec des alcènes activés trisubstitués⁸¹ et monosubstitués,⁸² des cétones α,β -insaturées,⁸³ des 3-nitroindoles⁸⁴ ou encore des nitro-énynes.⁸⁵ Une méthodologie diastéréosélective a également été mise au point en présence d'imines cycliques permettant la préparation d'imidazolidines.⁸⁶

Des équivalents azotés des VEC ont été préparés, des oxazolidinones vinyliques qui, après une addition oxydante suivie d'une étape de décarboxylation, peuvent conduire à l'intermédiaire zwitterionique **B109**. Ainsi la pyrrolidine hautement substituée **B110**, contenant trois centres asymétriques contigus, a été préparée à partir du précurseur de dipôle **B111** et de l'alcène activé trisubstitué **B112**. Pour contrôler la configuration de ces trois centres, il est nécessaire d'une part de discriminer une des faces de l'alcène prochiral et d'autre part de contrôler la chiralité planaire du π -allylpalladium(II) *via* une interconversion π - σ - π . Dans ce contexte, Ooi et son groupe ont développé deux nouveaux ligands **L13** et **L14** possédant une phosphine liée à un sel d'ammonium chiral. Alors que la partie phosphine va se lier à l'atome de palladium, l'azote anionique pourra former une paire d'ions avec l'ammonium. Ce ligand s'est montré très efficace dans cette transformation puisque d'excellentes

⁸¹ Aoyagi, K.; Nakamura, H. and Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5977-5980.

⁸² Lowe, M. A.; Ostovar, M.; Ferrini, S.; Chen, C. C.; Lawrence, P. G.; Fontana, F.; Calabrese, A. A. and Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6370-6374.

⁸³ Xu, C-F.; Zheng, B-H.; Suo, J-J.; Ding, C-H. and Hou, X-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1604-1607.

⁸⁴ Zhang, J-Q.; Tong, F.; Sun, B-B.; Fan, W-T.; Chen, J-B.; Hu, D. and Wang, X-W. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2882-2891.

⁸⁵ Drew, M. A.; Tague, A. J.; Richardson, C.; Pyne, S. G. and Hyland, C. J. T. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4635-4639.

⁸⁶ Spielmann, K.; Lee, A. V. D.; Marcia de Figueiredo, R. and Campagne, J-M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1444-1447.

sélectivités ont été obtenues (Schéma 34, éq.1).⁸⁷ Ce ligand a également pu être utilisé dans une cycloaddition (3+2) pour préparer l'imidazolidine **B114** à partir d'imines sulfonyles telle que **B115**. D'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités ont alors été observées (Schéma 34, éq.2).⁸⁸

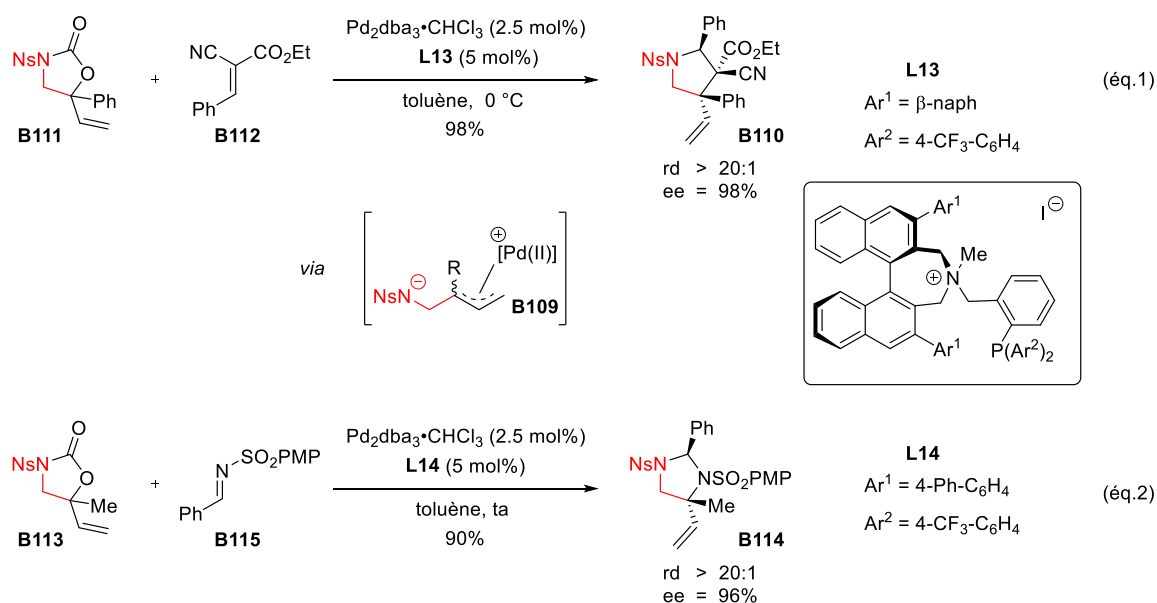


Schéma 34

Les oxazolidinones de type **B116** peuvent, à l'instar de leurs homologues oxygénés, se comporter en tant que dipôles -1,5. Néanmoins, un unique exemple a décrit cette facette de leur réactivité à ce jour. En présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), l'allylidène malononitrile **B117** joue le rôle de dipôle électrophile -1,4, précurseur de l'azonane **B118** [MeCN, 10 °C], ou bien de dipôle -1,2, menant à l'azépane **B119** [THF, 60 °C] (Schéma 35).⁷⁵

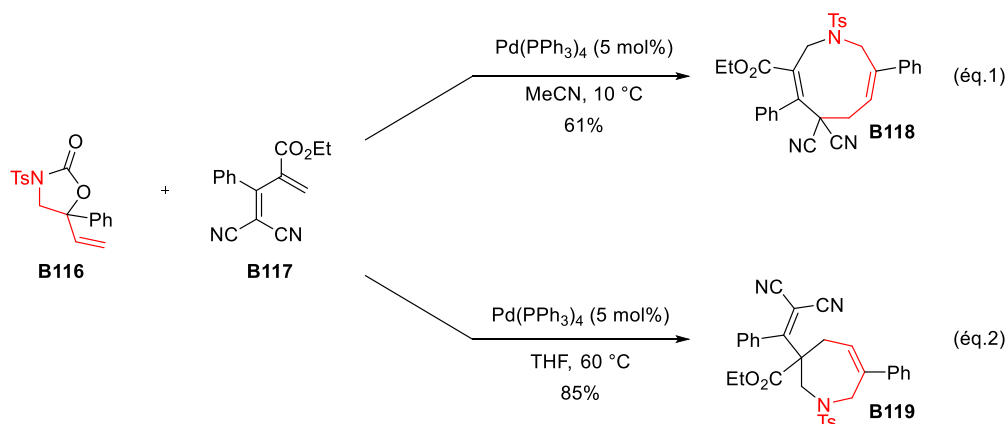


Schéma 35

⁸⁷ Ohmatsu, K.; Imagawa, N. and Ooi, T. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 47-51.

⁸⁸ Ohmatsu, K.; Kawai, S.; Imagawa, N. and Ooi, T. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4304-4306.

Le peu d'exemples rapportés dans la littérature pourrait être expliqué par la préparation plus difficile de ce carbamate vinylique, par comparaison au carbonate vinylique (quatre étapes au lieu de deux).

iii. Précurseurs de cations oxyallyliques

La réactivité des cations oxyallyliques a fait l'objet de nombreux travaux, notamment pour accéder à des cycles à sept chaînons par cycloadditions (4+3).⁸⁹ Cependant les cations oxyallyliques stabilisés par un complexe de palladium ont quant à eux été peu décrits dans la littérature. En 1989, Trost a montré que la 1-(acyloxy)-3-(silyl)-2-propanone **B120** générerait l'intermédiaire d'intérêt **B121** après addition oxydante et désilylation par traitement par un catalyseur au palladium(0). Ce dernier n'a toutefois pas permis d'obtenir le tétrahydrofurane **B122** en présence du diméthyle benzylidenemalonate **B123**. Ce dipôle -1,3 carboné est non réactif face des alcènes activés (Schéma 36, éq.1).⁹⁰

Ce même intermédiaire peut également être obtenu à partir du carbonate cyclique **B124** par addition oxydante et décarboxylation. En présence d'un puissant électrophile comme l'isocyanate de phényle **B57** et de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), le carbamate **B125** a été obtenu avec l'excellent rendement de 97% [toluène, reflux]. Le cation oxyallylique pallado-stabilisé réagit donc ici en tant que dipôle -1,3 oxygéné et non carboné (Schéma 36, éq.2).⁹¹ Ces résultats sont en accord avec le travail de Fujimoto, qui a estimé par des calculs Hartree-Fock que la différence énergétique entre **B121** et **B126** était de 8.9 kcal/mol.⁹² Notons qu'une cycloaddition (3+2) en présence du benzaldéhyde a également été décrite quelques années plus tôt par Inoue et conduit à une furanone. Néanmoins cette méthodologie est limitée aux aldéhydes aromatiques et nécessite des conditions dures [sans solvant, 70 °C].⁹³

⁸⁹ Harmata, M. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8886-8903.

⁹⁰ Trost, B. M. and Schneider, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4430-4433.

⁹¹ Ohe, K.; Matsuda, H.; Ishihara, T.; Ogoshi, S.; Chatani, N and Murai, S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1173-1177.

⁹² Oishi, Y.; Sakamoto, E. and Fujimoto, H. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 231-238.

⁹³ Inoue, Y.; Matsushita, K.; Yen, I-F. and Imaizumi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 20, 1377-1378.

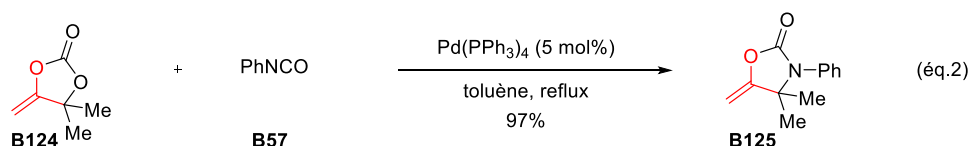
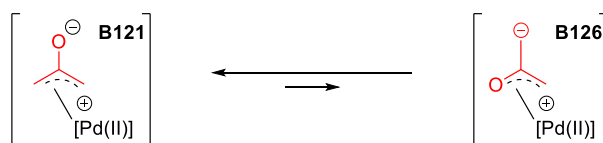
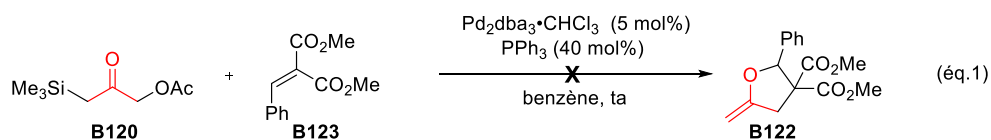


Schéma 36

Très récemment, un nouveau précurseur de cations oxyallyliques pallado-stabilisés a été rapporté. Le groupe de Zi a présenté le méthylèncarbonate vinylique cyclique (VMCC) **B127** qui, sous une catalyse au palladium(0), forme après ouverture de cycle et décarboxylation l'intermédiaire **B129** en équilibre avec le palladocycle à six chaînons **B130**. Des calculs DFT ont montré que le carbone C₁ est nucléophile. Cet intermédiaire possède donc une réactivité inversée par rapport à un cation oxyallylique. Ces données laissent à penser qu'une cycloaddition (3+2) en demande inverse est possible. En effet, en présence du nitro-éthylène **B131** la formation de la cyclopentenone **B132** a été observée et le développement d'un nouveau ligand, la (*S,Rp*)-FeUrPhos **L15**, a été nécessaire pour obtenir une transformation avec une excellente régio-, diastéréo- et énantiosélectivité. La présence d'une urée sur le ligand permet de créer un deuxième site de coordination substrat-catalyseur puisque celle-ci peut former des interactions stabilisantes avec l'oxygène de l'énolate de palladium (Schéma 37).⁹⁴

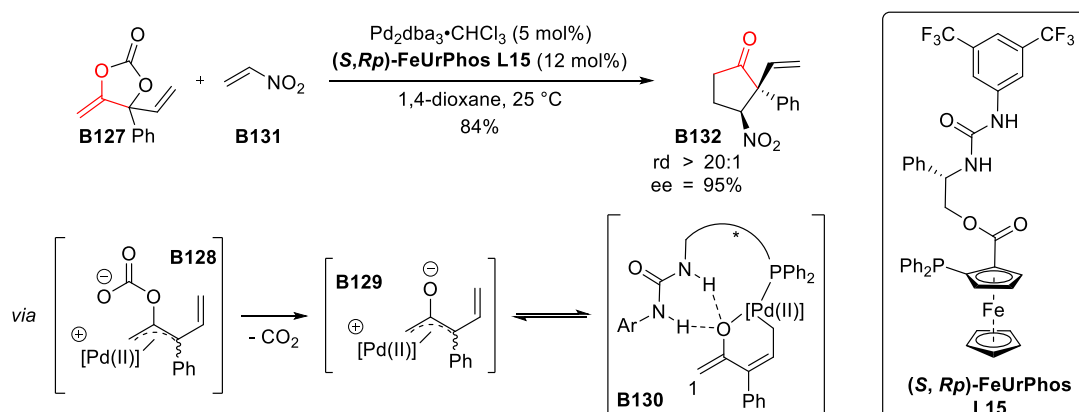
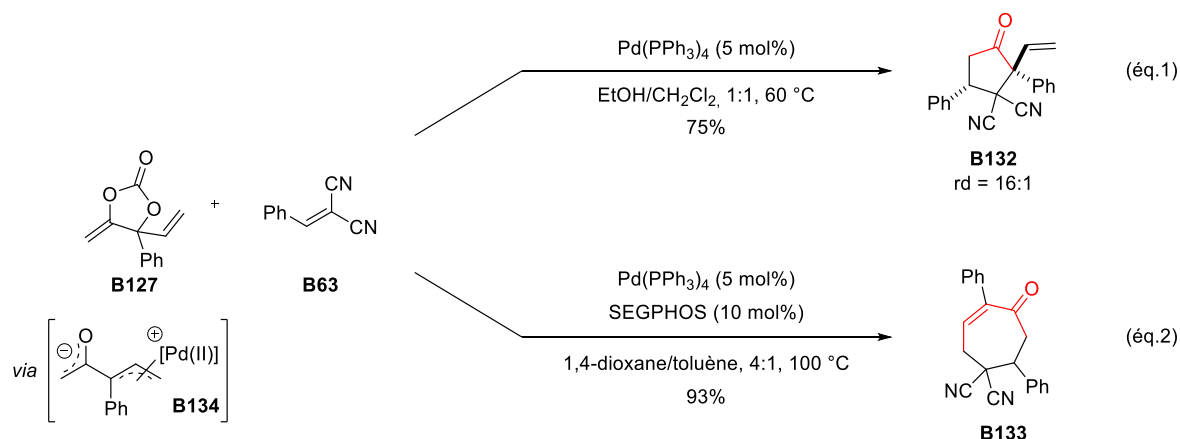


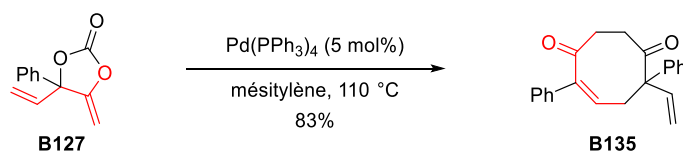
Schéma 37

⁹⁴ Zheng, Y.; Qin, T. and Zi, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 1038-1045.

En parallèle, le groupe de Wusheng Guo a utilisé ces mêmes précurseurs en cycloaddition avec des alcènes électrophiles dérivés du malononitrile **B63**. Ainsi, le tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) a catalysé [EtOH/CH₂Cl₂, 1:1, 60 °C] la formation de la cyclopentanone **B132** avec une excellente diastéréosélectivité. Une modification du système catalytique, avec l'utilisation de la SEGPHOS comme ligand [1,4-dioxane/toluène, 4:1, 100 °C], a permis la préparation sélective de l'heptanone α,β -insaturée **B133**, résultant d'une cyclisation sur le carbone terminal du π -allylpalladium(II) **B134** (Schéma 38).⁹⁵



Guo a également décrit la dimérisation du VMCC **B127** fournissant le cyclooctanoïde **B135** *via* une ambitieuse annulation (5+3). Cet exemple permet d'illustrer le caractère amphiphile du dipôle **B134**. Des calculs utilisant la théorie de la densité fonctionnelle ont permis de rationaliser les résultats obtenus au cours de cette transformation (Schéma 39).⁹⁶



Les VMCC peuvent donc également se comporter en tant que dipôle -1,5 afin d'accéder à des cycles de taille supérieure. Ainsi, la préparation du carbocycle à neuf chaînons **B136** a été effectuée par cycloaddition (5+4) avec le diène **B117** [1,4-dioxane/CH₂Cl₂, 1:1, -20 °C]. Notons que la régiosélectivité de cette transformation peut être contrôlée par la température, afin de former soit la cyclononane **B136**, le produit cinétique, soit la cycloheptanone **B137**, le produit thermodynamique (Schéma 40, éq.1).⁹⁷

⁹⁵ Yan, B.; Zuo, L.; Chang, X.; Liu, T.; Cui, M.; Liu, Y.; Sun, H.; Chen, W. and Guo, W. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 351-357.

⁹⁶ Zuo, L.; Ma, P.; Liu, T.; Chen, X.; Lavroff, R. H.; Chen, W-P.; Houk, K. N. and Guo, W. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7330-7335.

⁹⁷ Liu, Y.; He, Y.; Liu, Y.; Wei, K. and Guo, W. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2567-2572.

Une annulation (5+4) a également été développée avec l'azadiène linéaire **B138** afin de former régiosélectivement le cycloadduit **B139**. Au cours de leur optimisation les auteurs n'ont jamais observé d'autre cycloadduit. Néanmoins peu de ligands ont été testés et l'influence de la température n'a pas été discutée dans ce cas précis (Schéma 40, éq.2).⁹⁸

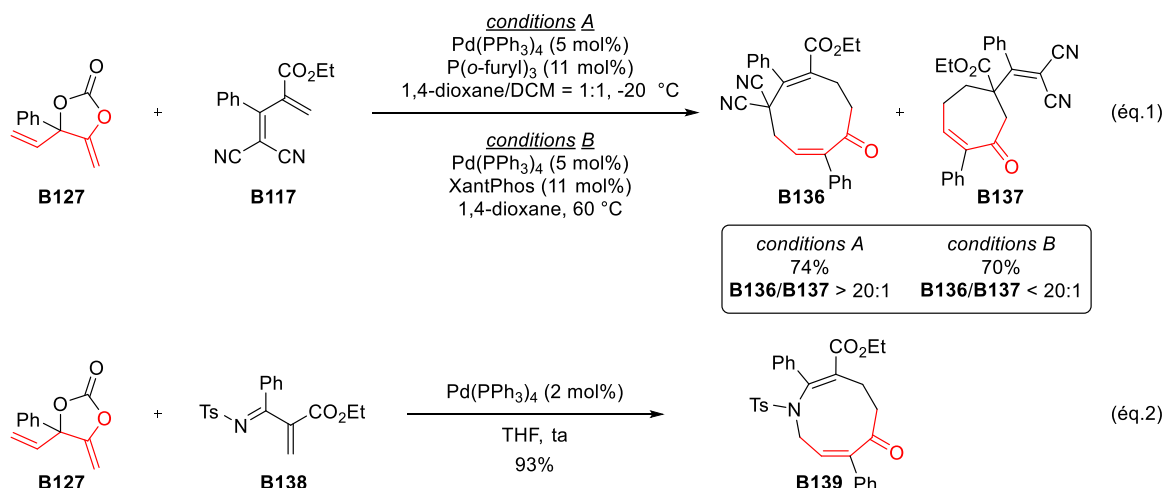


Schéma 40

Il est intéressant de remarquer qu'une régiosélectivité différente peut être observée lors de l'étape de fermeture de cycle en fonction des électrophiles utilisés. En présence d'isocyanates aryliques **B57** ou de trifluorométhyle acétophénonnes **B142**, les carbamates **B141** et les 1,3-dioxolanes **B143** ont été isolés avec une excellente sélectivité grâce à l'utilisation du ligand bis-phosphite (*R,R,R*)-**L16** dérivé du H₈-(*R*)-BINOL. Dans ces deux exemples le cation oxyallylique vinylique stabilisé par un complexe de palladium **B144** se comporte comme un dipôle -1,3 oxygéné, avec une parfaite sélectivité (Schéma 41).⁹⁹

⁹⁸ Liu, Y.; He, Y.; Liu, Y.; Wein K. and Guo, W. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 7004-7008.

⁹⁹ Pan, X.; Yu, L.; Wang, S.; Wu, R.; Ou, C.; Xu, M.; Chen, B.; Gao, Y.; Ni, H-L.; Hu, P.; Wang, B-Q. and Cao, P. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2099-2103.

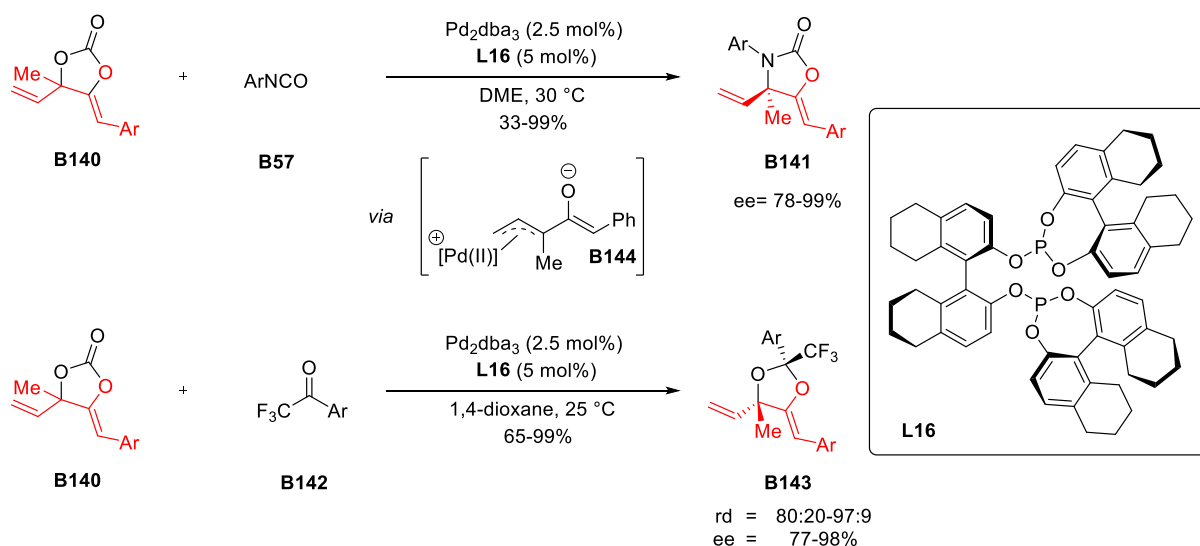


Schéma 41

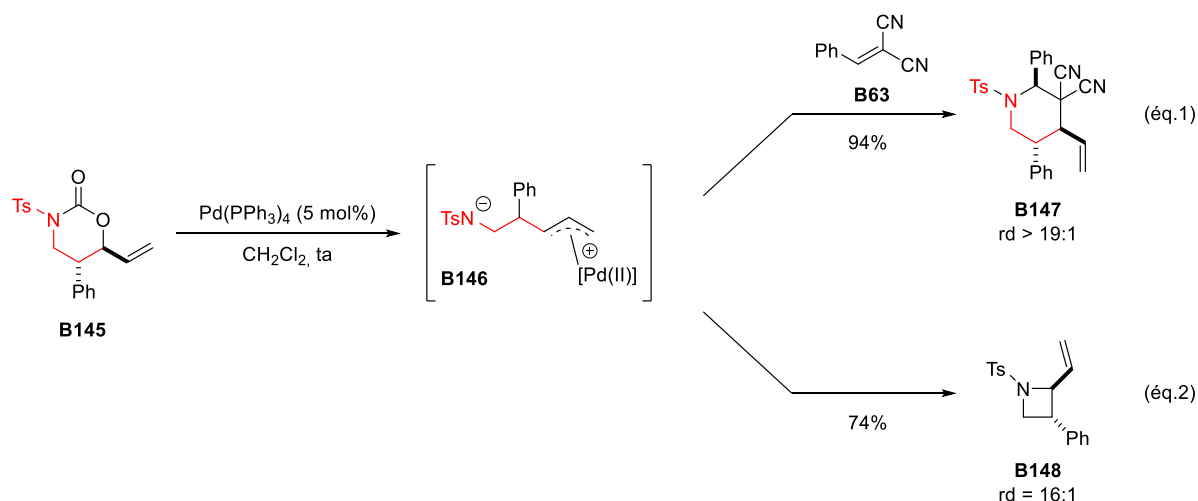
c. Précurseurs de dipôles -1,4

i. Oxazinanones et benzoxazinanones vinyliques

Des dipôles -1,4 azotés ont été popularisés par le groupe de Tunge à la fin des années 2000. Lorsque l'oxazinanone vinylique **B145** est traitée [CH_2Cl_2 , ta] par le tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), l'intermédiaire zwitterionique **B146** est formé par ouverture de cycle et décarboxylation. Un alcène accepteur de Michael tel que **B63** est alors susceptible d'intercepter cette espèce nucléophile pour former la pipéridine **B147** sous la forme d'un unique diastéréoisomère (Schéma 42, éq.1).

Cette cycloaddition (4+2) est en compétition avec la réaction de contraction de cycle menant à l'azétidine vinylique **B148**, qui est isolée (74%) lorsqu'aucun partenaire n'est présent en réaction (Schéma 42, éq.2).¹⁰⁰

¹⁰⁰ Wang, C. and Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3211-3214.



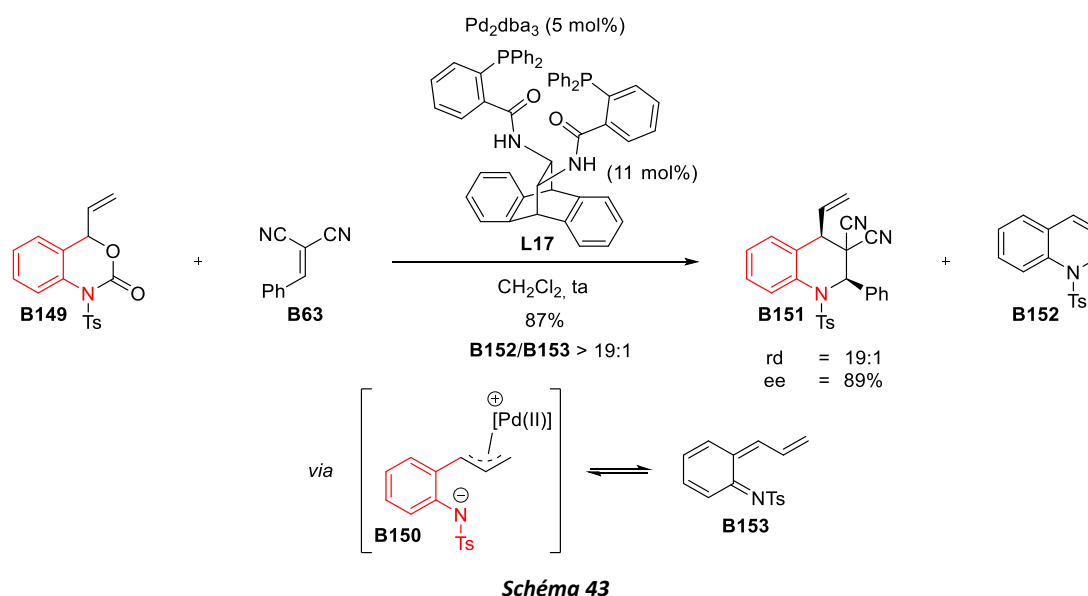
Signalons que ces azétidines vinyliques sont également susceptibles de former les mêmes dipôles -1,4 que l'oxazinanone par réouverture de cycle mais ont été très peu décrites dans des réactions d'annulation. Au début des années 2000, Alper a reporté leur réactivité vis-à-vis d'hétérocumulènes pour fournir les cycloadduits à 6 chaînons correspondants.¹⁰¹

Les benzoxazinanes de type **B149** ont été très étudiées pour réaliser des cycloadditions (4+n). Après addition oxydante et décarboxylation, l'espèce zwitterionique **B150** se comporte alors également comme un dipôle -1,4 azoté et une cycloaddition avec le benzylidènemalononitrile **B63** fournit l'hydroquinoline **B151** sous la forme d'un unique diastéréoisomère. En utilisant le ligand de Trost (*R,R*)-ANDEN-phényle **L17**, le cycloadduit a été isolé avec un bon excès énantiomérique de 89%.

Notons que l'hydroquinoline **B152** est formée lorsqu'aucun partenaire électrophile n'est impliqué [Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), CH₂Cl₂, ta]. La formation de ce produit peut provenir d'une cyclisation de l'intermédiaire π-allylpalladium(II) par addition sur le carbone terminal ou d'une électrocyclisation de l'*aza-ortho*-xylylène libre **B153** (Schéma 43).¹⁰²

¹⁰¹ (a) Inman, G. A.; Butler, D. C. D. and Alper, H. *Synlett*, **2001**, *SI*, 914-919. (b) Martorell, A.; Inman, G. A. and Alper, H. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *204-205*, 91-96.

¹⁰² (a) Wang, C. and Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8118-8119. (b) Wang, C.; Pahadi, N. and Tunge, J. A. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5102-5109.



La version asymétrique de cette transformation est toutefois limitée à des alcènes activés portant deux groupements cyano. Pour pallier à cette limitation, Xiao a préparé un nouveau type de ligand *P,S* hybride (*R,S*)-**L18** assemblant une phosphite achirale et un β -aminosulfure chiral. Ce ligand a permis la préparation de l'hydroquinoline **B154** hautement substituée comportant trois centres asymétriques contigus à partir de l'alcène activé trisubstitué **B155**. Pour expliquer le stéréocontrôle de cette transformation, une configuration rigide à six chaînons entre le palladium, les atomes de phosphore et de soufre du ligand a été proposée. L'encombrement stérique du groupement *para*-tolyle présent sur le soufre favorise l'état de transition **TS-B156**, où le soufre et le groupement phényle issu de l'alcène se trouvent en position *anti*, et explique donc la sélectivité lors de l'attaque nucléophile initiale. Un effet *trans* expliquerait la sélectivité lors de la formation de la liaison carbone-carbone cyclisante (Schéma 44).¹⁰³

¹⁰³ Wei, Y.; Lu, L-Q.; Li, T-R.; Feng, B.; Wang, Q.; Xiao, W-J. and Alper, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15272-15276.

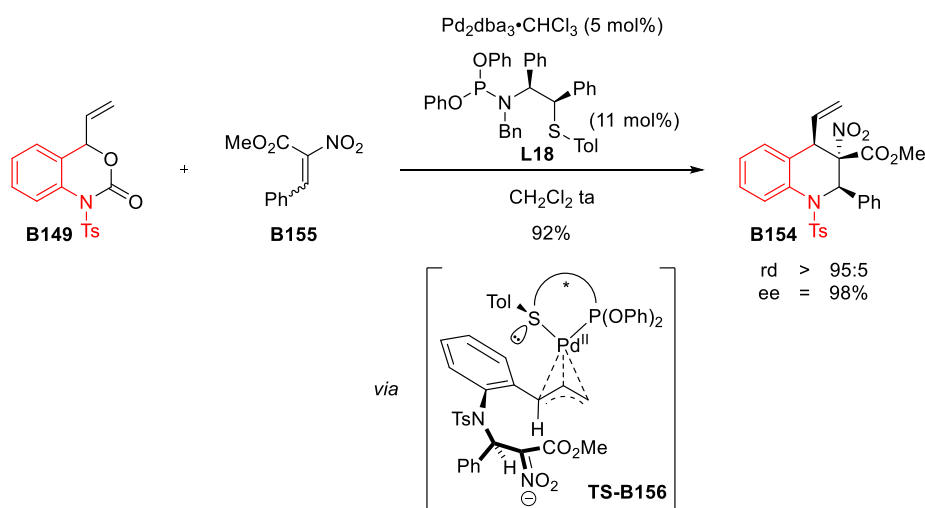


Schéma 44

Depuis ces travaux pionniers, des méthodes impliquant d'autres alcènes activés ont été développées. Ainsi la cycloaddition du 3-nitroindole **B158** catalysée par un sel de palladium(0) et un ligand-*P,N* chiral conduit au composé tétracyclique optiquement pur **B159**.¹⁰⁴ Le composé spirocyclique **B160** a également pu être préparé *via* une cycloaddition (3+2) énantiosélective grâce à l'utilisation d'une phosphoramidite chirale.¹⁰⁵ Un cétène photogénéré *in situ* a également été impliqué pour préparer le δ -lactame **B161** avec une excellente énantiosélectivité, grâce à l'utilisation du ligand *P,S* développé par Xiao (Schéma 45).¹⁰⁶

D'autres dipolarophiles ont également été engagés en cycloaddition, débouchant sur la synthèse d'une grande variété d'hétérocycles. Ainsi, l'action de l'ylure de soufre **B162** [CHCl_3 , -40 °C] a généré l'indoline **B163** par une annulation (4+1).¹⁰⁷ La préparation racémique du carbamate **B164** a été réalisée par cycloaddition de l'isocyanate **B57**¹⁰² et une version asymétrique efficace, utilisant une phosphoramidite chirale, conduit aux cycloadduits énantiomériquement enrichis.¹⁰⁸ Des cycles azotés à sept chaînons ont également été préparés par cycloaddition (4+3) de l'imine d'azométhine **B165** pour isoler des triazépanes énantioenrichis tel que **B166** (Schéma 45).¹⁰⁹

La catalyse coopérative a été mise en jeu pour débloquer l'accès à certains hétérocycles d'intérêt. Les NHC sont des organocatalyseurs extrêmement puissants pour réaliser des phénomènes de renversement de polarité (« umpolung ») et permettent ainsi d'accéder à des structures auxquelles il n'aurait pas été possible d'accéder par monocatalyse.¹¹⁰ Ainsi une catalyse coopérative entre un

¹⁰⁴ Suo, J.-J.; Du, J.; Jiang, Y.-J.; Chen, D.; Ding, C.-H. and Hou, X. L. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 1512-1514.

¹⁰⁵ Ismail, S. N. F. B. S.; Yang, B. and Zhao, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2884-2889.

¹⁰⁶ Li, M.-M.; Wei, L.; Liu, J.; Chen, H.-W.; Lu, L.-Q. and Xiao, W.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14707-14713.

¹⁰⁷ Li, T.-R.; Tan, F.; Lu, L.-Q.; Wei, Y.; Wang, Y.-N.; Liu, Y.-Y.; Yang, Q.-Q.; Chen, J.-R.; Shi, D.-Q. and Xiao, W.-J. *Nat. Commun* **2014**, *5*, 5500-5509.

¹⁰⁸ Lu, Y.-N.; Lan, J.-P.; Mao, Y.-J.; Wang, Y.-W.; Mei, G.-J. and Shi, F. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13527-13530.

¹⁰⁹ Gao, Y.; Zhang, X.; Zhang, X. and Miao, Z. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2414-2420.

¹¹⁰ Guo, C.; Fleige, M.; Janssen-Müller, D.; Daniliuc, C. G. and Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7840-7843.

complexe de palladium(0) et un carbène *N*-hétérocyclique chiral a fourni l' ϵ -lactame **B167** à partir de l'énal **B168**, avec un excellent contrôle de l'énantiosélectivité. Jørgensen a également exploité le potentiel des benzoxaninones vinyliques dans des cycloadditions avec ces énals en combinant la catalyse au palladium(0) et l'organocatalyse par une proline chirale. Une activation de type iminium/énamine génère alors la tétrahydroquinolone **B169** avec une excellente diastéro- et énantiosélectivité (Schéma 45).¹¹¹

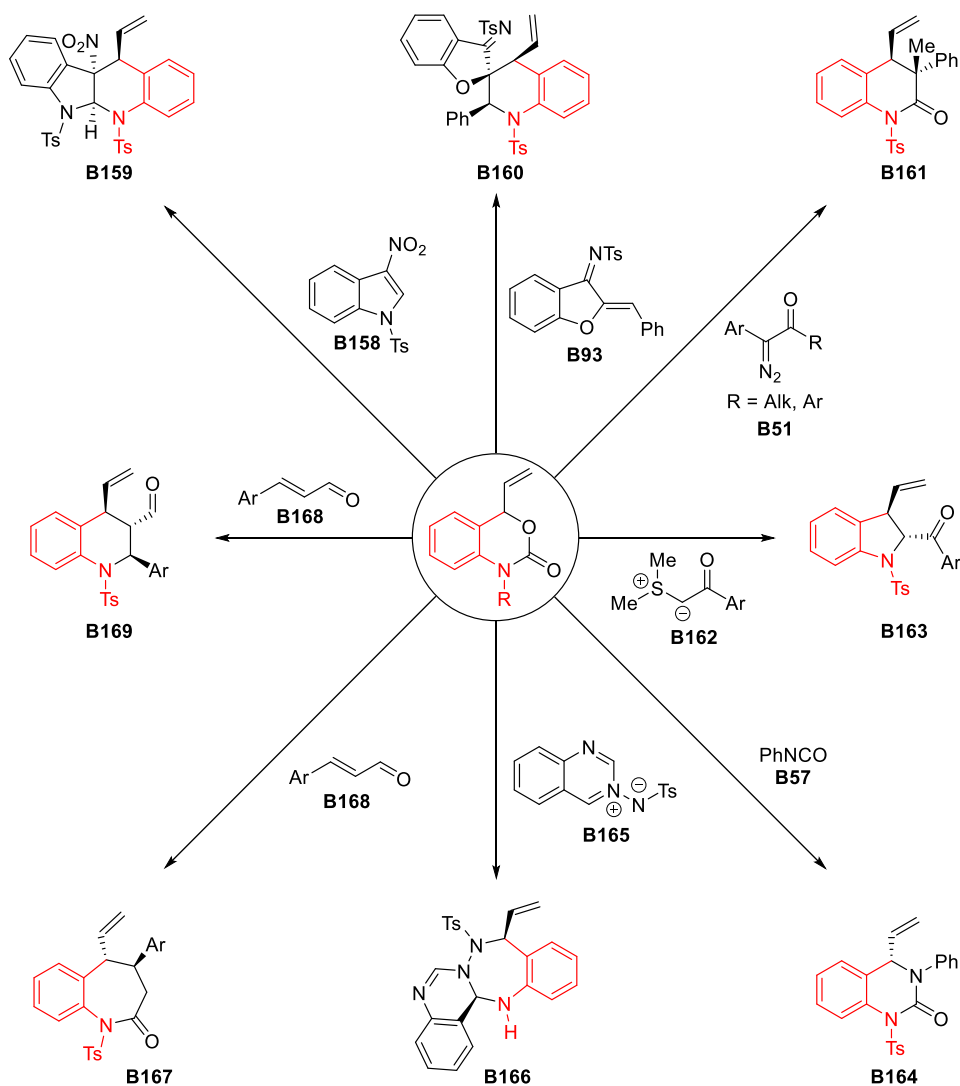


Schéma 45

¹¹¹ Leth, L. A.; Glaus, F.; Meazza, M.; Fu, L.; Thøgersen, M. K.; Bitsch, E. A. and Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *128*, 15498-15502.

ii. γ -Méthylidène- δ -valérolactones

Les γ -méthylidène- δ -valérolactones sont des précurseurs de dipôles -1,4 carbonés qui ont été impliquées en cycloadditions pour la première fois par Shintani et Hayashi en 2007. Sous une catalyse au palladium(0) [Pd(η^3 -C₃H₅)Cp, PPh₃, CH₂Cl₂, 40 °C], après addition oxydante et décarboxylation, le substrat **B170** fournit l'intermédiaire π -allylpalladium(II) **B171**. Après mise en réaction avec des nitrones aromatiques **B172**, les 1,2-oxazépines **B173** ont été isolées sous la forme de mélanges de diastéréoisomères avec d'excellents rendements (Schéma 46).¹¹²

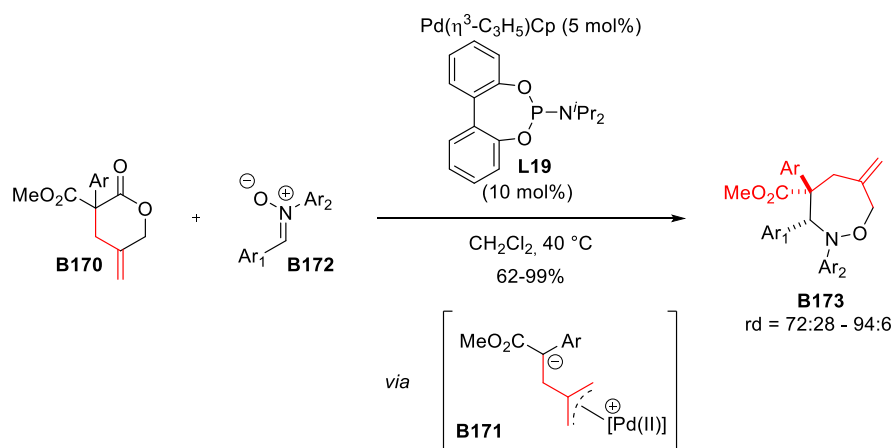


Schéma 46

La réactivité de ces γ -méthylidène- δ -valérolactones face à d'autres partenaires électrophiles a par la suite été interrogée. Lorsque le dipôle -1,4 **B175** a été mis en réaction avec de l'acrylate de méthyle **B25** [P(*o*-tolyl)₃, DCE, 60 °C], le cycloadduit à six chaînons **B176**, résultant d'une attaque nucléophile cyclisante sur un des carbones terminaux du π -allylpalladium(II) **B177**, a été isolé. Toutefois, un changement de système catalytique [P(O^{*i*}Pr)₃, CH₂Cl₂, 40 °C] s'accompagne d'une réactivité différente. En effet, lorsqu'un ligand peu encombré, comme une phosphite, est employé l'attaque nucléophile cyclisante se produit sur le carbone central du π -allylpalladium(II), menant au palladocyclobutane **B178** précurseur du spirocyclopropane **B179** (Schéma 47).¹¹³

¹¹² Shintani, R.; Murakami, M. and Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12356-12357.

¹¹³ Shintani, R.; Park, S. and Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14866-14867.

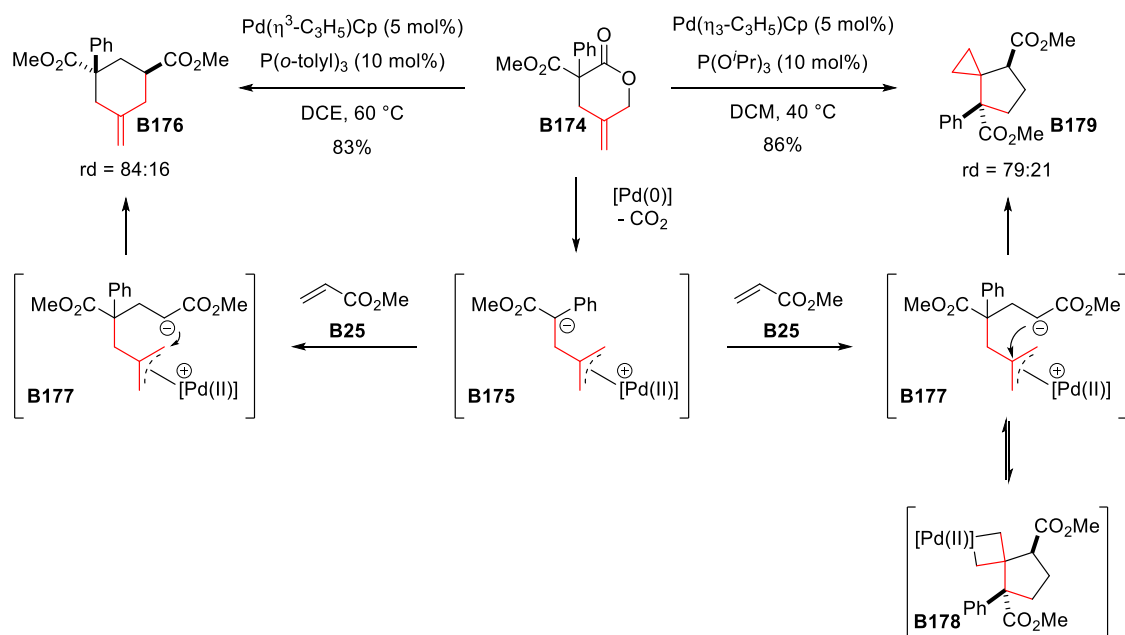


Schéma 47

Notons que cette formation de cyclopropanes spirocycliques, obtenus à l'issue d'une cycloaddition (2+1), a également été observée au cours d'une étude impliquant des isocyanates.¹¹⁴

À la suite de ces études préliminaires, d'autres partenaires de cycloadditions ont autorisé l'accès à différents types d'hétérocycles. Des annulations (4+2) ont été développées avec des isatines afin d'accéder à des composés spirocycliques ou encore avec des imines pour la préparation de pipéridines.¹¹⁵ Des cycles à sept chaîons ont également été synthétisés par cycloadditions (4+3) de cyclopropanes activés et d'aziridines.¹¹⁶

Des précurseurs linéaires de ces synthons dipolaires carbonés -1,4 ont également été décrits par le groupe de Trost. Le carbonate allylique **B180** a été préparé en trois étapes à partir du 2-méthylène-1,3-propanediol. Lorsque ce précurseur est traité par un système catalytique au palladium(0), l'addition oxydante est suivie de la formation d'un anion de *tert*-butanolate dans le milieu. Cette base peut alors déprotoner la position homoallylique pour fournir le zwitterion **B181**, dont la charge négative nucléophile est stabilisée par un groupement cyano et un hétérocycle azoté électroattracteur.

¹¹⁴ (a) Shintani, R.; Park, S.; Shirozu, F.; Murakami, M. and Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16174-16175. (b) Shintani, R.; Tsuji, T.; Park, S. and Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7508-7513.

¹¹⁵ (a) Shintani, R.; Hayashi, S-Y.; Murakami, M.; Takeda, M. and Hayashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3754-3756. (b) Shintani, R.; Murakami, M. and Hayashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 457-459.

¹¹⁶ Shintani, R.; Murakami, M.; Tsuji, T.; Tanno, H. and Hayashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5642-5645.

Mis en réaction avec des alcènes activés, une cycloaddition (4+2) génère le méthylidène cyclohexane **B183**. D'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités ont été observées en utilisant la phosphoramidite encombrée (*R,R,R*)-**L9**' (Schéma 48).¹¹⁷

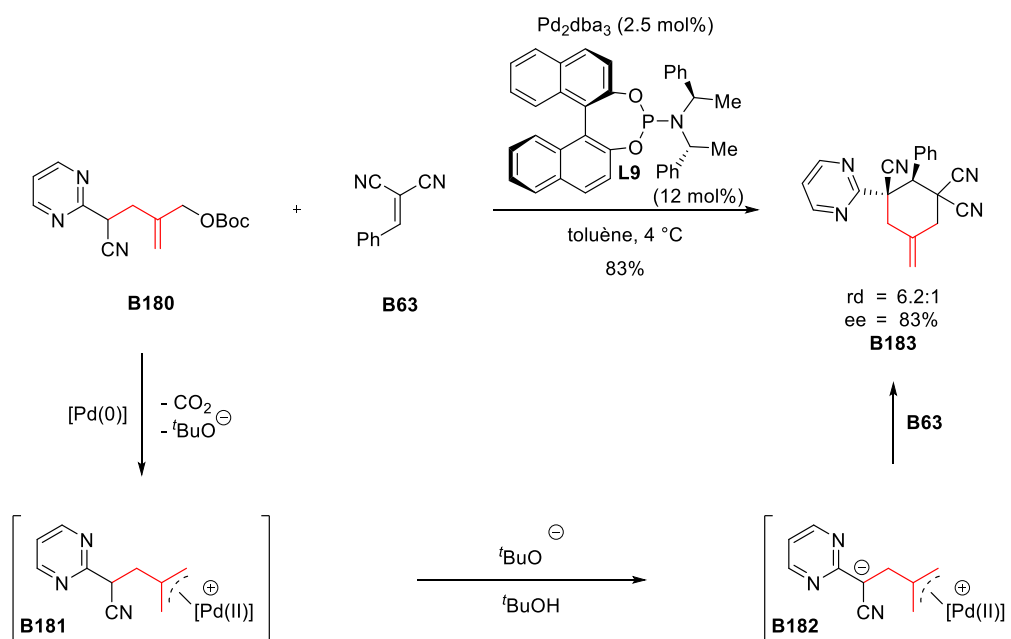


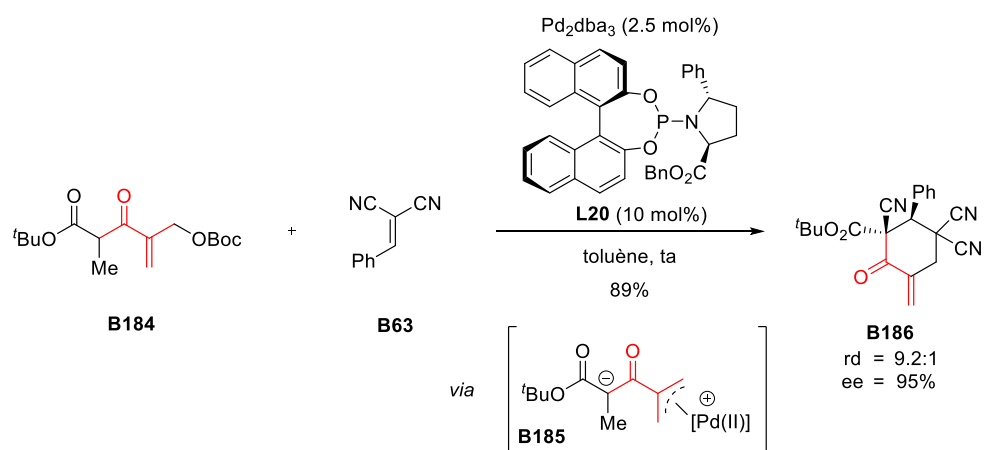
Schéma 48

Le carbonate allylique **B184** a également été impliqué dans des cycloadditions (4+2) similaires en tant que précurseur du dipôle -1,4 **B185**. Une des difficultés liées à ce précurseur repose sur la présence d'un groupement électroattracteur sur la double liaison C=C. La phosphine utilisée pour former le complexe de palladium peut également servir à catalyser une potentielle réaction de Rauhut-Carrier avec cet alcène activé et ainsi former le cyclopentane correspondant.¹¹⁸ Un choix adéquat de ligand (la phosphoramidite chirale (*S,R,R*)-**L20**, portant un groupement pyrrolidine sur l'azote) a permis de former le cycle à six chaînons **B186** à partir du benzyldènemalonitrile **B63**, avec une excellente sélectivité. Cette méthode a également été étendue à un grand nombre d'accepteurs et de précurseurs de dipôles -1,4 (Schéma 49).¹¹⁹

¹¹⁷ Trost, B. M.; Jiao, Z.; Liu, Y.; Min, C. and Hung, C-I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18628-18636.

¹¹⁸ Du, Y.; Lu, X. and Zhang, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1035-1037.

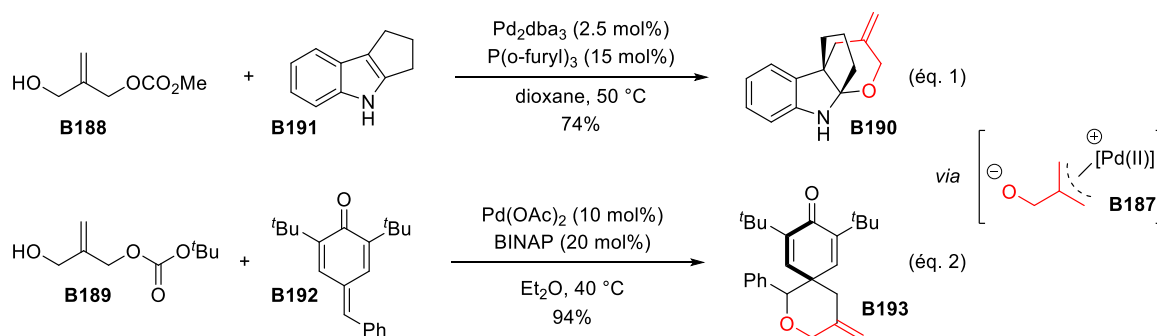
¹¹⁹ Trost, B. M. and Jiao, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 21645-21650.



Des équivalents oxygénés de ce dipôle ont également été engagés dans des réactions de cycloaddition.

iii. 2-(Hydroxyméthyl)allyl carbonates et 2-méthylidène triméthylène carbonates

Très peu d'exemples de cycloadditions mettant en jeu les intermédiaires zwitterioniques 1,4-dipolaires **B187** ont été rapportés dans la littérature, malgré les structures intéressantes auxquelles ils permettent d'accéder et la facilité de synthèse des précurseurs **B188** et **B189**, préparés en une seule étape à partir du 2-méthylène-1,3-propane diol. Les deux résultats suivants illustrent le caractère dipolaire de cette espèce. En 2016, le groupe de You a exploité l'électrophilicité du π -allylpalladium(II) **B187** afin de former des indolines pontées **B190** par cycloaddition (4+2) déaromatisante en présence d'un N-H indole nucléophile **B191** (Schéma 50, éq.1).¹²⁰ Le groupe de Yao a quant à lui tiré profit de la nucléophilicité de cette espèce par réaction avec la méthylène *para*-quinone **B192** électrophile, formant ainsi la 2-oxaspirocyclohexadienone **B193** (Schéma 50, éq.2).¹²¹



¹²⁰ Gao, R-D.; Xu, Q-L.; Zhang, B.; Gu, Y.; Dai, L-X. and You, S-L. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11601-11604.

¹²¹ Yuan, Z.; Pan, R.; Zhang, H.; Liu, L.; Lin, A. and Yao, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4244-4249.

Le carbonate cyclique **B194** est un autre précurseur du même intermédiaire dipolaire **B187** et des cycloadditions (4+2) avec des alcènes activés **B195** dérivés de pyrazolones, d'indanediones et d'acide barbiturique ont été rapportées pour préparer des 3-méthylènetétrahydropyranes **B196** optiquement actifs [mésitylène, 20 °C]. L'excellente sélectivité est apportée par le ligand (*R*)-DTBM-SEGPHOS, qui contrôle l'attaque de l'oxygène sur la face *re* de l'électrophile selon l'état de transition proposé **B197** (Schéma 51).¹²²

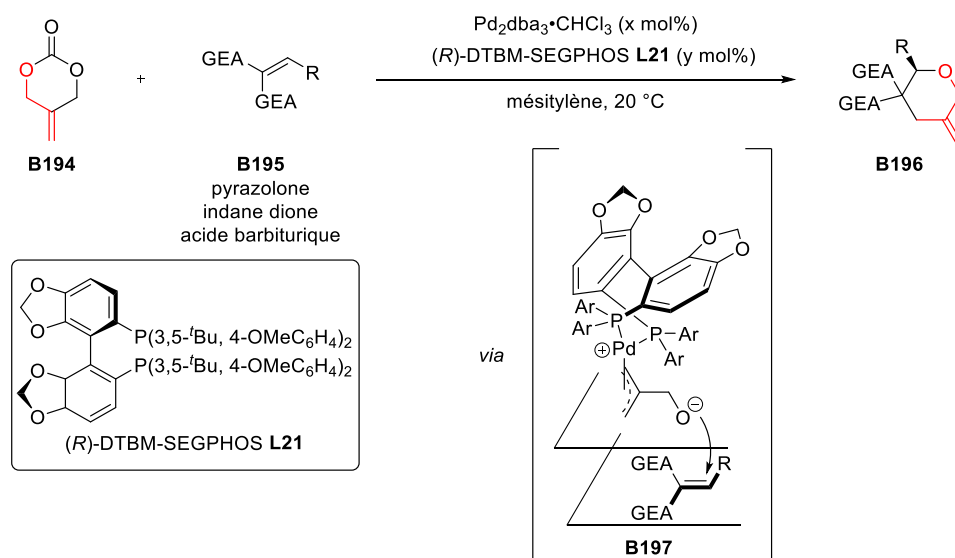


Schéma 51

Le carbonate **B198**, portant un groupement phényle sur le méthylène exocyclique, mène à l'espèce zwitterionique **B199** en présence de palladium(0). Un problème de régiosélectivité supplémentaire est donc soulevé puisque les deux carbones terminaux du π -allylpalladium(II) ne sont plus équivalents. L'indole appauvri en électrons **B157** a mené à un mélange entre l'isomère linéaire **B200** et l'isomère branché **B201** (**B200/B201** = 69:31), obtenus par des additions nucléophiles cyclisantes sur le carbone C_1 et C_3 respectivement (Schéma 52, éq.1).¹²³

Très récemment, Shibata est parvenu à développer une cycloaddition (4+2) entre le précurseur de dipôle **B198** et la cétone *gem*-difluorée **B202**. Cette dernière fournit exclusivement le dioxane branché **B203**. L'utilisation de la phosphoramidite chirale (*S*)-**L20** encombrée, en plus d'induire une excellente énantiosélectivité, pourrait empêcher l'attaque nucléophile cyclisante sur le carbone C_3 . La présence des atomes de fluor est cruciale pour stabiliser l'intermédiaire hémiacétal **B204** (Schéma 52, éq.2).¹²⁴

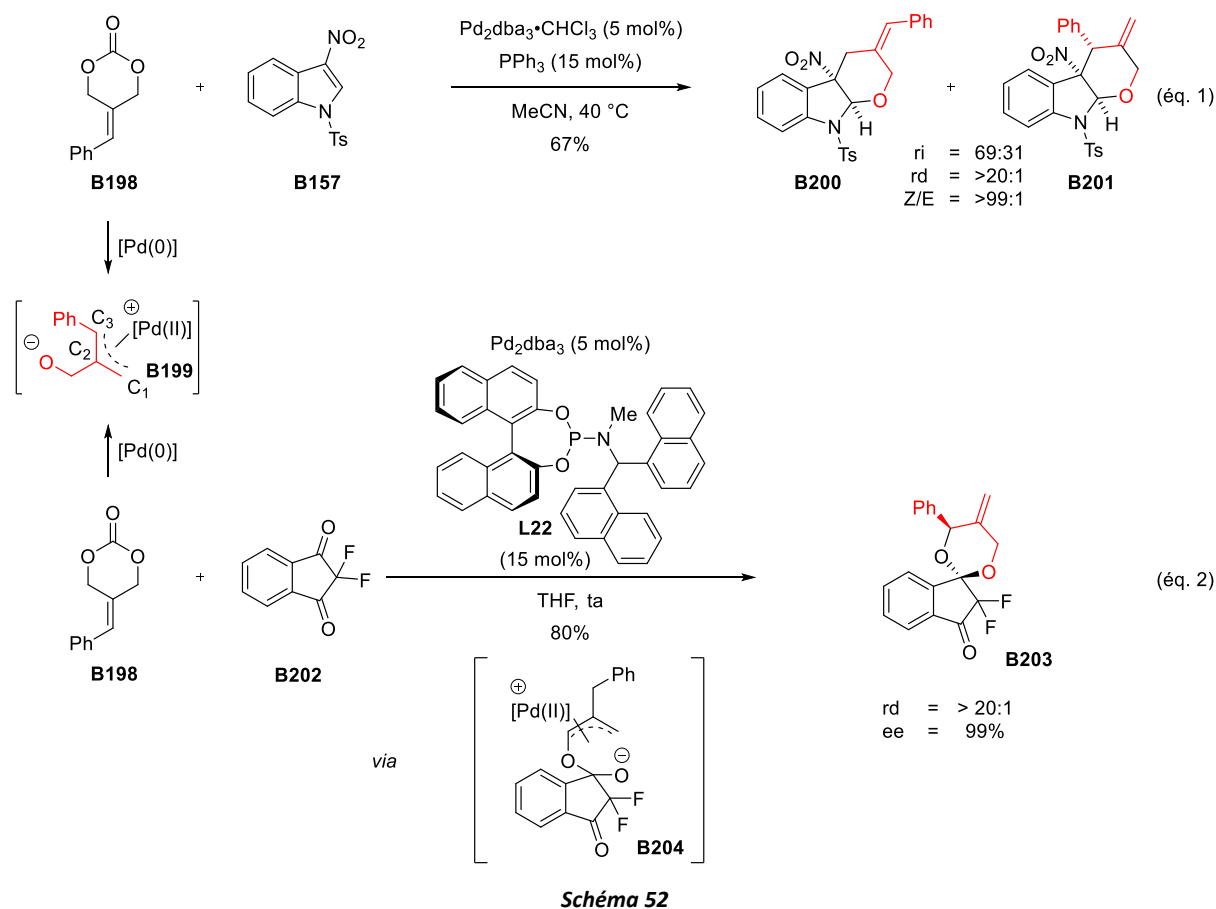
Notons également que Lu a réussi à développer une cycloaddition (4+2) régiosélective en faveur du produit linéaire, impliquant des cétènes générés photochimiquement *in situ*, permettant de préparer

¹²² Mao, B.; Liu, H.; Yan, Z.; Xu, Y.; Xu, J.; Wang, W.; Wu, Y. and Guo, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11316-11320.

¹²³ Dou, P.-H.; Yuan, S.-P.; Chen, Y.; Zhao, J.-Q.; Wang, Z.-H.; You, Y.; Zhang, Y.-P.; Zhou, M.-Q. and Yuan, W.-C. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 6025-6037.

¹²⁴ Uno, H.; Kawai, K.; Araki, T.; Shiro, M. and Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e20211763.

efficacement des lactones optiquement pures, en utilisant la phosphoramidite (*S*)-**L22** dérivée du *H*₈-(*S*)-BINOL portant un groupement azépane sur l'azote.¹²⁵



iv. 2-Méthylidène(triméthylène) carbamates

Les équivalents azotés de ces précurseurs de dipôle -1,4 ont également été utilisés en cycloaddition. Le méthylène-carbamate cyclique **B205**, après addition oxydante et décarboxylation, fournit l'intermédiaire zwitterionique π -allylpalladium(II) **B206**. Très récemment ce dipôle -1,4 a été engagé en cycloaddition et les spiropyrazolones **B207** ont été préparées à partir des alcènes dérivés de dihydropyrazolones **B208** (Schéma 53).¹²⁶

¹²⁵ Li, M.-M.; Qu, B.-L.; Xiao, Y.-Q.; Xiao, W.-J. and Lu, L.-Q. *Sci. Bull.* **2021**, *66*, 1719-1722.

¹²⁶ Mao, B.; Xu, J.; Shi, W.; Wang, W.; Wu, Y.; Xiao, Y. and Guo, H. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 4086-4090.

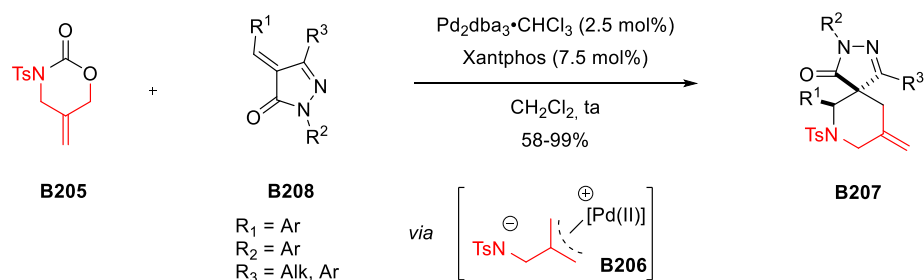


Schéma 53

Notons que le groupe de Harrity s'est intéressé à la réactivité de ces composés au cours de séquence d'allylation catalysée au palladium(0) et de condensation pour accéder facilement à des piperidines diversement substituées.¹²⁷

d. Précurseurs de dipôles -1,4 et -1,6

De la même façon que pour les dipôles -1,3, un même dipôle -1,4 peut également se comporter en tant que dipôle -1,6 lorsque l'addition nucléophile cyclisante se produit sur le carbone terminal du π -allylpalladium(II) électrophile.

i. Oxétanes et triméthylène carbonates vinyliques

A la fin des années 1980 Larock a montré que divers oxétanes vinyliques pouvaient s'ouvrir sous une catalyse au palladium(0) afin de former des alcools homoallyliques, en passant par un intermédiaire π -allylpalladium(II).¹²⁸ Dans ce contexte, Alper examina la réactivité de ces précurseurs de dipôle -1,4 **B211** et **B212** dans des réactions de cycloaddition pallado-catalysée avec des hétérocumulènes, comme les isocyanates aryliques **B57**, et il parvint à préparer les cycles à six chaînons correspondants **B213**, avec toutefois des rendements très variables selon la substitution de l'aryle de l'électrophile (Schéma 54).¹²⁹

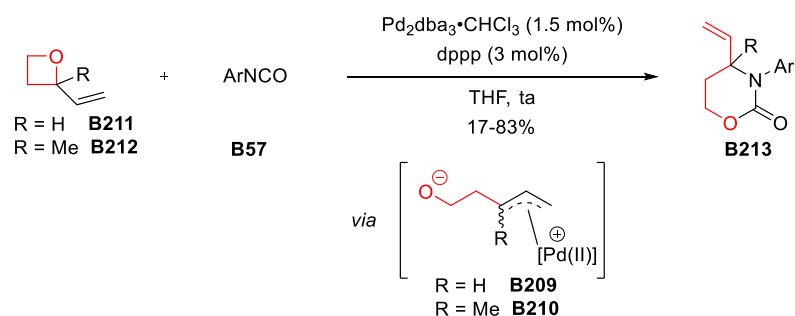


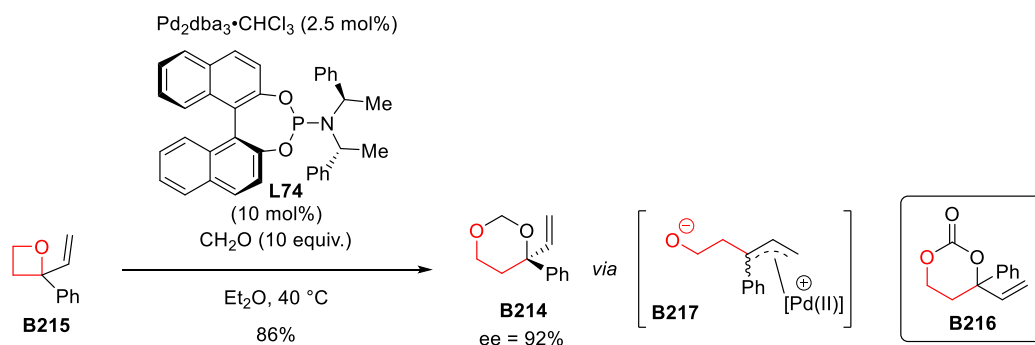
Schéma 54

¹²⁷ (a) Allen, B. D. W.; Connolly, M. J. and Harrity, J. P. A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13000-13003. (b) García-Vázquez, V.; Hoteite, L.; Lakeland, C. P.; Watson, D. W. and Harrity, J. P. A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2811-2815.

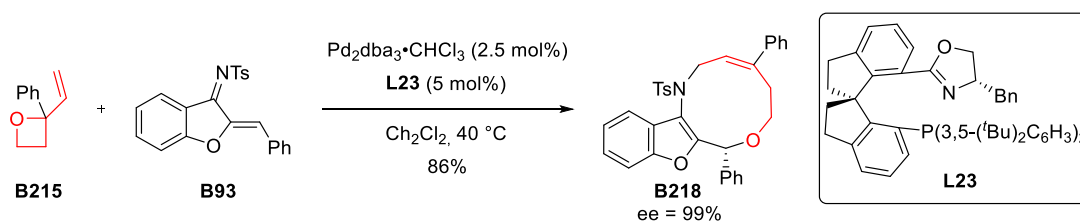
¹²⁸ Larock, R. C. and Stolz-Dunn, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3487-3490.

¹²⁹ Larksarp, C. and Alper, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4152-4158.

Il faudra attendre la fin des années 2010 pour qu'une autre préparation d'hétérocycles impliquant ces dipôles soit publiée. En présence de formaldéhyde, le 1,3-dioxane **B214** optiquement pur a été obtenu grâce à l'utilisation de la phosphoramidite (*S,R,R*)-**L74**. Notons que le carbonate vinylique **B216** est également un précurseur viable pour la formation d'espèce 1,4-dipolaire **B217**. À partir de ce précurseur, le cycloadduit **B214** a été isolé avec un excès énantiomérique similaire (95% contre 92%) mais avec toutefois une légère baisse du rendement (60% contre 86%) (Schéma 55).¹³⁰



La présence d'un groupement encombrant en position allylique ouvre la possibilité pour cet intermédiaire de se comporter en tant que dipôle -1,6. La préparation d'hétérocycles à dix chaîons a été réalisée par cycloaddition (6+4) entre l'azadiène benzofurannique **B93** et le phényle vinyle oxétane **B215**. Le cycloadduit **B218** est alors un cycle de taille moyenne préparé de manière régio- et énantiosélective lorsque le ligand *P,N* SIPHOX (*S_a,S*)-**L23** est utilisé (Schéma 56).¹³¹



Le propylène carbonate vinylique **B219**, un équivalent de l'oxétane vinylique **B215**, a récemment montré son potentiel à générer un dipôle -1,6 oxygéné. Ainsi, par une catalyse synergique palladium(0)/rhodium(II) intéressante, le *N,O*-hétérocycle à neuf chaîons **B220** est préparé par cycloaddition avec le triazole **B221**. Ce dernier est un précurseur de l'intermédiaire α -imino carbénoïde

¹³⁰ Xu, H.; Khan, S.; Li, H.; Wu, X. and Zhang, Y. J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 214-217.

¹³¹ (a) Wang, Y-N.; Yang, L-C.; Rong, Z-Q.; Liu, T-L.; Liu, R. and Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 1612-1616. (b) Pour des cycloadditions (m+n) de méthides de *para*-quinone voir : Wang, J.; Zhao, L.; Zhu, C.; Ma, B.; Xie, X.; Liu, J.; He, S.; Rueping, M.; Zhao, K. and Hu, L. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2022.01.063>

de rhodium **B222** électrophile qui subit alors une addition nucléophile de l'oxygène anionique menant au π -allylpalladium(II) **B223** (Schéma 57).¹³²

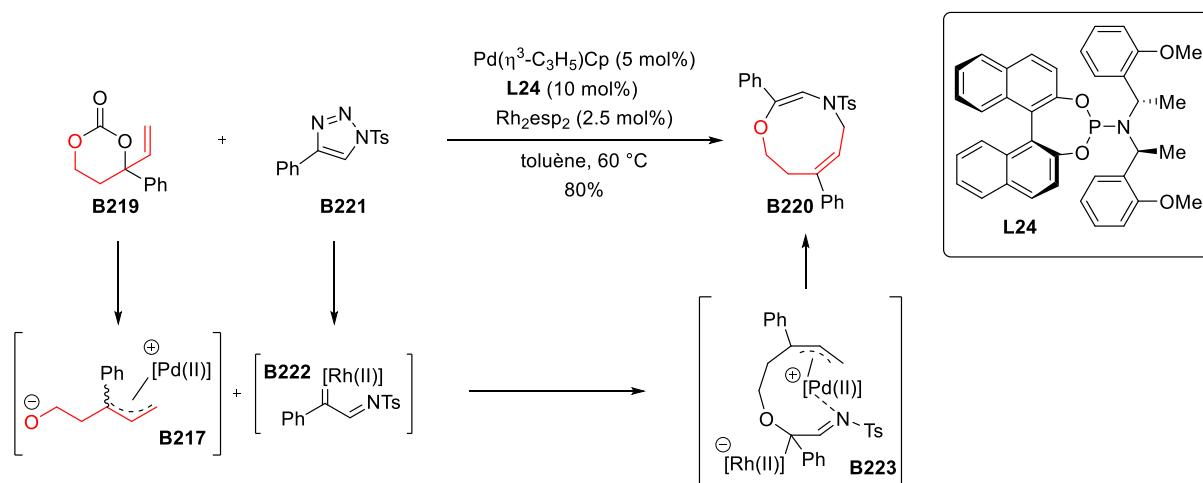


Schéma 57

Les préparations de cycles à dix, onze ou encore douze chaîons par cycloadditions impliquant des intermédiaires π -allylpalladium(II) sont très peu décrites dans la littérature, notamment à cause du manque de dipolarophile pouvant fournir plus de quatre atomes. Shibata a toutefois décrit la formation de l'hétérocycle à douze chaîons **B224** à partir de l'oxétane vinylique **B215**, portant un groupement phényle en position allylique afin de favoriser l'attaque sur le carbone terminal du π -allylpalladium(II), et de la benzoxazinane trifluorométhylée **B101**.¹³³

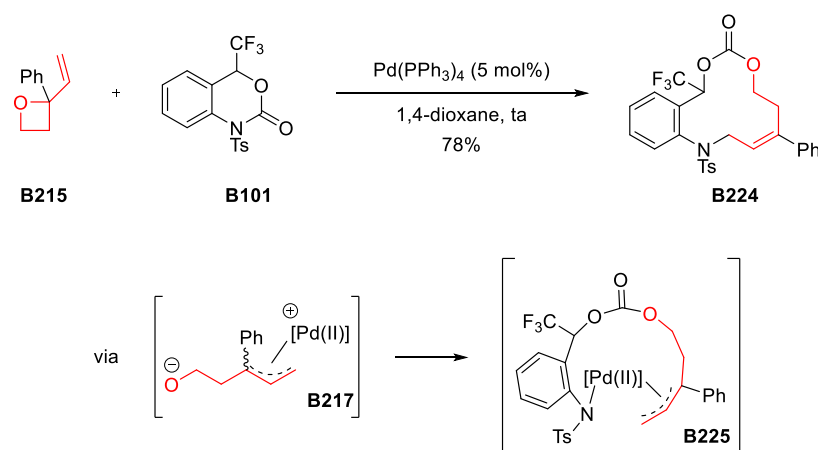


Schéma 58

ii. δ -Valérolactones

Très récemment, Guo et son groupe ont développé un nouveau type de δ -valérolactone vinylique **B226**, en se basant sur les différentes études sorties à propos des éthylène carbonates vinyliques. Un

¹³² Lee, K. R.; Ahn, S. and Lee, S-G. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3735-3740.

¹³³ Uno, H.; Imai, T.; Harada, K. and Shibata, N. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1454-1459.

groupe aryle (ou alkyle) a été installé en position allylique afin de forcer le dipôle à se comporter en tant que dipôle -1,6 et non -1,4. Ce précurseur, après addition oxydante et décarboxylation, forme l'intermédiaire zwitterionique **B227** qui, en présence de l'imine d'azométhine **B165**, fournit le cycle à neuf chaînons **B228** avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 59).¹³⁴ Signalons que cette nouvelle espèce zwitterionique n'a pour l'instant jamais réagi dans une réaction de cycloaddition en tant que dipôle -1,4 carboné mais qu'au vu de la littérature il est très probable qu'elle puisse également exhiber cette dualité de réactivité.

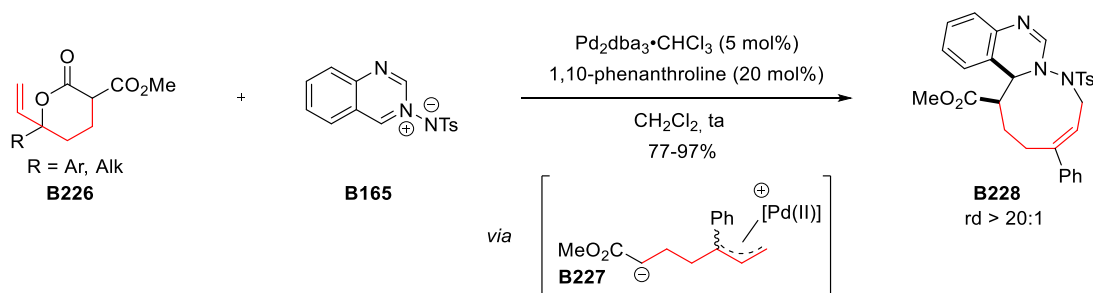


Schéma 59

e. Cas particuliers

Au cours de cette partie bibliographique nous avons discuté la capacité qu'ont certains dipôles -1,n à pouvoir se comporter également en tant que dipôles -1,(n+2). Les deux positions électrophiles que possède le motif π -allylpalladium(II) expliquent cette dualité.

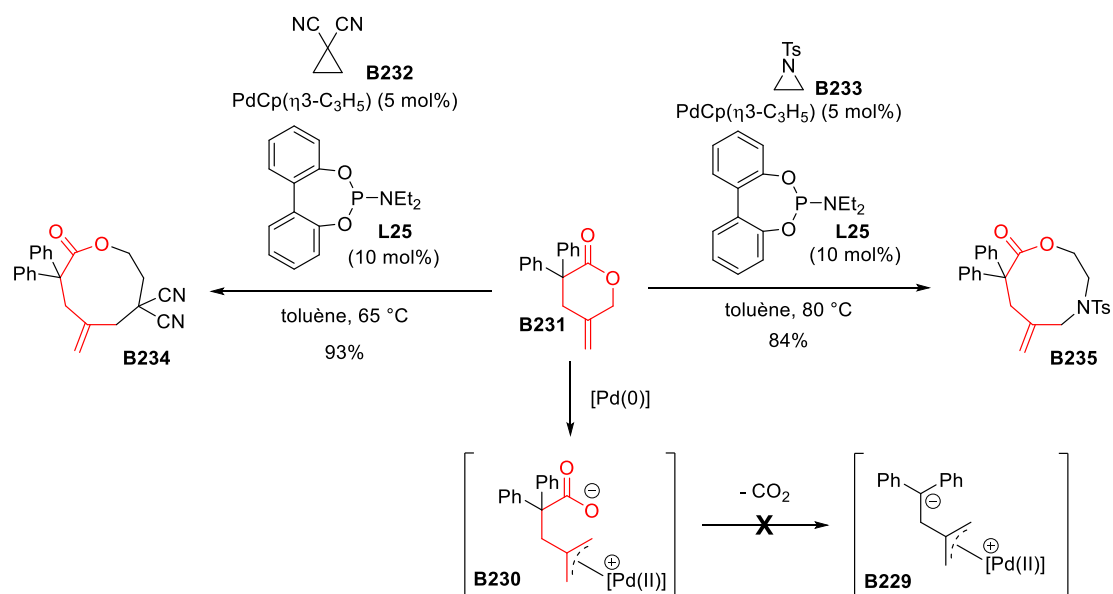
Toutefois, les têtes nucléophiles de certains dipôles -1,n peuvent également apporter deux atomes supplémentaires pour ainsi accéder à des dipôles -1,(n+2), ou -1,(n+4).

Les γ -methylidene- δ -valerolactones se comportent dans certains cas comme des dipôles -1,6. L'étape de décarboxylation menant à l'intermédiaire **B229** à partir de **B230** ne se produit pas car les substituants en position α de la lactone **B231** ne sont pas suffisamment électroattracteurs pour stabiliser un carbanion créé au cours du processus de décarboxylation. Ainsi, les cycloadditions avec le cyclopropane **B232** et l'aziridine **B233** génèrent les lactones **B234**¹³⁵ et **B235**¹³⁶ à neuf chaînons, respectivement, qui ont été isolées efficacement (Schéma 60).

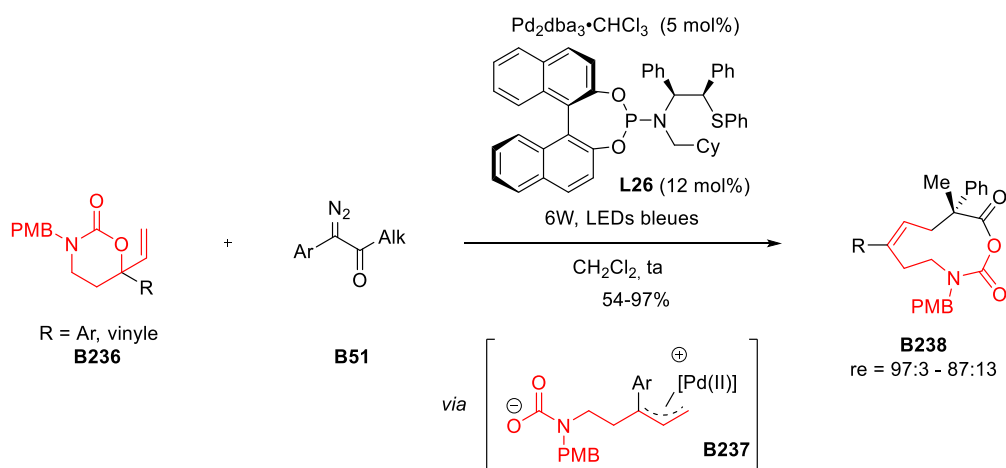
¹³⁴ Li, K.; Yang, S.; Zheng, B.; Wang, W.; Wu, J.; Li, J. and Guo, H. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 6646-6649.

¹³⁵ Shintani, R.; Murakami, M.; Tsuji, T.; Tanno, H. and Hayashi, T. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5642-5645.

¹³⁶ Shintani, R.; Ikehata, K. and Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4776-4780.



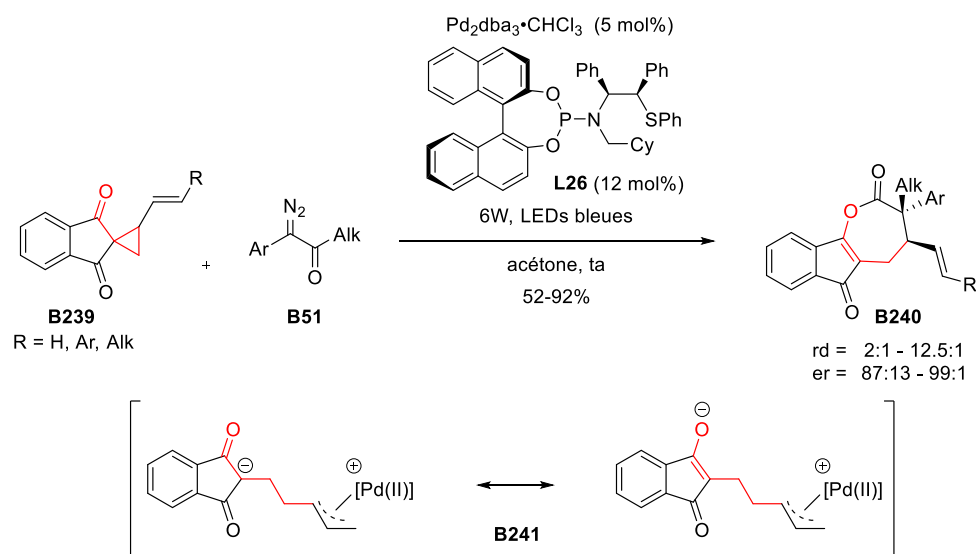
Une absence de décarboxylation a également été observée avec le carbamate vinylique **B236** qui, après addition oxydante, forme le zwitterion **B237**. Mis en réaction avec un cétène formé *in situ* à partir de la diazocétone **B51** par réarrangement de Wolff, cet intermédiaire se comporte alors comme un dipôle -1,8 pour préparer le cycle à dix chaînons **B238** par cycloaddition (8+2). Le groupement *para*-méthoxybenzyle est ici important car il ne permet pas une stabilisation suffisante de l'anion généré par un processus de décarboxylation. En effet lorsque le carbamate vinylique tosylé est engagé en cycloaddition seul un mélange (1:1) des cycloadduits à six chaînons et huit chaînons, issu de cycloadditions (4+2) et (4+4) respectivement, a été obtenu (Schéma 61).¹³⁷



Récemment, les VCP, bien connus pour réagir en tant que dipôles -1,3 carbonés, ont été décrits pour la première dans une cycloaddition oxa-(5+2). Lorsque des VCP **B239** dérivés de l'indan-1,3-dione

¹³⁷ Zhang, Q.-L.; Xiong, Q.; Li, M.-M.; Xiong, W.; Shi, B.; Lan, Y.; Lu, L.-Q. and Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 14096-14100.

sont mis en présence d' α -diazocétones **B51** [6W LED] et du ligand *P,S* (*R,S,R*)-**L26**, les ϵ -lactones **B240** optiquement actives sont obtenues régiosélectivement. À l'issue de l'addition oxydante et de l'ouverture de cycle, l'intermédiaire zwitterionique **B241** est formé. Par délocalisation la charge négative, l'oxygène peut alors réaliser l'attaque nucléophile. Des calculs utilisant la théorie de la densité fonctionnelle ont été réalisés afin de rationaliser cette observation. Le produit issu de la cycloaddition (3+2) est plus stable que le cycloadduit issu de la (5+2). Cependant l'état de transition obtenu après l'addition nucléophile initiale sur le cétène possède une énergie plus élevée dans le cas où le carbone joue le rôle de nucléophile ($\Delta G = 6.7$ kcal/mol). Ces résultats suggèrent que le processus conduisant au produit à sept chaînons est le plus favorable cinétiquement (Schéma 62).¹³⁸



3. Bilan et perspectives

Les cycloadditions d'intermédiaires zwitterioniques π -allylpalladium(II) ont connu un récent essor et de nombreux précurseurs carbonés, oxygénés et azotés ont été développés pour être ensuite utilisés en tant que dipôles -1,3 ; 1,4 ; -1,5 ; -1,6 ou même -1,8 dans certains cas particuliers (Schéma 63). Dans de nombreux cas, cette stratégie est utilisée pour préparer des cycloadduits énantioenrichis en utilisant des ligands chiraux du palladium.

¹³⁸ Li, M-M.; Xiong, Q.; Qu, B-L.; Xiao, Y-Q.; Lan, Y.; Lu, L-Q. and Xiao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17429-17434.

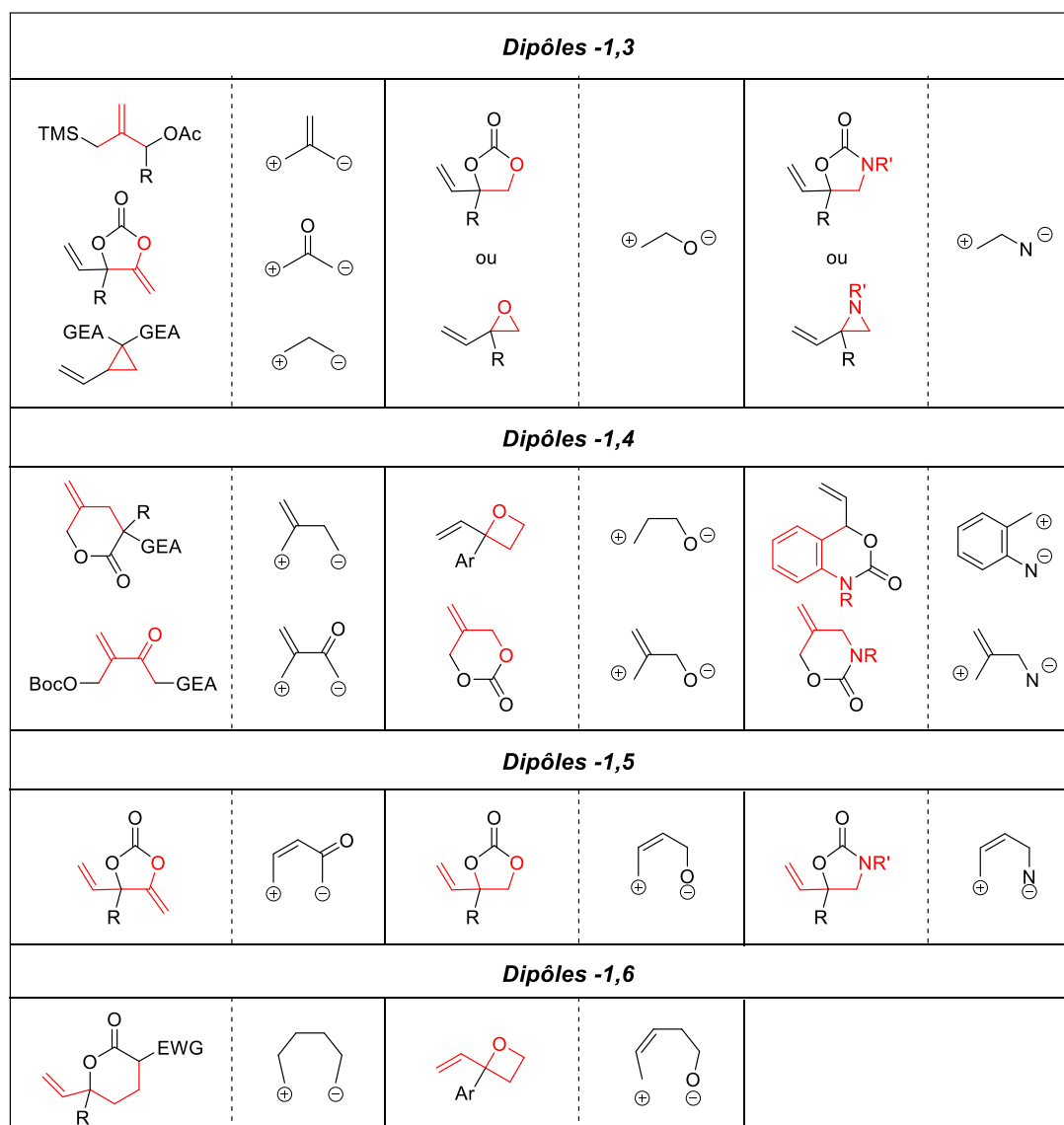


Schéma 63

Ces travaux de doctorat exploitent la puissance synthétique de cette approche pour la formation d'hétérocycles azotés. Nos recherches nous ont conduit à la découverte de nouvelles réactivités mais également d'un nouveau précurseur de dipôle -1,3 azoté, complétant ainsi les outils mis à disposition du chimiste organicien par cette stratégie.

PARTIE 1. Synthèse d'hétérocycles de taille moyenne par cycloadditions de complexes π -allylpalladium(II) zwitterioniques

CONTEXTE DE L'ÉTUDE ET OBJECTIFS

1. Généralités

Les cycles de taille moyenne, comportant entre huit et onze atomes, sont des structures présentes dans de nombreuses molécules naturelles et composés biologiquement actifs (Figure 1). Le paclitaxel, vendu sous le nom de taxol, est un carbocycle à dix chaînons permettant d'inhiber la dépolymérisation des microtubules et bloquant ainsi le mécanisme de mitose. Il est utilisé dans le traitement de nombreux cancers (poumon, sein, ovaire). Le rhazinilam, un lactame à neuf chaînons polycyclique, possède des propriétés cytotoxiques contre plusieurs lignées de cellules cancéreuses en inhibant l'assemblage et le désassemblage des microtubules et la formation de tubulines anormales (Figure 1).¹³⁹ La rigidité moindre des cycles de taille moyenne, par comparaison aux cycles de taille inférieure, ainsi que leur conformation tridimensionnelle particulière peuvent induire une meilleure interaction avec les récepteurs biologiques et/ou une plus grande perméabilité cellulaire.¹⁴⁰

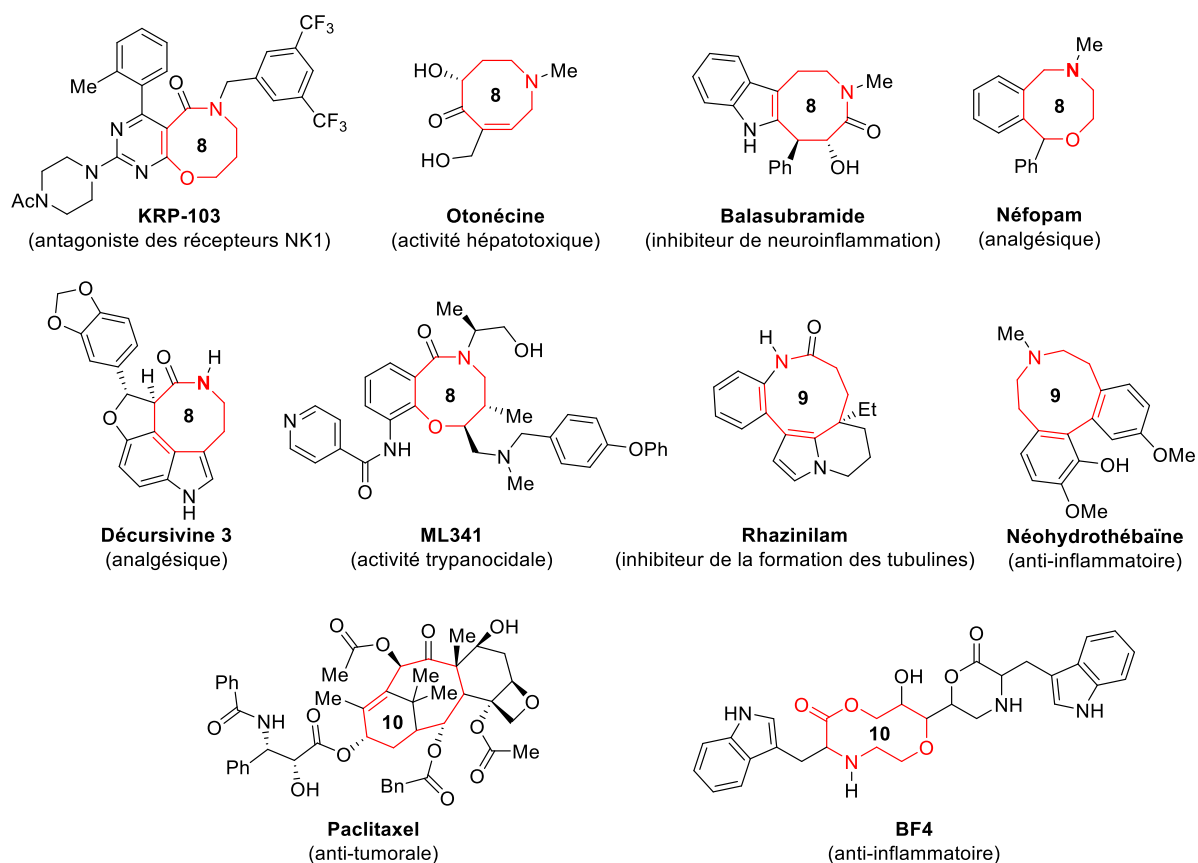


Figure 1

¹³⁹ (a) Clarke, A. K. and Unsworth, W. P. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 2876-2881. (b) Shemet, A. and Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5529-5532.

¹⁴⁰ (a) Romines, K. R.; Watenpaugh, K. D.; Tomich, P. K.; Howe, W. J.; Moris, J. K.; Lovasz, K. D.; Mulichak, A. M.; Finzel, B. C.; Lynn, J. C.; Horng, M.-M.; Schwende, F. J.; Ruwart, M. J.; Zipp, G. L.; Chong, K.-T.; Dolak, L. A.; Toth, L. N.; Howard, G. M.; Rush, B. D.; Wilkinson, K. F.; Possert, P. L.; Dalga, R. J. and Hinshaw, R. R. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1884-1891. (b) Zhao, C.; Ye, Z.; Ma, X.-X.; Wildman, S. A.; Blaszczyk, S. A.; Hu, L.; Guizei, I. A. and Tang, W. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4015. (c) Bauer, A. B.; Wenderski, T. A. and Tan, D. S. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 21-29.

Cependant, malgré leur potentiel intéressant, ils sont sous-représentés dans le marché des médicaments disponibles et dans les bibliothèques de criblage pour le développement de nouveaux composés bioactifs. Cela s'explique aisément par le fait que ces tailles de cycle sont difficiles à préparer et restent encore aujourd'hui des défis synthétiques importants.

Lorsque l'on cherche à préparer un cycle de taille moyenne par cyclisation d'un substrat linéaire, des facteurs entropiques défavorables entrent en jeu. De plus, les cycles de taille moyenne se démarquent par leur tension de cycle plus élevée que celle de leurs homologues à cinq, six ou sept chaînons, et des macrocycles. Cette énergie provient des tensions d'angle ou de conformation et des tensions transannulaires, ou tensions de Prelog, qui découlent d'interactions défavorables entre les substituants de carbones non adjacents d'un cycle.¹⁴¹ Elles sont particulièrement importantes dans les cycles à trois et quatre chaînons, mais sont également non négligeables pour les cycles de taille moyenne, qui possèdent donc une énergie de tension de cycle relativement élevée ($E > 10$ kcal/mol) (Figure 2).¹⁴²

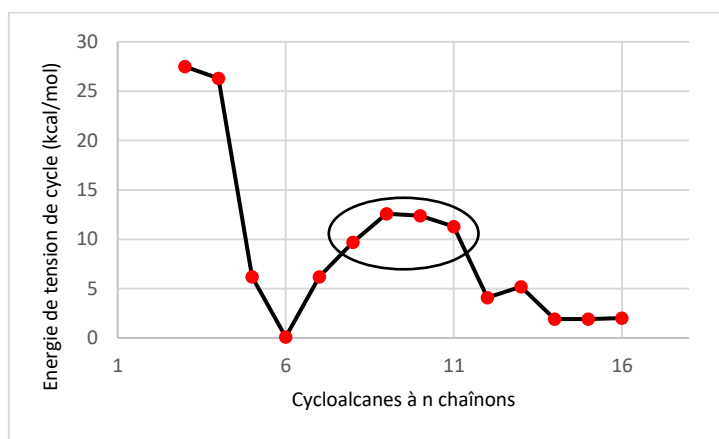


Figure 2

Malgré tous ces facteurs défavorables, plusieurs stratégies ont pu être développées pour accéder à ces hétérocycles importants.

La première grande stratégie permettant un accès à des cycles de taille moyenne est celle impliquant des réactions de cyclisation à partir de produits linéaires qui peuvent impliquer par exemple des métathèses cyclisantes (a)¹⁴³, des substitutions nucléophiles, des lactonisations, des lactamisations ou encore des transestérifications intramoléculaires (b).¹⁴⁴ La seconde est celle des extensions de

¹⁴¹ (a) Illuminati, G. and Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95. (b) Galli, C. and Mandolini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *18*, 3117-3125.

¹⁴² Anslyn, E. V. and Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, **2006**.

¹⁴³ Deiters, A. and Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238.

¹⁴⁴ Shiina, I. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 239-273.

cycles, qui peuvent impliquer des insertions de chaînes latérales (c)¹⁴⁵ ou encore des fragmentations (d) (Figure 3).

L'émergence de la catalyse organométallique a permis de grandes avancées dans la préparation de cycles de taille moyenne grâce aux découvertes de nouveaux types de réactivités.¹⁴⁶ De plus, le complexe métallique peut permettre de contrôler la sélectivité (régio-, diastéréo-, énantiosélectivité) et ainsi mener à des produits cycliques stéréodéfinis.¹

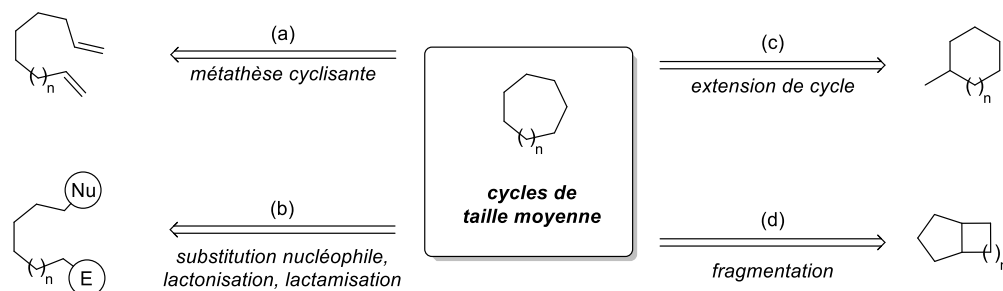


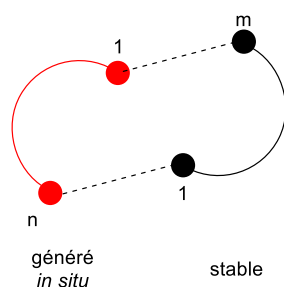
Figure 3

Il existe donc déjà diverses méthodes permettant la préparation de cycles de taille moyenne. Néanmoins elles peuvent nécessiter des conditions rudes ou encore des synthèses de produits de départ longues et/ou difficiles car la synthèse de cycles substitués stéréodéfinis requiert la préparation dia- et/ou énantiosélective préalable de substrats linéaires. Dans ce contexte, les cycloadditions, et plus particulièrement les cycloadditions catalysées par un métal de transition, permettent de créer deux liaisons σ en une seule étape et constituent un outil efficace afin de préparer plus aisément ces structures. Ces réactions ont fait l'objet de nombreuses études pour la préparation d'une grande diversité de carbo- et d'hétérocycles de taille moyenne, en utilisant différents métaux.¹ Cette stratégie conduit alors à des cycloadduits hautement substitués, tout en contrôlant la sélectivité de la transformation grâce au métal et à ses ligands.

Au cours de ce doctorat, nous nous sommes intéressés à des cycloadditions pallado-catalysées d'intermédiaires π -allylpalladium(II). La partie bibliographique de ce manuscrit a mis en lumière la puissance synthétique de cette approche, ces espèces dipolaires peuvent être engagés dans des cycloadditions en tant que dipôles -1,3 mais également -1,4, -1,5, -1,6 et même -1,8.

¹⁴⁵ Donald, J. R. and Unsworth, W. P. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8780-8799.

¹⁴⁶ (a) Majumdar, K. C. and Chattopadhyay, B. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 731-757. (b) Majumdar, K. C. *RSC Advances*, **2011**, *1*, 1152-1170. (c) Reyes, R. L.; Iwai, T. and Sawamura, M. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8926-8947. (d) Ouyang, W.; Rao, J.; Li, Y.; Liu, X.; Huo, Y.; Chen, Q. and Li, X. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5576-5600. (e) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963-3007.

Schéma général d'une cycloaddition ($n+m$)

Dans l'optique de préparer des cycles de taille moyenne par cette méthode, il est intéressant d'avoir accès à des dipolarophiles stables pouvant impliquer un nombre d'atomes m supérieur ou égal à trois. C'est le cas des 1-azadiènes qui peuvent impliquer trois atomes de carbone et un atome d'azote ($m = 4$). Naturellement des problèmes de régiosélectivité sont soulevés puisqu'ils présentent plusieurs positions électrophiles (les carbones C_2 et C_4) et nucléophiles (le carbone C_3 et l'azote N_1). Ils peuvent donc impliquer seulement deux de leurs atomes en se comportant comme une double liaison $C=C$ ou $C=N$ activée (Schéma 64).

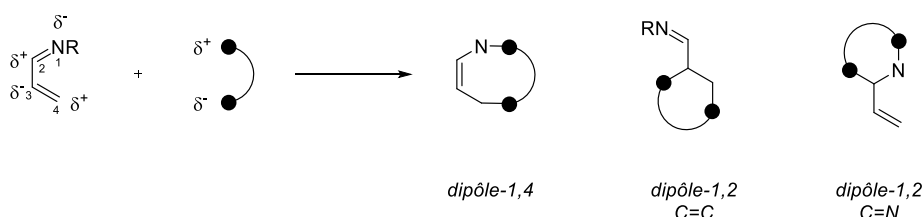


Schéma 64

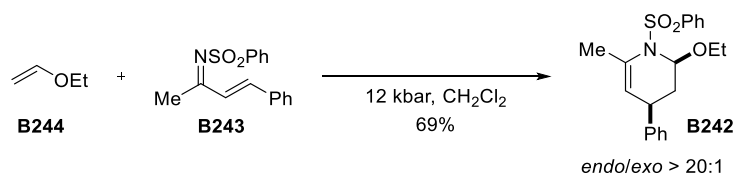
Au cours de nos travaux, nous nous sommes particulièrement intéressés à ces partenaires de cycloaddition et les rappels bibliographiques qui suivent permettront de faire un rapide tour d'horizon de leur réactivité.

2. Rappels bibliographiques: cycloadditions d'azadiènes

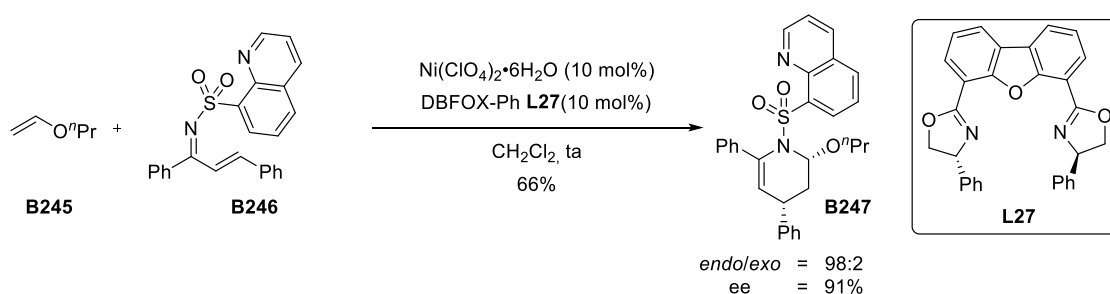
Les 1-azadiènes linéaires sont des espèces électrophiles principalement décrites dans la littérature pour réagir dans des réactions d'*aza*-Diels-Alder à demande inverse, avec un diénophile riche en électrons.

Le premier exemple d'*aza*-Diels-Alder impliquant des azadiènes linéaires a été décrit dans la littérature par Boger à la fin des années 1990. Dans des conditions plutôt rudes, la pipéridine **B242** a été préparée efficacement à partir de l'azadiène **B243** et de l'éther d'énol **B244** avec une excellente

sélectivité pour le produit *endo*. La configuration *s-cis* de l'azadiène est alors nécessaire pour que la réaction puisse avoir lieu (Schéma 65).¹⁴⁷



Depuis, de nombreuses stratégies ont permis le développement de versions asymétriques.¹⁴⁸ Elles reposent souvent sur l'activation de l'azadiène par des complexes organométalliques chiraux ou des organocatalyseurs chiraux acides de Lewis afin de diminuer l'énergie de l'orbitale BV de l'azadiène et ainsi la rapprocher de la HO du diénophile. En 2007, Arrayás et Carretero ont décrit la préparation de la pipéridine optiquement active **B247**, en utilisant du nickel(II) complexé au ligand DBFOX (*R,R*)-**L27** permettant une chélation aux deux azotes de l'azadiène **B246** (Schéma 66).¹⁴⁹



Ces réactions d'*aza*-Diels-Alder d'azadiènes linéaires ont permis de synthétiser efficacement et sélectivement des cycles azotés à six chaînons importants et ont été exploitées dans diverses synthèses totales.¹⁵⁰

En plus des réactions d'*aza*-Diels-Alder, la réactivité des azadiènes linéaires dans des annulations (4+1) pour la préparation de cycles à cinq chaînons azotés a également été décrite. L'ylure de soufre nucléophile (*R*)-**B248**, portant un 1,1'-binaphthyle chiral, agit comme un précurseur de la 2-pyrroline énantiomériquement enrichie **B250** (Schéma 67).¹⁵¹

¹⁴⁷ Boger, D. L. and Kasper, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1517-1519.

¹⁴⁸ Masson, G.; Lalli, C.; Benhoud, M. and Dagousset, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 902-923.

¹⁴⁹ Esquivas, J.; Arrayás, R. G. and Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1480-1481.

¹⁵⁰ Cao, M.-H.; Green, N. J. and Xu, S.-Z. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3105-3129.

¹⁵¹ Lu, L.-Q.; Zhang, J.-J.; Li, F.; Cheng, Y.; An, J.; Chen, J.-R. and Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *122*, 4597-4600.

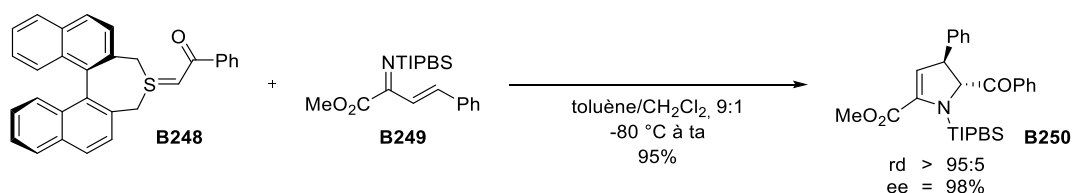


Schéma 67

Cependant, lorsque ces mêmes 1-azadiènes sont mis en présence d'un partenaire de réaction impliquant un nombre d'atomes supérieur ou égal à trois, ils se comportent généralement en tant que dipôles -1,2 et n'autorisent pas la formation de cycles à sept chaîons ou plus.

L'anhydride **B251** a été largement utilisé dans la préparation de divers lactames par réaction de Castagnoli-Cushman en présence d'imines, agissant alors comme équivalent synthétique d'un synthon de quatre atomes.¹⁵² Mis en réaction avec ce réactif nucléophile, l'azadiène linéaire **B252** réagit comme une double liaison activée et conduit au cycloadduit à six chaîons **B253**, obtenu après tautomérisation de **B254**. Le cycloadduit à huit chaîons, qui aurait pu résulter d'une annulation (4+4) n'a pas été observé (Schéma 68, éq.1).¹⁵³ De même, lorsque l'azadiène **B255** est mis en présence du cyclopropane donneur-accepteur **B256** [MgI_2 , CH_2Cl_2], un dipôle -1,3 nucléophile dans ces conditions, il réagit uniquement par sa double liaison C=C et seul le cyclopentane **B257**, issu d'une cycloaddition (3+2), a été obtenu avec un excellent rapport diastéréoisomérique. Le potentiel cycloadduit à sept chaîons, issu d'une cycloaddition (4+3), n'a pas été observé (Schéma 68, éq.2).¹⁵⁴

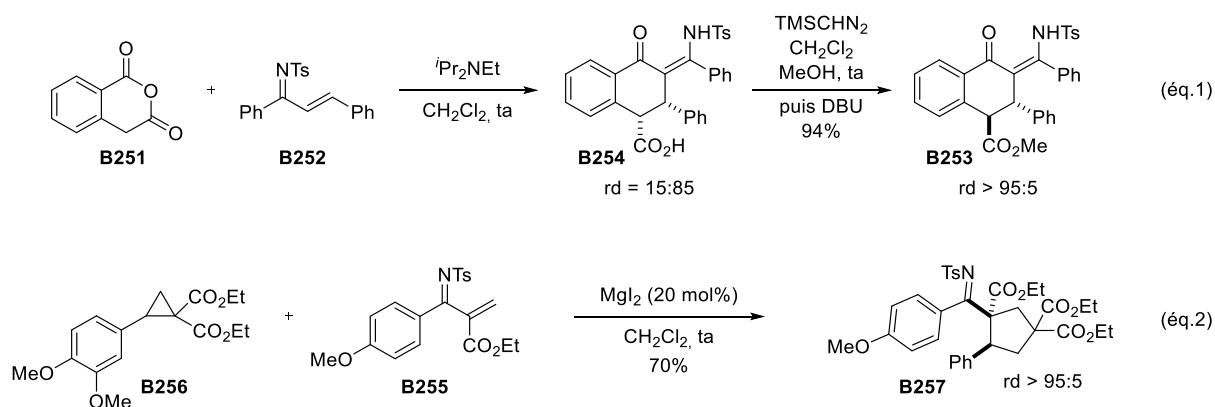


Schéma 68

Ces azadiènes linéaires ne semblent donc pas adaptés à la préparation de cycles de taille supérieure à six chaîons à cause de leur tendance à n'impliquer que deux de leurs atomes dans des réactions de cycloadditions avec des dipôles fournissant au moins trois atomes. Pour contourner cette limitation, les chimistes organiciens se sont intéressés à la réactivité des 1-azadiènes benzofuraniques.

¹⁵² González-López, M. and Shaw, J. T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 164-189.

¹⁵³ Burlow, N. P.; Howard, S. Y.; Saunders, C. M.; Fettingner, J. C.; Tantillo, D. J. and Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1049-1049.

¹⁵⁴ Verma, K. and Banerjee, P. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3848-3854.

Ces réactifs électrophiles stables peuvent être préparés à partir d'aurones et sont connus pour impliquer quatre atomes dans de nombreuses réactions de cycloaddition, ce qui en fait donc un synthon N=C=C-C intéressant pour la préparation de cycles de taille moyenne. Leur comportement en cycloaddition peut différer de celle des azadiènes linéaires précédemment présentés puisque la réaromatisation du noyau benzofuranique ($E = 20.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$)¹⁵⁵ va souvent les pousser à réagir en tant que partenaires -1,4 dipolaires. De plus, le motif benzofuranique est une unité structurale de choix puisqu'il est rencontré dans beaucoup de composés présentant des propriétés biologiques intéressantes (Schéma 69).¹⁵⁶

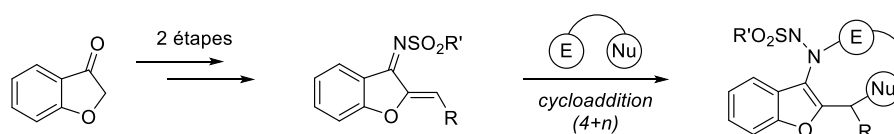


Schéma 69

En présence de partenaires de cycloaddition nucléophiles -1,1 ou -1,2, leur réactivité est similaire à celle de leurs homologues linéaires. En 2019 Shi a décrit la première cycloaddition (4+1) impliquant les quatre atomes de l'azadiène benzofuranique **B93**. En présence du 3-chlorooxindole **B258**, le composé spirocyclique **B259** a été préparé diastéréo- et énantiosélectivement grâce à l'utilisation d'une guanidine chirale jouant le rôle d'organocatalyseur (Schéma 70).¹⁵⁷

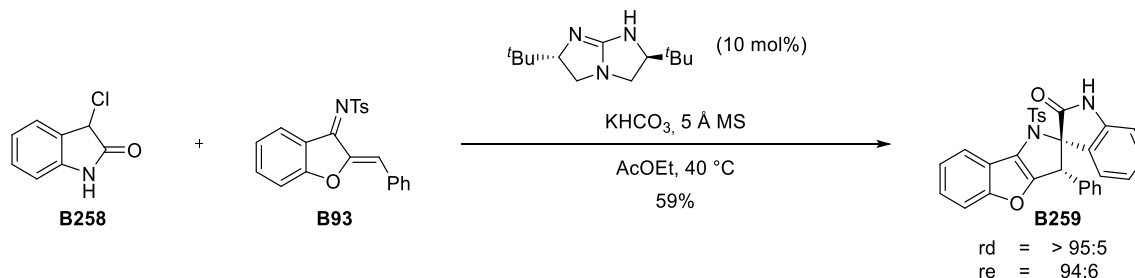


Schéma 70

De nombreuses cycloadditions (4+2) ont également été rapportées. Zhao a impliqué l'azadiène benzofuranique **B93** dans une transformation catalysée par le carbène *N*-hétérocyclique chiral **B260** en présence de l' α -chloro-aldéhyde **B261** pour la préparation du lactame **B262**, avec une parfaite sélectivité pour le produit *cis* (Schéma 71, éq.1).¹⁵⁸ En présence de la 1,3,5-triazinane nucléophile **B263** la tétrahydropyrimidine **B264** est obtenue avec un excellent rendement (Schéma 71, éq.2).¹⁵⁹ Une catalyse au cuivre a permis de préparer la dihydropyridine **B265** par réaction du phénylacétylène grâce

¹⁵⁵ Balaban, A. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777-2812.

¹⁵⁶ (a) Hiremathad, A.; Patil, M. R.; Chetana, K. R.; Chand, K.; Santos, M. A. and Keri, R. S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 96809-96828. (b) Shamsuzzaman, H. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 483-504.

¹⁵⁷ Wang, C-S.; Li, T-Z.; Cheng, Y-C.; Zhou, J.; Mei, C-J. and Shi, F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3214-3222.

¹⁵⁸ Rong, Z-Q.; Wang, M.; Chow, C. H. E. and Zhao, Y. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9483-9487.

¹⁵⁹ Cheng, B.; Zhang, X.; Zhai, S.; He, Y.; Tao, Q.; Li, H.; Wei, J.; Sun, H.; Wang, T. and Zhai, H. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3836-3840.

à une cascade impliquant une alkylation, une cyclisation et une isomérisation. Notons qu'à partir de **B265** il est possible d'obtenir très efficacement la pyridine correspondante grâce à l'utilisation de conditions basiques permettant la déprotection du groupement tosyle puis l'aromatisation du noyau pyridine [NaOH, EtOH, reflux] (Schéma 71, éq.3).¹⁶⁰

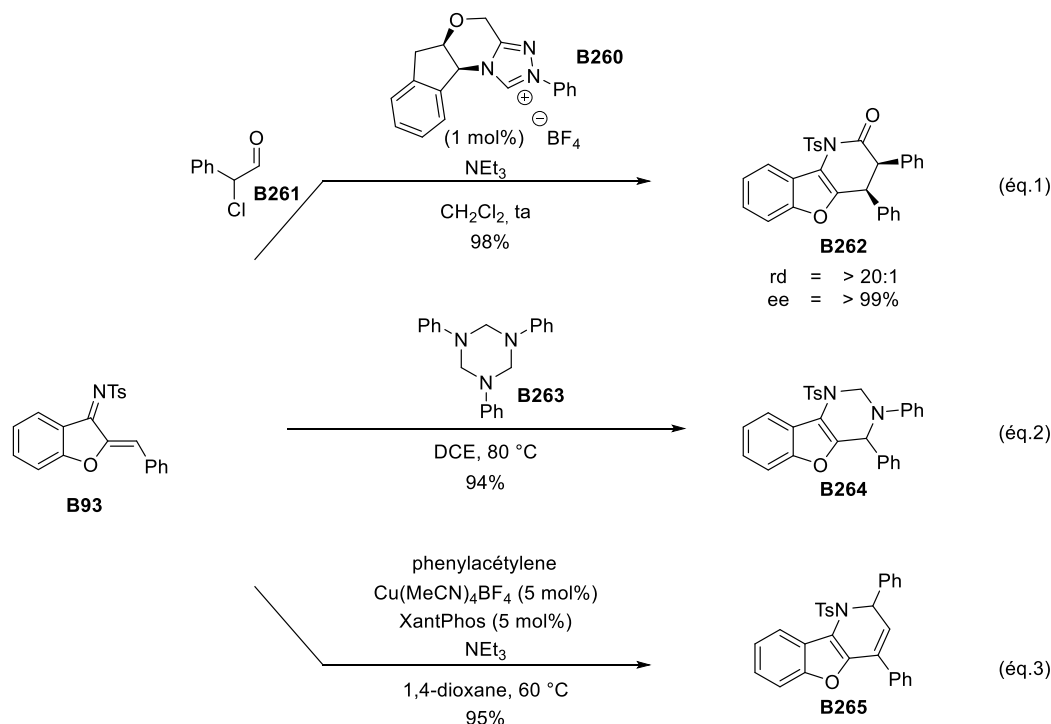


Schéma 71

La réactivité de ces azadiènes benzofuraniques diffère lorsqu'ils sont opposés à des partenaires de cycloaddition -1,n ($n \geq 3$). Ainsi, en présence de l'ylure de soufre allylique **B266** [K_2CO_3 , CHCl_3 , 15 °C], l'azépane **B267** a été obtenu par cycloaddition (4+3) (Schéma 72, éq.1).¹⁶¹ Un cycle à sept chaîons a également été obtenu par réaction de l' α -halogénoamide **B268**, via un intermédiaire *aza*-oxyallylcation, et l' ϵ -lactame **B269** est alors obtenu efficacement (Schéma 72, éq.2).¹⁶² Les cycles à huit chaîons optiquement actifs **B271** et **B272** ont été générés à partir de la cétone allénique **B273** (catalyse par une phosphine chirale **B270**) et de la cyclobuténone **B273** (action de l'amine tertiaire nucléophile **B275** dérivée de l'hydroquinine), respectivement (Schéma 72, éq.3 et 4).^{163,164}

¹⁶⁰ Xie, H-P.; Sun, L.; Wu, B. and Zhou, Y-G. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15498, 15507.

¹⁶¹ Chen, J.; Jia, P. and Huang, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6715-6718.

¹⁶² Fang, Q-Y. and Zhao, L-M. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 14079-14082.

¹⁶³ Ni, H.; Tang, X.; Zheng, W.; Yao, W.; Ullah, N. and Lu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14222-14226.

¹⁶⁴ Jiang, B.; Du, W. and Chen, Y-C. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 7257-7260.

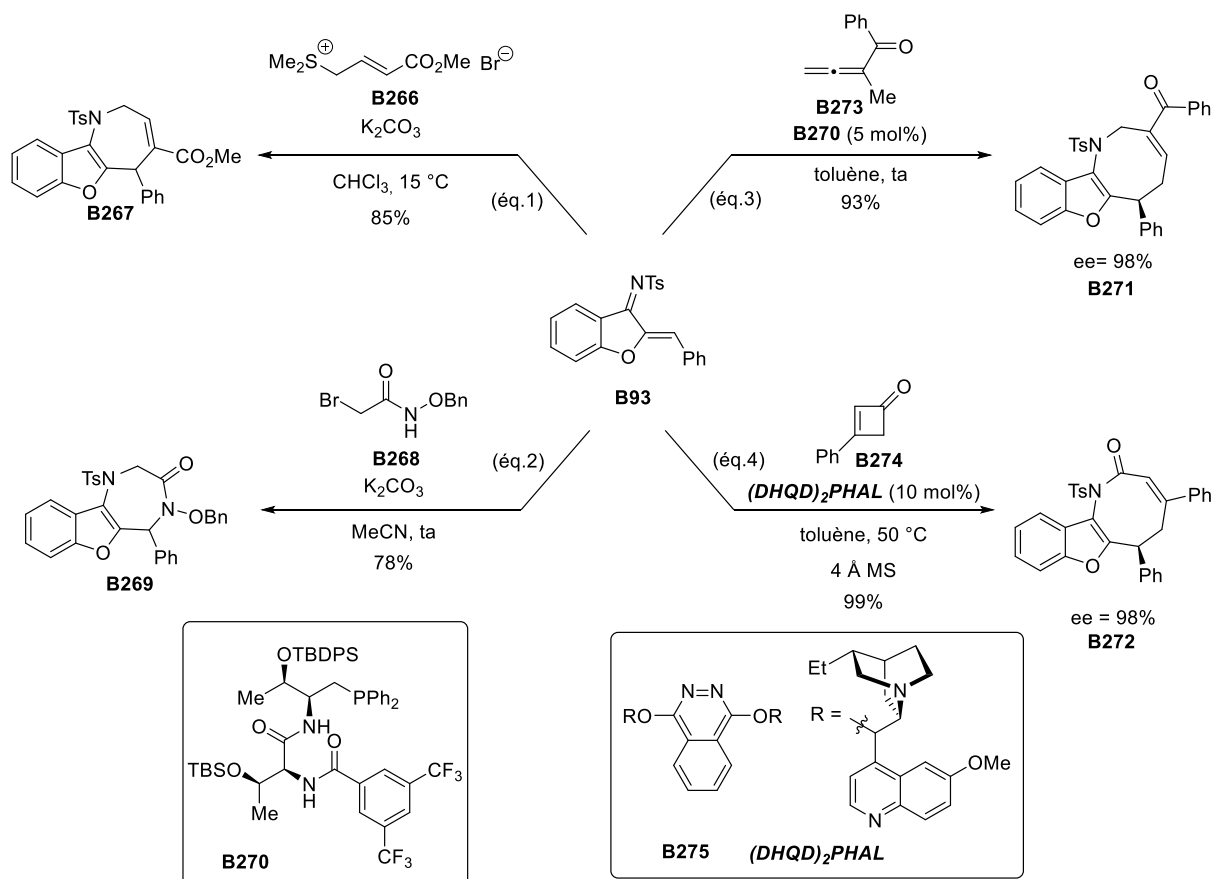


Schéma 72

Les azadiènes benzofuraniques ont également été décrits pour la préparation de cycles de taille moyenne impliquant une catalyse au palladium et des intermédiaires zwitterioniques π -allylpalladium(II), comme cela a déjà été discuté dans la partie bibliographique de ce manuscrit. Pour rappel, le précurseur de triméthylèneméthane **B276**, l'éthylènegcarbonate vinylique **B85** et l'oxétane vinylique **B215** sont des précurseurs des cycles à sept, neuf et dix chaînons, **B277**,¹⁶⁵ **B96**^{68,69} et **B218**,¹³¹ respectivement (Schéma 72).

¹⁶⁵ (a) Kumari, P.; Liu, W.; Wang, C-J.; Dai, J.; Wang, M-X.; Yang, Q-Q.; Deng, Y-H. and Shao, Z. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 151-157. (b) Liu, Y-Z.; Wang, Z.; Huang, Z.; Zheng, X.; Yang, W-L. and Deng, W-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1238-1242.

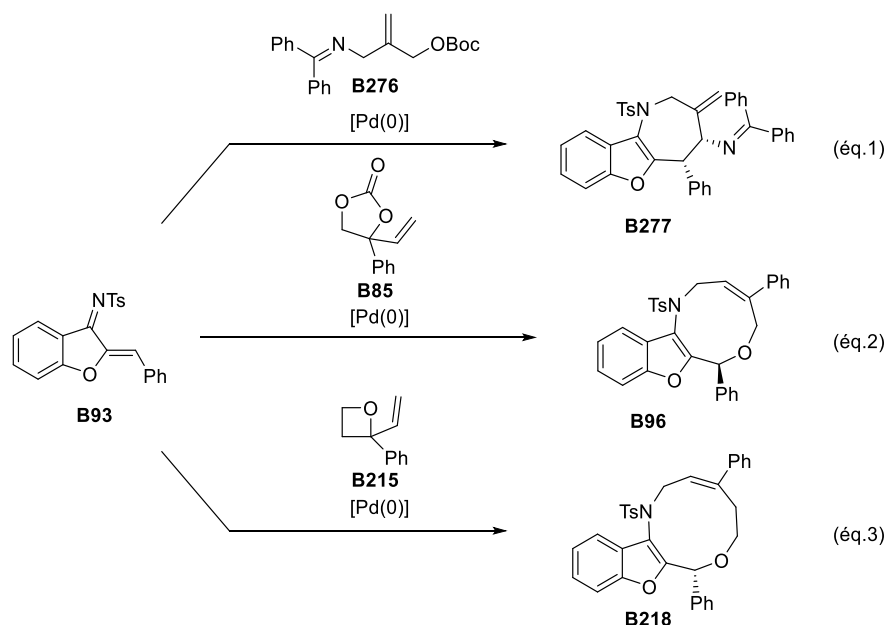


Schéma 73

Malgré la réaromatization favorable du noyau benzofurannique, ces azadiènes ne se comportent pas systématiquement en tant que dipôle -1,4 et plusieurs études décrivent une cycloaddition (2+n) avec la double liaison C=C pour accéder à des spirocycles variés. Le spirocyclopentane **B278** a été isolé après réaction avec le cyclopropane donneur-accepteur **B279**, activé par l'iodure de magnésium, après une cycloaddition (2+3) (Schéma 74, éq.1).¹⁶⁶ Le cyclopropane spirocyclique **B280** a été préparé par action du bromomalonate **B281** [Cs₂CO₃, MeCN, ta] *via* une cycloaddition (1+2) (Schéma 74, éq.2).¹⁶⁷ L'éthylène carbonate vinylique **B94**, qui lorsqu'il a un hydrogène en position allylique se comporte en tant que dipôle -1,3, conduit par une catalyse au palladium(0) au composé **B97** *via* une annélation (2+3). Dans ce cas, aucun cycle à sept chaîons issu d'une possible cycloaddition (4+3) n'a été observé (Schéma 74, éq.3).⁶⁷ Enfin, toujours sous une catalyse au palladium(0), la benzoxazinone vinylique **B150** a permis la préparation du cycle à six chaîons **B160**, avec une haute diastéréo- et énantiosélectivité grâce à l'utilisation de la phosphoramidite chirale (*R,R*)-**L30** (Schéma 74, éq.4).¹⁰⁵

¹⁶⁶ Verma, K.; Taily, I. M. and Banerjee, P. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8179-8152.

¹⁶⁷ Fang, Q.-Y.; Yi, M.-H.; Wu, X.-X. and Zhao, L.-M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5266-5270.

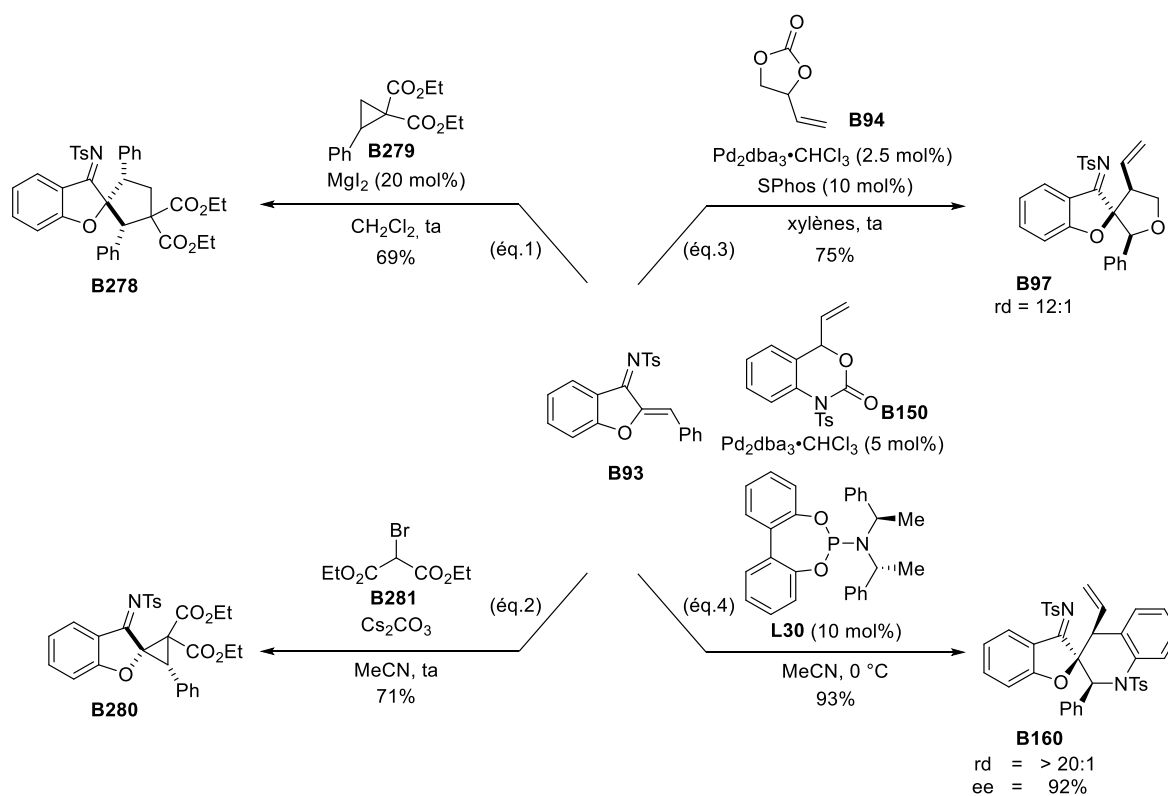


Schéma 74

3. Objectifs

Il ressort de l'étude de la bibliographie que les azadiènes benzofuraniques sont d'excellents substrats pour la préparation de cycles de taille moyenne. Lorsqu'ils sont mis en présence de partenaires adaptés ils ont tendance à impliquer leurs quatre atomes dans des processus de cycloaddition. Le premier objectif de ce doctorat a été de les impliquer dans de nouvelles transformations en présence d'intermédiaires π -allylpalladium(II) zwitterioniques pour former des *N*-hétérocycles de taille moyenne.

Il sera intéressant de tenter d'étendre ces méthodologies à des azadiènes linéaires, afin d'ouvrir le champ d'application de ces stratégies à la préparation de structures monocycliques.

CHAPITRE 1. Cycloadditions (4+4) d'azadiènes : préparation d'oxazocines

1. Résultats préliminaires et mise au point des conditions expérimentales

Les résultats présentés dans ce premier chapitre ont été réalisés en collaboration avec Xueyang Liu (Master M2).

Comme nous avons pu le voir dans la partie bibliographique de ce manuscrit, plusieurs précurseurs d'intermédiaires π -allylpalladium(II) ont le potentiel de former des cycles de taille moyenne par annulation. Les carbonates linéaires **1**, précurseurs de l'intermédiaire **2** puis du dipôle -1,4 oxygéné **3** (après déprotonation), n'ont jamais été impliqués dans des cycloadditions permettant d'accéder à ce type de structure.

Dans ce contexte avons donc voulu interroger la réactivité de ces derniers en présence de l'azadiène benzofuranique **5**. Ces deux partenaires sont de bons candidats pour la préparation du cycle à huit chaînons **6** *via* une cycloaddition (4+4) (voie b). Bien entendu l'espèce zwitterionique **4**, formée sous une catalyse au palladium(0), peut également mener au cycle à six chaînons **7** *via* une cycloaddition (4+2) (voie a, Schéma 75).

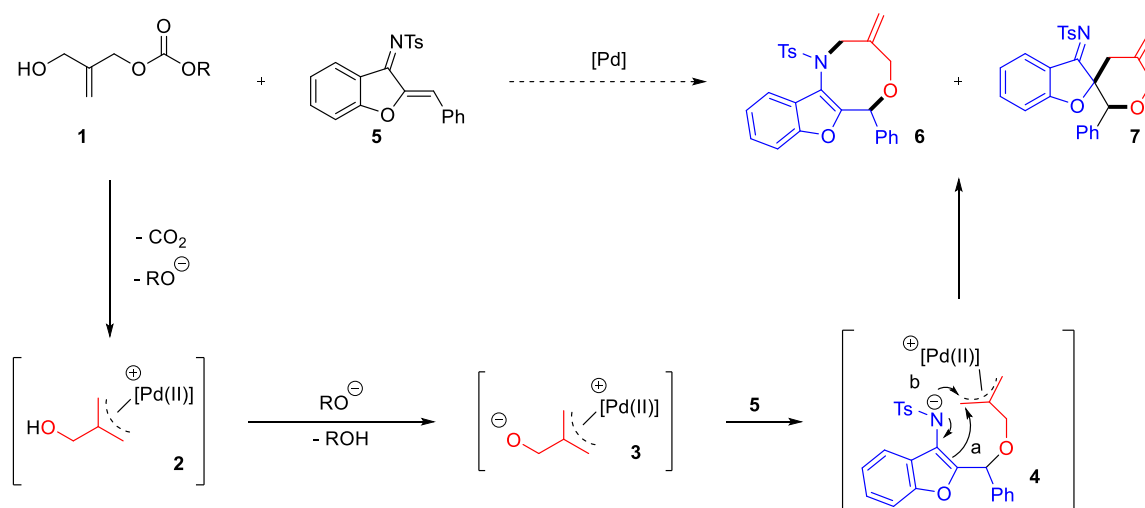
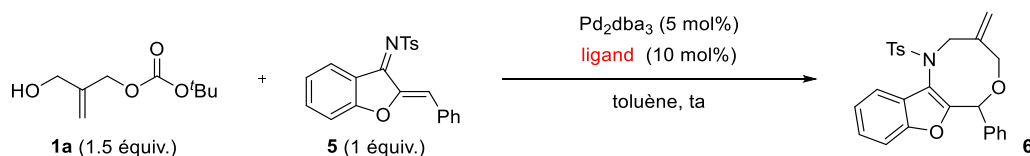


Schéma 75

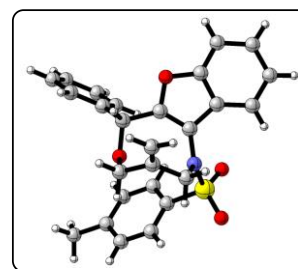
Nous avons commencé notre étude en traitant le carbonate linéaire **1a** (R = ^tBu), préparé à partir du 2-méthylènepropanediol, et l'azadiène benzofuranique **5** par du tris(dibenzylidèneacétone)-dipalladium(0) comme source de palladium(0) et la 1,2-bis-(diphénylphosphino)éthane (dppe) comme ligand [toluène, ta]. Nous avons été heureux d'observer la formation d'un unique cycloadduit dans ces conditions. L'oxazocine **6** a été obtenue sélectivement avec un excellent rendement RMN de 81% (tous les rendements RMN dont il est question dans ce manuscrit ont été calculés avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme référence interne et toutes les réactions d'optimisation ont été réalisées sur une échelle de 0.050 mmol pour le réactif limitant) (Schéma 76).



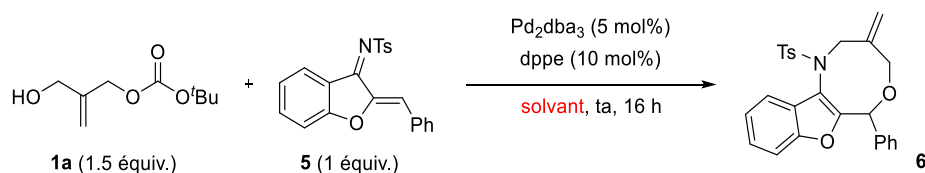
Entrée	Ligand (x mol%)	Rdt RMN	Temps
1	dppe (10 mol%)	81%	16 h
2	PPh ₃ (20 mol%)	-	16 h
3	P(4-OMeC ₆ H ₄) ₃ (20 mol%)	86%	16 h
4	XantPhos (10 mol%)	12%	16 h
5	dppbz (10 mol%)	90%	4 h

Tableau 2

Pour finir cette mise au point des conditions expérimentales, un criblage de solvants a été réalisé. Les solvants polaires tels que l'acétonitrile, le N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde semblent inhiber la formation de l'oxazocine **6** (Tableau 3, entrées 2-4). Le dichlorométhane ne permet pas d'avoir une conversion totale et un faible rendement RMN de 25% a été obtenu (Tableau 3, entrée 5). Les solvants éthers, comme l'éther diéthylique (59%), le tétrahydrofurane (61%) ou encore le 1,4-dioxane (63%), fournissent le cycloadduit (4+4) mais une baisse de réactivité a également été observée (Tableau 3, entrées 6-8). Les solvants apolaires aromatiques semblent donc être les plus adaptés à cette transformation et l'utilisation du benzène a permis d'obtenir l'excellent rendement isolé de 86% (Tableau 3, entrée 9). Nous avons été heureux de pouvoir confirmer la structure de ce nouveau cycloadduit **6** par analyse de diffraction des rayons X. En effet, il est important de noter que nous avons rencontré des problèmes d'analyse des spectres RMN au cours de ce projet. À température ambiante, malgré un large criblage de solvants deutérés, les spectres RMN du proton, tout comme ceux du carbone, étaient difficilement analysables en raison d'une très mauvaise définition des pics, rendant difficile l'analyse des multiplicités des massifs et des bruts réactionnels. L'analyse spectrométrique RMN à basse température [-20 °C dans le chloroforme deutéré] nous permettra d'obtenir des spectres mieux définis mais ne nous permettra malheureusement pas de réaliser des analyses bidimensionnelles. Cette modification de la température d'analyse a révélé la présence de plusieurs conformères. Cette observation est un phénomène connu pour les hétérocycles de cette taille et a déjà été rapportée dans la littérature.¹⁶⁸



¹⁶⁸ (a) Puar, M. S.; Yale H. L.; Cohen, A. I. *Organic Magnetic Resonance*, **1974**, *6*, 106-114. (b) Kleinpeter, E.; Gäbler M.; Schroth, W.; *Monatsh Chem.* **1988**, *119*, 233-246; (c) Tanaka, S.; Hashimoto, K.; Watanabe H.; Sakaguchi, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**, *21*, 1683-1691. (d) Averso, M. C.; Bonaccorsi, P.; Giannetto P.; Leigh, D. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6857-6866.



Entrée	Solvant	Rdt RMN (isolé)
1	toluène	81%
2	MeCN	-
3	DMF	5%
4	DMSO	-
5	CH ₂ Cl ₂	25%
6	Et ₂ O	59%
7	THF	61%
8	1,4-dioxane	63%
9	benzène	92% (86%)

Tableau 3

Après avoir mis au point des conditions expérimentales permettant la préparation efficace de l'oxazocine **6**, la réactivité de l'aurone **8**, précurseur de l'azadiène benzofuranique **5**, a été interrogée. Dans les conditions optimisées [Pd₂dba₃, dppe, benzène, ta] aucune réactivité n'a été observée. Ce résultat peut être rationalisé par l'électrophilicité moindre de l'aurone **8**. Une augmentation de la température [benzène, reflux] n'a pas permis d'accéder au cycloadduit désiré **9** (Schéma 77).

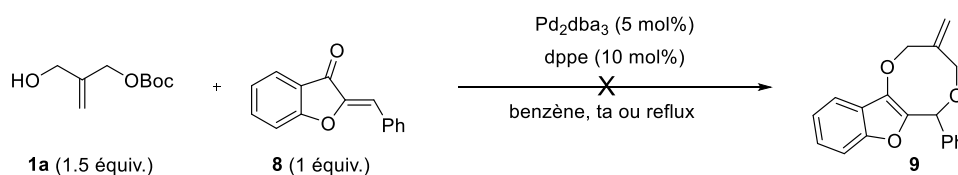
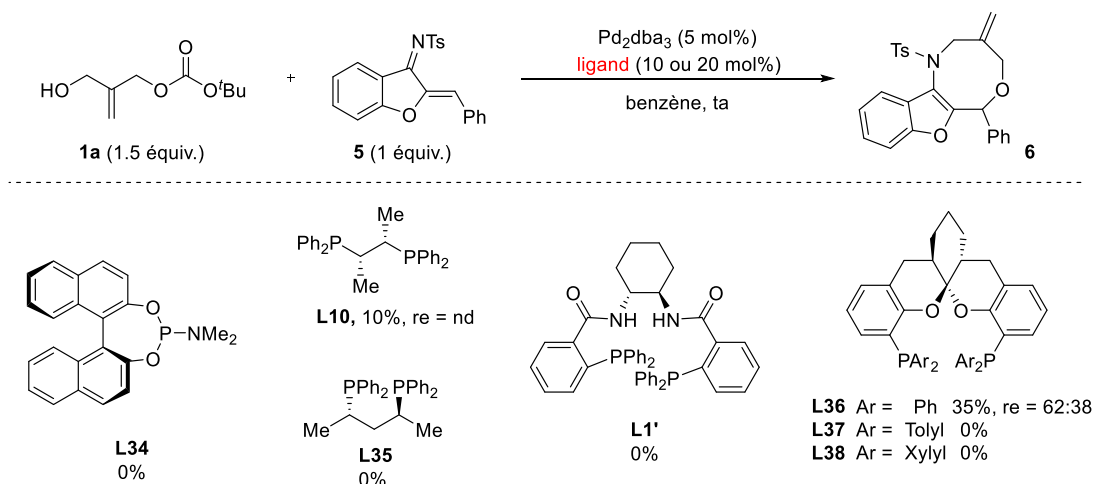


Schéma 77

Un bref criblage de ligands chiraux a été réalisé pour accéder à des cycloadduits énantiométriques. La phosphoramidite (*S*)-**L34** dérivée du (*S*)-BINOL n'a pas fourni l'oxazocine désirée **6**, tout comme la (*S,S*)-ChiraPhos **L10**, la (*S,S*)-BDPP **L35** et le ligand de Trost (*S,S*)-DACH-phényle **L1'**. Le ligand SKP (*R,R,R*)-Ph-**L36**, a permis de restaurer une réactivité mais il s'est accompagné d'un modeste rapport énantiométrique de 62:38. Malheureusement aucune conversion n'a été observée avec d'autres ligands de cette famille [(*R,R,R*)-Tol-**L37** et (*R,R,R*)-Xyl-**L38**] (Schéma 78).



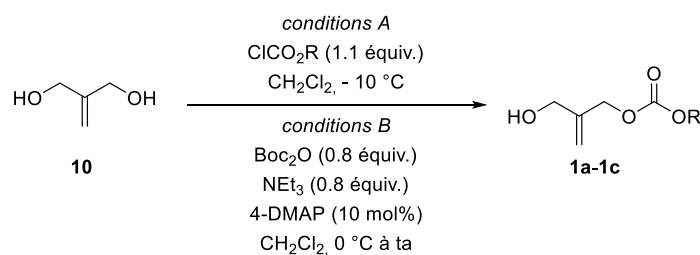
Sch\u00e9ma 78

\u00c0 la vue de ces r\u00e9sultats peu encourageants nous avons d\u00e9cid\u00e9 de ne pas poursuivre le d\u00e9veloppement d'une version asym\u00e9trique et de nous focaliser sur l'\u00e9tude du champ d'application de cette transformation en version rac\u00e9mique. Cette d\u00e9cision a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 motiv\u00e9e par les difficult\u00e9s d'analyse des bruts r\u00e9actionnels et produits par spectroscopie RMN.

2. Pr\u00e9paration des substrats

a. 2-(Hydroxym\u00e9thyl)allyl carbonates

Les carbonates lin\u00e9aires **1a-1c**, pr\u00e9curseur de dip\u00f4le -1,4 oxyg\u00e9n\u00e9, ont \u00e9t\u00e9 obtenus efficacement en une seule \u00e9tape \u00e0 partir du 2-m\u00e9thyl\u00e8nepropane-1,3 diol **10** commercial, en pr\u00e9sence de chloroformiate (conditions A) ou de dicarbonate de di-*tert*-butyle (conditions B) en fonction du groupement alkyle souhait\u00e9 (Tableau 4).



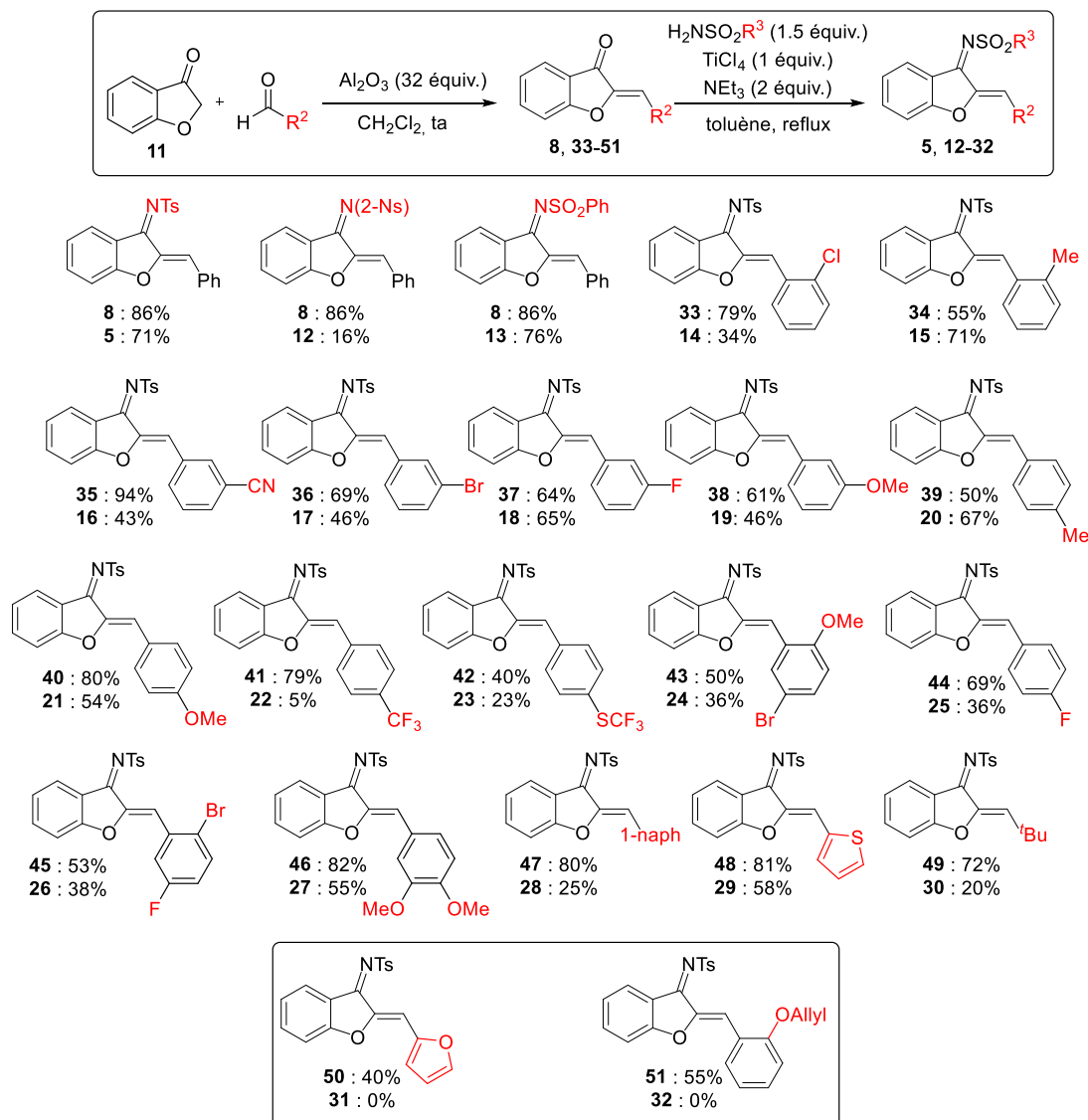
Entr\u00e9e	R	Substrat	Rdt	Conditions
1	Me	1b	51%	A
2	Et	1c	37%	A
3	^t Bu	1a	76%	B

Tableau 4

b. Azadiènes benzofuraniques

Les azadiènes benzofuraniques ont été préparés à partir de la benzofuran-(2*H*)-one **11** par une aldolisation/élimination en présence d'un aldéhyde [Al_2O_3 , CH_2Cl_2 , ta], suivie de la formation de l'imine par activation du carbonyle en présence de chlorure de titane(IV) [NEt_3 , toluène, reflux]. Cette seconde étape présente toutefois des rendements extrêmement variables (5-76%), ce qui peut être expliqué par le fait que la transformation n'est que rarement totale. Nous avons été en mesure d'installer d'autres substituants sur la sulfonamide, avec notamment un aryle appauvri par un *ortho*-nitro (**12**). Des groupements électrodonneurs et électroattracteurs ont pu être installés efficacement à différentes positions de l'aryle de l'azadiène (**14-27**). Cette méthodologie tolère également la présence d'un hétéroaryle sur le carbone C_4 (**29**). L'installation d'un groupement aryle encombré est nécessaire pour assurer la stabilité de l'azadiène, ce qui empêche une substitution de l'alcène par un groupement alkyle. Une exception peut cependant être faite lorsque celui-ci est très encombré et l'azadiène **30** dérivé du pivaldéhyde a été isolé, avec toutefois un faible rendement de 20%.

Les conditions plutôt rudes de l'étape d'iminination peuvent être limitantes dans certains cas. En effet, nous ne sommes pas parvenus à préparer les azadiènes **31**, portant un groupement 2-furane, et **32**, portant un groupement *O*-allyle en position *ortho* sur l'aryle, où seuls des mélanges complexes ont été obtenus (Schéma 79).



Sch\u00e9ma 79

Nous avons par la suite pr\u00e9par\u00e9 des azidi\u00e8nes substitu\u00e9s sur le noyau benzofurannique \u00e0 partir des 2-hydroxyac\u00e9toph\u00e9rones **52** et **53**. Apr\u00e8s une premi\u00e8re \u00e9tape de bromation \u00e0 l'aide de bromure de cuivre(II), il est possible ensuite de r\u00e9aliser une substitution nucl\u00e9ophile intramol\u00e9culaire en conditions basiques afin d'acc\u00e9der aux coumaran-3-ones **54-57**. Le champ d'application de cette pr\u00e9paration de produits est limit\u00e9 par la disponibilit\u00e9 des hydroxyac\u00e9toph\u00e9rones de d\u00e9part. Une plus grande diversit\u00e9 de coumaran-3-ones substitu\u00e9es peut \u00eatre pr\u00e9par\u00e9e \u00e0 partir de 2-\u00e9thynylph\u00e9nols mais cette voie d'acc\u00e8s n'a pas \u00e9t\u00e9 consid\u00e9r\u00e9e car elle n\u00e9cessite l'utilisation d'un catalyseur au mercure qui pr\u00e9sente une toxicit\u00e9 \u00e9lev\u00e9e.¹⁶⁹

Les \u00e9tapes de condensation et de formation de l'imine tosyl\u00e9e ont correctement fonctionn\u00e9 pour ces quatre compos\u00e9s substitu\u00e9s en position 6 du noyau benzofurannique (Sch\u00e9ma 80).

¹⁶⁹ Rong, Z.; Hu, W.; Dai, N. and Qian, G. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3286-3292.

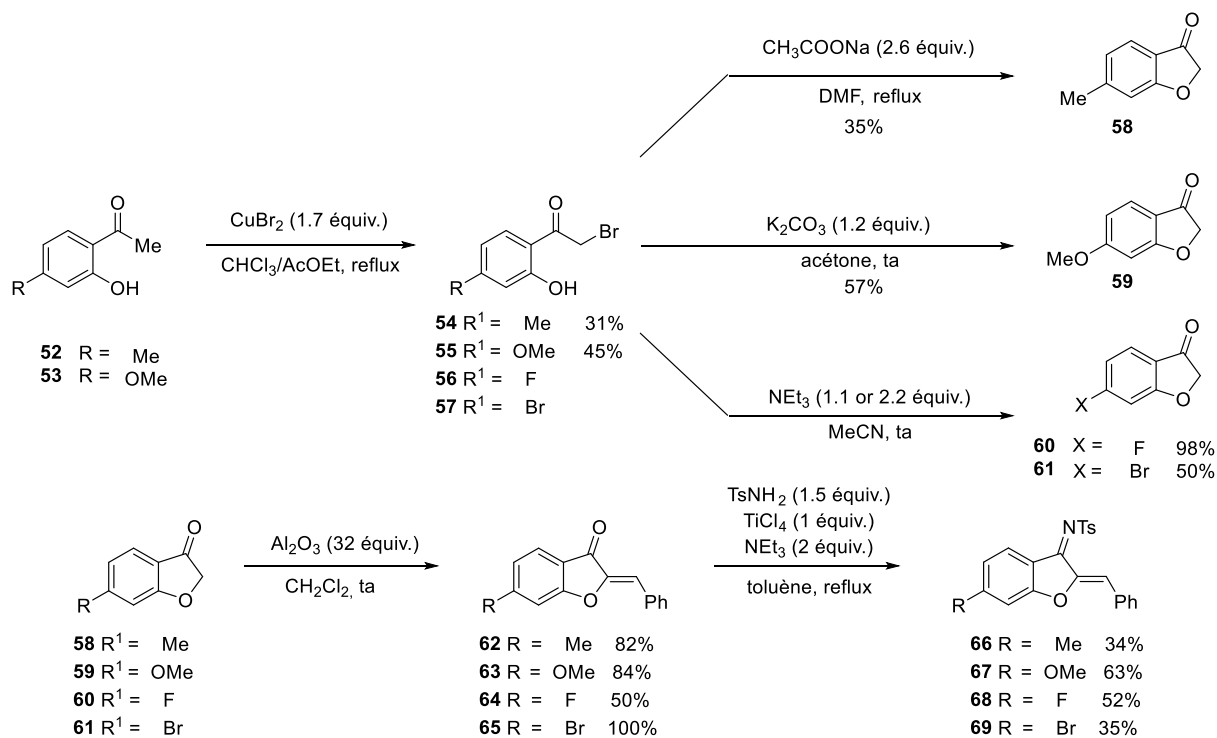


Schéma 80

Nous avons également souhaité préparer des azadiènes dérivés d'autres hétérocycles afin d'explorer les limites de notre méthodologie. Le composé soufré **70** a été préparé à partir de l'acide 2-(méthylthio)benzoïque **71** *via* une étape de cyclisation en conditions basiques [LDA, THF, 0 °C à ta], suivie de la séquence aldolisation/élimination, qui a générée la thioaurone **72** avec un excellent rendement de 80%. Malheureusement, l'étape de formation d'imine [TsNH₂, TiCl₄, NEt₃, toluène, reflux] s'est montrée infructueuse puisqu'un mélange complexe a été obtenu (Schéma 81, éq.1). À partir de l'aniline **73**, le composé **74** a été isolé en utilisant une modification de l'acylation de Friedel-Crafts impliquant un aminohaloborane. Toutefois, un très modeste rendement de 3% a été obtenu. Nous ne sommes malheureusement pas parvenus à réaliser l'étape de cyclisation permettant la formation de l'indolin-3-one **75** (Schéma 81, éq.2).

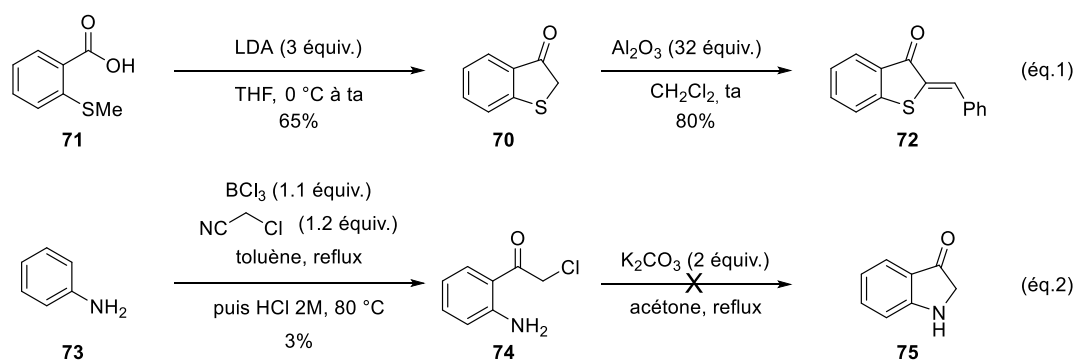


Schéma 81

menant aux cycles à huit chaînons **94** (85%) et **95** (63%). Les cycles à huit chaînons **96** ($R^2 = 2\text{-thiophène}$, 63%) et **97** ($R^2 = \textit{tBu}$, 72%) ont également été isolés efficacement (Schéma 83).

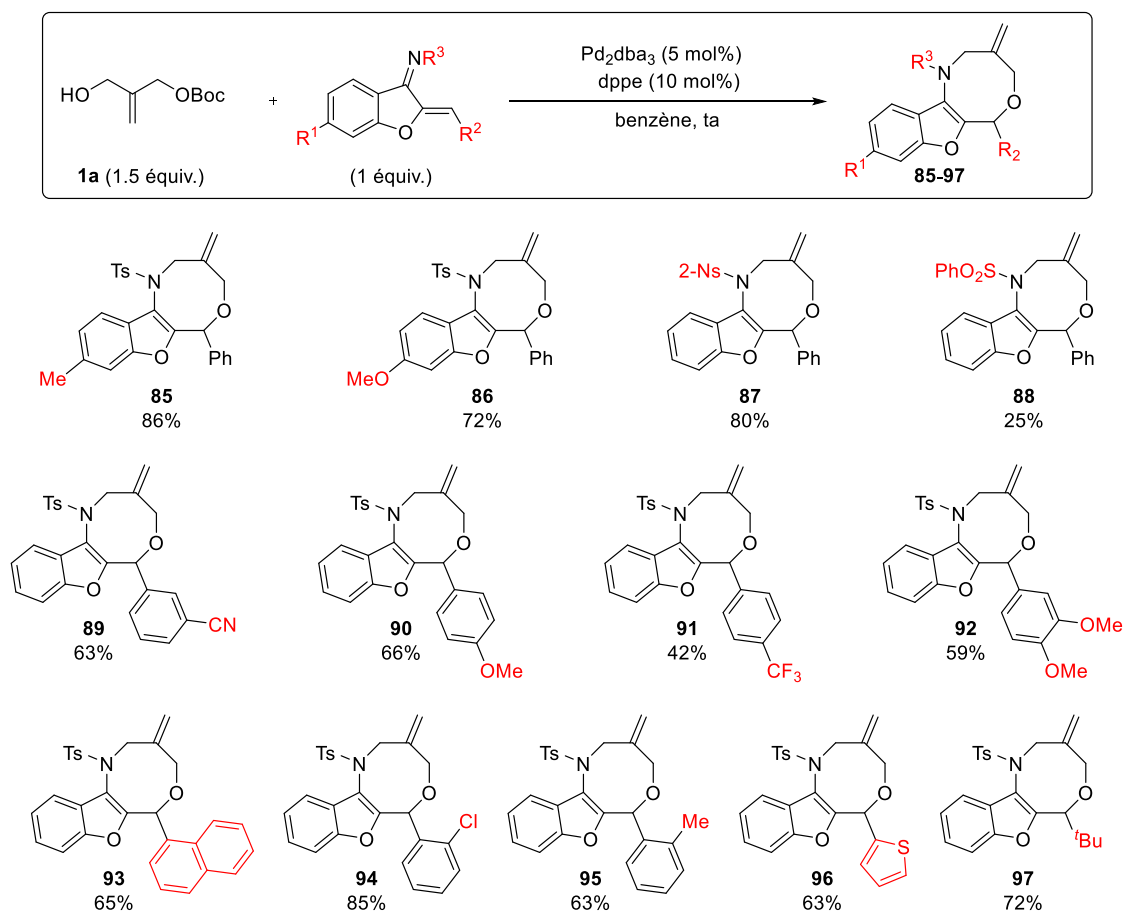


Schéma 83

Les cycloadditions décrites jusqu'ici impliquent une réaromatisation favorable du noyau benzofuranique mais on peut se poser la question suivante, celle-ci est-elle bien nécessaire? Nous avons été heureux de constater, après une légère modification des conditions réactionnelles [toluène, 50 °C], que l'azadiène **76** dérivé de la 4-chromanone génère l'oxazocine **98** avec un rendement satisfaisant de 49%. Lorsque l'azadiène **77** dérivé de la 1-tétralone a été traité dans les mêmes conditions, une conversion partielle a été observée et l'oxazocine **99** n'a pas pu être séparée de l'azadiène lors de l'étape de purification mais un rendement RMN de 33% a toutefois été observé. Enfin, l'azadiène **78** dérivé de la 1-indanone n'a conduit qu'à un mélange complexe dans ces conditions. À température ambiante le cycloadduit désiré **100** est formé mais avec une très faible conversion (Schéma 84).

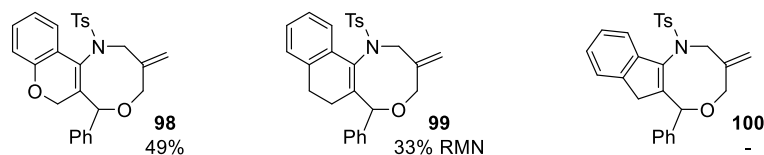
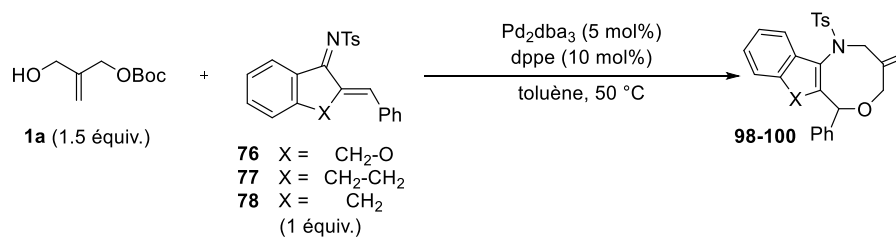


Schéma 84

Ces résultats laissent à penser que la réaromatisation du noyau benzofuranique pourrait ne pas être un facteur limitant pour ces cycloadditions (4+4) et qu'il est donc potentiellement possible d'étendre cette méthodologie à des azadiènes linéaires.

4. Extension aux azadiènes linéaires

a. Résultats préliminaires et mise au point des conditions expérimentales

Le prochain objectif a donc été d'explorer la réactivité de *cis*-1-azadiènes linéaires, dérivés de chalcones. Comme cela a pu être montré dans la partie introductive de cette partie, ces substrats n'ont jamais été impliqués dans la préparation de cycles de taille moyenne par cycloaddition. Bien que nous souhaitions obtenir le cycle à huit chaînons **101**, le cycle à six chaînons **102** obtenu par cycloaddition (4+2) pourrait également être formé (Schéma 85).

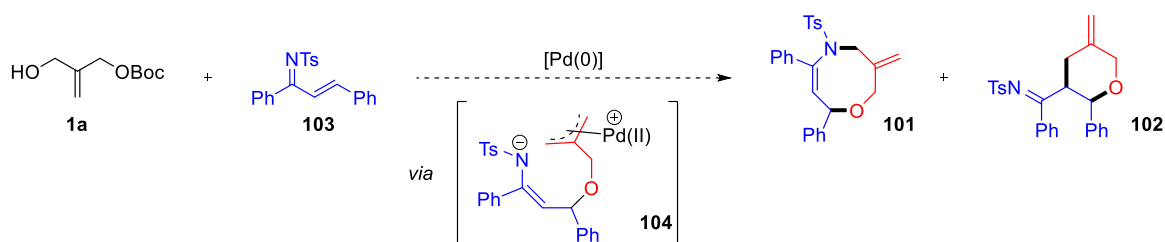
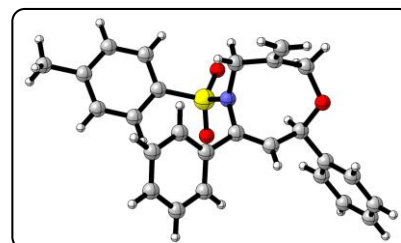
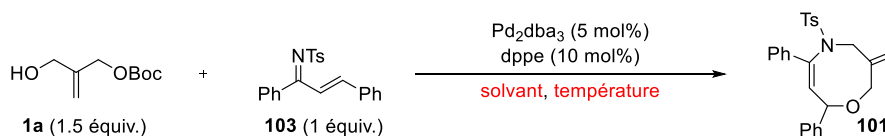


Schéma 85

Dans les mêmes conditions réactionnelles nous avons été très heureux d'observer la formation d'un unique cycloadduit à huit chaînons **101** (Tableau 5, entrée 1) avec toutefois un modeste rendement RMN de 19%. Du fait de l'absence de réaromatisation du noyau benzofuranique, il a été nécessaire d'apporter plus d'énergie au système et un chauffage à 40 °C permet d'isoler l'oxazocine avec un bon rendement de 68% (Tableau 5, entrée 2). À cette même température, le



toluène s'est révélé être un meilleur solvant (Tableau 5, entrée 3) et un rendement de 77% a été obtenu en augmentant la température à 50 °C (Tableau 5, entrée 4). Notons que lorsque la température est augmentée à 90 °C, une chute d'efficacité (31%) est observée, s'expliquant par une rapide disparition du carbonate **1a** (Tableau 5, entrée 5). La structure de ce nouveau cycloadduit a été confirmée par une analyse de diffraction des rayons X. Au cours de la deuxième partie de cette étude, nous avons fait face aux mêmes problèmes lors de l'analyse des spectres RMN de ces cycloadduits monocycliques, qui ont été résolus cette fois en réalisant nos analyses à 70 °C dans le DMSO deutéré.¹⁶⁸



Entrée	Solvant	T (°C)	Rdt RMN (isolé)	Temps
1	benzène	25	19%	48 h
2	benzène	40	68%	24 h
3	toluène	40	80%	24 h
4	toluène	50	82% (77%)	90 min
5	toluène	90	31%	30 min

Tableau 5

A l'issue de la mise au point de ces conditions optimisées, nous avons tenté de réaliser cette cycloaddition (4+4) avec la chalcone **105**, précurseur de l'azadiène **103**. Une consommation totale du carbonate **1a** a été observée dans le brut réactionnel tandis que la chalcone **105** n'a pas été consommée et aucune trace de l'oxazocine d'intérêt **106** n'a pu être observée. L'électrophilicité plus faible de la chalcone, par comparaison à l'azadiène, nous a poussé à ne pas réaliser cette transformation à une température inférieure (Schéma 86).

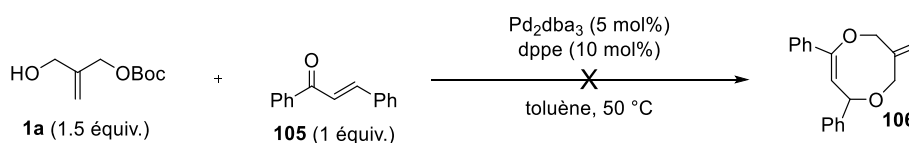


Schéma 86

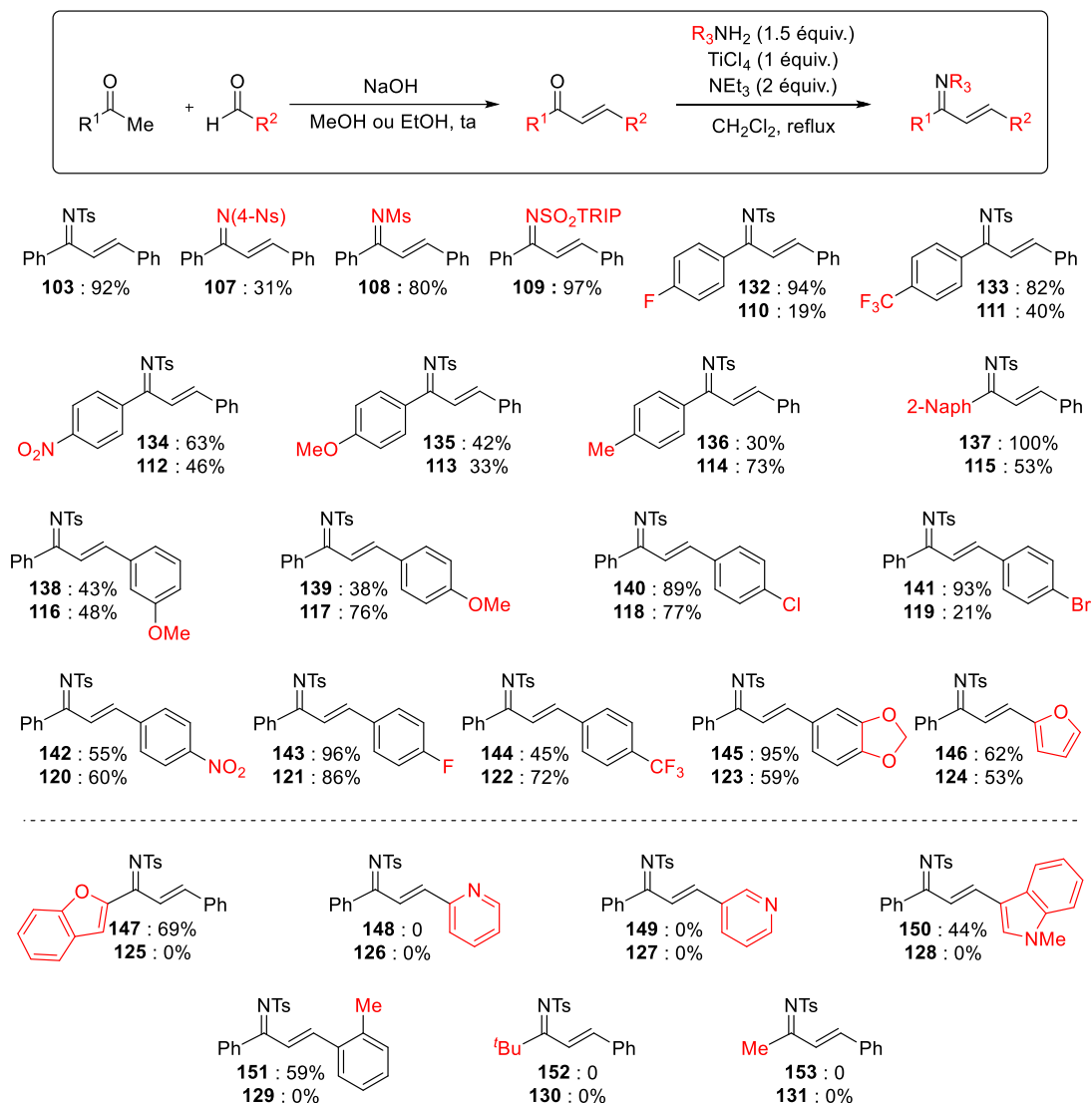
b. Préparation des 1-azadiènes linéaires

Les azadiènes linéaires peuvent être obtenus à partir des chalcones correspondantes par activation du carbonyle en présence de chlorure de titane(IV). Les chalcones sont aisément synthétisables par une condensation de Claisen-Schmidt entre une acétophénone et un aldéhyde. Des azadiènes portant différents groupements sulfonamides **107-109** ont pu être obtenus, même si une chute de rendement a été observé lorsqu'un groupement 4-nosyle a été installé (31%). L'aryle R¹, se trouvant sur le carbone C₂ de l'azadiène, peut être fonctionnalisé par des groupements électroattracteurs (**110-112**) ou électrodonneurs (**113-114**). Un groupement 2-naphtyle a également pu être installé à cette position

afin de préparer l'azadiène **115**. Des azadiènes possédant divers groupements R^2 , provenant de l'aldéhyde, ont également été préparés. Des groupements électrodonneurs ont pu être installés sur différentes positions d'un aryle (**116-117**), tout comme des groupements électroattracteurs (**118-122**).

L'azadiène **124** substitué par un noyau 2-furyle a également été préparé dans les mêmes conditions réactionnelles. Toutefois, l'introduction d'un hétéroaryle semble parfois difficile et nous ne sommes pas parvenus à préparer les azadiènes **125**, **126**, **127** et **128** comportant à cette position un benzofurane, une 2-pyridine, une 3-pyridine et un 3-indole méthylé, respectivement.

Cette synthèse d'azadiènes linéaires en deux étapes présente d'autres limitations. Un encombrement stérique trop important semble empêcher l'étape de formation de l'imine et le composé **129** ($R^2 = ortho\text{-tolyle}$) n'a pas pu être isolé dans les conditions usuelles. De même, le pivaldéhyde ne nous a pas permis d'accéder à l'azadiène correspondant **130**, ce qui pourrait être expliqué par son manque de stabilité dans ces conditions. Nous avons également essayé de préparer l'azadiène **131** à partir du benzaldéhyde et de l'acétone. Malheureusement nous ne sommes pas parvenus à nous arrêter à la mono-condensation et un mélange entre la chalcone désirée et le dibenzylidèneacétone a été obtenu (Schéma 87).



Sch\u00e9ma 87

Nous avons \u00e9galement souhait\u00e9 pr\u00e9parer deux azadi\u00e8nes lin\u00e9aires diff\u00e9remment substitu\u00e9s afin d'\u00e9tudier l'influence de ces substitutions sur cette cycloaddition (4+4). Une r\u00e9action catalys\u00e9e par une phosphine entre le propiolate de m\u00e9thyle **154** et l'imine **155** a fourni l'azadi\u00e8ne **156**, portant un ester sur le carbone C₃, avec un rendement correct de 58% (Sch\u00e9ma 88, \u00e9q.1).¹⁷⁰ L'ac\u00e9tylure lithi\u00e9 d\u00e9riv\u00e9 du 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop\u00e8ne **157** [LDA, THF, -78 \u00b0C] a \u00e9t\u00e9 additionn\u00e9 sur le benzald\u00e9hyde **158** afin de former un alcool propargylique qui, apr\u00e8s une \u00e9tape d'isom\u00e9risation [NEt₃, THF, reflux] conduit \u00e0 la c\u00e9tone α,β -insatur\u00e9e **159**, pr\u00e9curseur de l'azadi\u00e8ne **160** (Sch\u00e9ma 88, \u00e9q.2).¹⁷¹

¹⁷⁰ Liu, H.; Zhang, Q.; Wang, L. and Tong, X. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1968-1972.

¹⁷¹ Yamazaki, T.; Kawasaki-Takasuka, T.; Furuta, A. and Sakamoto, S. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5945-5948.

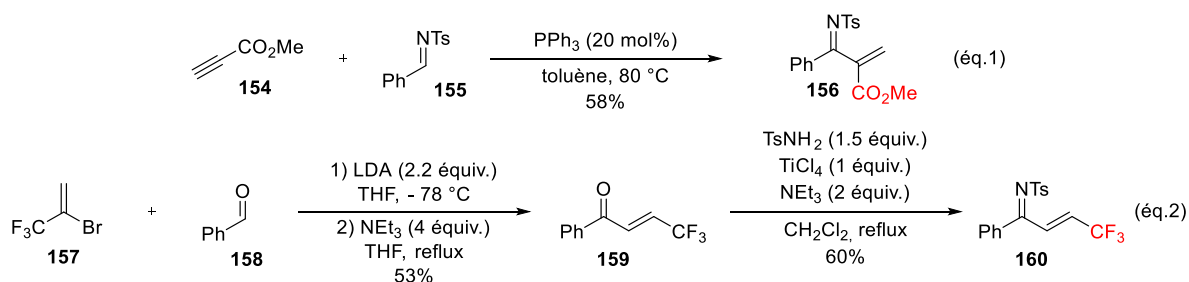


Schéma 88

c. Étude du champ d'application

Après avoir préparé ces azadiènes linéaires, nous avons commencé à étudier le champ d'application de cette méthodologie. Tout d'abord, celle-ci tolère un groupement 4-nosyle sur l'azote formant ainsi l'oxazocine **161** (61%), mais le cycloadduit **162** portant un groupement mésyle n'a pas pu être formé dans ces conditions. Les propriétés électroniques de l'aryle R^2 en position C_4 ont été modifiées en installant divers groupements électroattracteurs (**163-165**) et électrodonneur (**166**). Nous avons toutefois rencontré des difficultés de purification et/ou de réactivité pour certains composés. Malgré l'excellent rendement RMN de 95% nous ne sommes pas parvenus à isoler l'oxazocine **167**, portant un groupement *para*-méthoxyphényle, puisque des sous-produits non-identifiés étaient toujours présents après la purification. De même, nous ne sommes pas parvenus à isoler le cycloadduit **168** portant un *para*-brome sur l'aryle, pour lequel des problèmes de dégradation ont été observés. Lorsqu'un groupement nitro est présent à cette même position, seules des traces de produits ont pu être observées. Nous avons toutefois été heureux de pouvoir accéder efficacement à l'oxazocine **170**, dérivée de l'héliotropine (66%). Le cycle à huit chaînons **171** portant un 2-furane en position C_4 a quant à lui été préparé avec un excellent rendement de 89%.

La présence de groupements électrodonneurs sur un aryle en position C_2 est également tolérée, comme l'illustre la préparation du cycloadduit **172** (60%) portant un groupement *para*-méthyle. Toutefois lorsqu'un méthoxy a été installé à cette même position, l'oxazocine **173** n'a pas pu être isolée, un rendement RMN de 56% a toutefois été calculé. Une baisse de rendement a été observée lors de la synthèse des composés **174** (43%), **175** (23%) et **176** (16% RMN) portant un fluor, un trifluorométhyle et un nitro, respectivement, en position *para*. La cycloaddition de l'azadiène **115** portant un 2-naphtyle a quant à elle fournit l'oxazocine attendue **177** avec un rendement correct de 55% (Schéma 89).

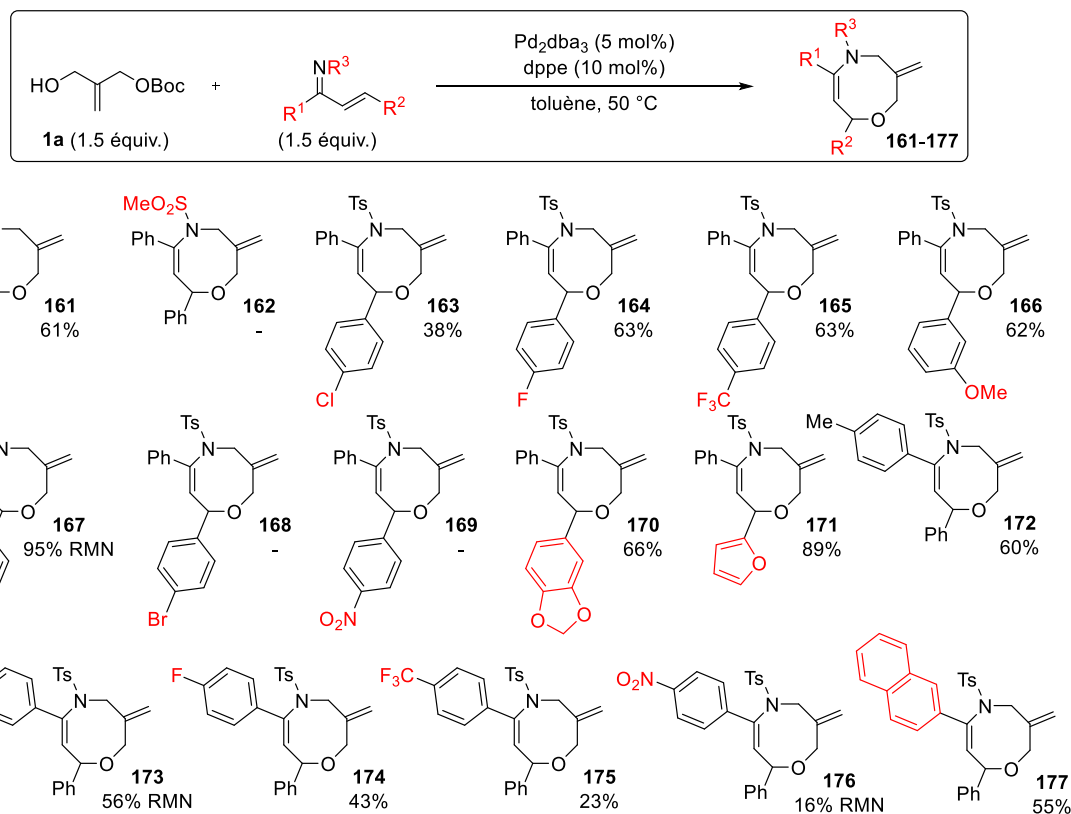


Schéma 89

La réactivité d'1-azadiènes linéaires présentant une substitution différente de celle rencontrée dans le schéma précédent a été interrogée. Dans les mêmes conditions réactionnelles, l'azadiène dérivé du cinnamaldéhyde ($\text{R}^2 = \text{H}$) n'a pas conduit à l'oxazocine **178** et seul un mélange complexe a été obtenu. L'azadiène **156**, portant un groupement ester sur le carbone C₃, nous a permis d'observer la formation du cycle à huit chaînons **179**. Toutefois cette transformation mène également à de nombreux sous-produits minoritaires, qui ne nous ont pas permis d'isoler le cycloadduit à l'étape de purification.

Dans ces conditions, un azatriène a fourni un mélange entre deux produits, que nous n'avons pas été en mesure d'identifier. Ce manque de sélectivité pourrait s'expliquer par les positions électrophiles et nucléophiles supplémentaires présentes sur le dipolarophile.

Enfin, l'azadiène **160** portant un groupement trifluorométhyle en position C₄ a été engagé en cycloaddition dans les conditions optimisées et l'oxazocine **181** n'a été obtenue qu'avec un modeste rendement de 19% (Schéma 90).

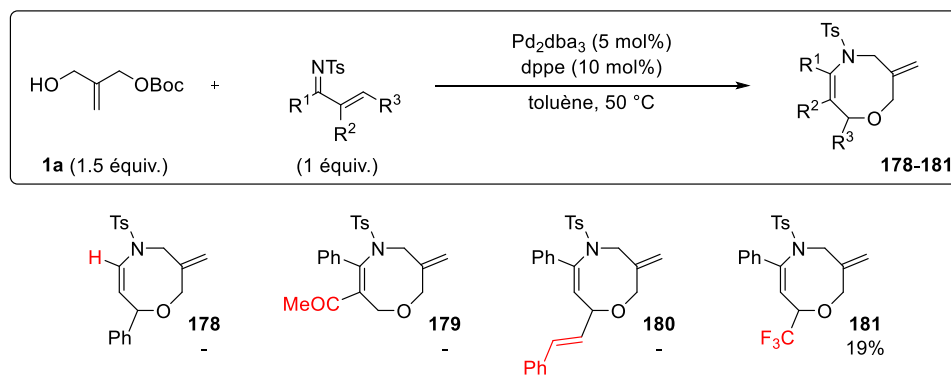


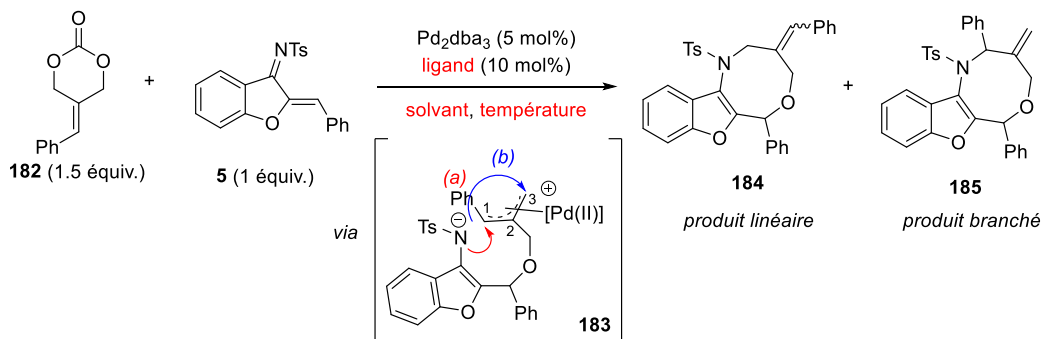
Schéma 90

5. Extension à un carbonate cyclique substitué

Pour compléter l'étude de ce champ d'application, nous avons souhaité engager en cycloaddition le carbonate cyclique **182**, portant un groupement phényle sur l'*exo*-méthylène. Par conséquent, des problèmes de régiosélectivité supplémentaires sont ici soulevés puisque les deux carbones terminaux de l'intermédiaire π -allylpalladium(II) **183** ne sont plus équivalents. En effet, les produits branché **185** et linéaire **184** peuvent être obtenus par des cycloadditions (4+4) *via* les voies a et b, respectivement. Les cycloadduits à six chaînons branché et linéaire peuvent bien entendu être formés *via* des cycloadditions (4+2).

Dans les conditions développées précédemment avec l'azadiène benzofuranique **5** [dppe, toluène, ta], nous avons été heureux d'observer que le carbonate cyclique **182** exhibait la même réactivité que son homologue linéaire en fournissant des cycloadduits de taille moyenne. Toutefois un mélange 33:67 en faveur du produit branché **185** a été obtenu (Tableau 6, entrée 1). Le ratio régioisomérique étant modeste nous avons réalisé un criblage de conditions réactionnelles (ligands, solvants, températures) avec l'objectif de favoriser la préparation diastéréosélective du produit branché **185**. Plusieurs phosphines ont été testées et au cours de cette étude une inversion de régiosélectivité par rapport au résultat initial [dppe] a été observée. En effet, le produit linéaire **184** a été obtenu majoritairement dans tous les cas. Notons qu'un seul stéréoisomère a été observé pour le produit linéaire **184** (nous n'avons pas déterminé s'il s'agissait de l'isomère (*E*) ou (*Z*)) et qu'un seul diastéréoisomère a été également observé pour le produit branché **185**. Le carbone C_1 du π -allylpalladium(II) étant plus électrophile, l'obtention majoritaire du produit linéaire **184** pourrait s'expliquer par une gêne stérique entre le phényle et le groupement tosylo. La XantPhos a permis d'atteindre un rapport isomérique encourageant de 75:25 (Tableau 6, entrée 8). Des dérivés de ce ligand ont donc été testés. Malheureusement la ^tBu-XantPhos a inhibé toute réactivité et la *N*-XantPhos n'a pas permis d'obtenir une meilleure sélectivité (Tableau 6, entrées 8-10).

Un criblage de solvant a été réalisé avec la XantPhos et a permis d'augmenter ce rapport jusqu'à 83:17 lorsque l'acétonitrile est employé, toutefois une baisse de rendement a également été observée. Un chauffage à 50 °C a permis de restaurer l'efficacité de la transformation sans altérer la sélectivité (Tableau 6, entrées 14 et 15).



Entrée	Ligand (x mol%)	Solvant	T (°C)	Rdt RMN	184/185
1	dppe (10 mol%)	toluène	ta	74%	33:67
2	PPh_3 (20 mol%)	toluène	ta	12%	71:29
3	(S)-BINAP (20 mol%)	toluène	ta	-	-
4	$\text{P}(4\text{-OMeC}_6\text{H}_4)_3$ (20 mol%)	toluène	ta	91%	65:35
5	$\text{P}(o\text{-furyl})_3$ (20 mol%)	toluène	ta	53%	57:43
6	$\text{P}(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$ (20 mol%)	toluène	ta	-	-
7	DPEPhos (10 mol%)	toluène	ta	51%	79:21
8	XantPhos (10 mol%)	toluène	ta	86%	75:25
9	^t Bu-XantPhos (10 mol%)	toluène	ta	-	-
10	N-XantPhos (10 mol%)	toluène	ta	76%	72:28
11	XantPhos (10 mol%)	CH_2Cl_2	ta	81%	79:21
12	XantPhos (10 mol%)	Et_2O	ta	100%	77:23
13	XantPhos (10 mol%)	DMSO	ta	-	-
14	XantPhos (10 mol%)	MeCN	ta	70%	83:17
15	XantPhos (10 mol%)	MeCN	50	84%	82:18

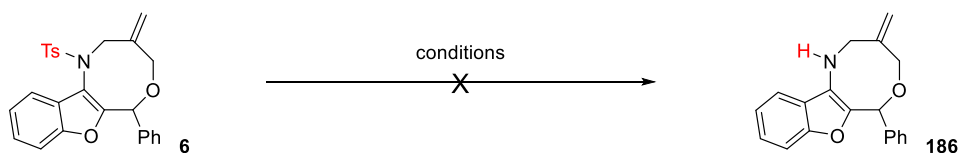
Tableau 6

N'ayant pas réussi à obtenir une transformation parfaitement régiosélective, combiné aux problèmes de RMN que nous rencontrions, nous avons choisi de ne pas poursuivre l'étude de ce précurseur de dipôle -1,4.

Notons que nous avons également tenté d'engager ce carbonate cyclique **182** en cycloaddition avec l'azadiène linéaire **103**. Malheureusement nous ne sommes pas parvenus à obtenir de meilleurs résultats qu'avec son homologue benzofuranique.

6. Fonctionnalisation des cycloadduits

Pour étendre l'intérêt synthétique de cette méthodologie, nous avons entrepris de fonctionnaliser ces cycloadduits à huit chaînons. Le premier objectif a été de déprotéger le groupement tosyle afin d'accéder à l'amine libre **186** pour ensuite pouvoir installer d'autres substituants sur l'atome d'azote. Le naphthaléniure de sodium [THF, -78 °C] n'a pas permis de préparer l'amide secondaire (Tableau 7, entrées 1-2). Malheureusement, de toutes les autres conditions essayées¹⁷² aucune n'a permis d'obtenir le produit d'intérêt **186** et seule de la dégradation (Tableau 7, entrée 3-5) ou du produit de départ (Tableau 7, entrée 6-8) ont pu être observés par analyse du brut réactionnel par spectroscopie RMN (Tableau 7, entrées 3-8).



Entrée	Conditions
1	Na/Naphtalène (10 équiv.), THF, -78 °C à ta
2	Na/Naphtalène (50 équiv.), THF, -78 °C à ta
3	HBr dans l'acide acétique, 70 °C
4	HBr dans l'eau (10 équiv.), phénol (10 équiv.), 120 °C
5	H ₂ SO ₄ , ta
6	TMSCl (1.5 équiv.), NaI (1.5 équiv.), MeCN, 0 °C à reflux
7	CuCl (4 équiv.), NaBH ₄ (4 équiv.), EtOH, 50 °C
8	Sml ₂ (1 équiv.), H ₂ O/pyrrolidine, ta

Tableau 7

L'oxazocine **87** portant un 2-nosyle a été traitée dans des conditions classiques de déprotection de ce groupement [PhSH, K₂CO₃, MeCN, ta]. Le composé déprotégé **186** a pu être observé dans le brut réactionnel en RMN du proton ainsi qu'en LC-MS. Néanmoins il n'a pas pu être isolé sous forme pure (Schéma 91).

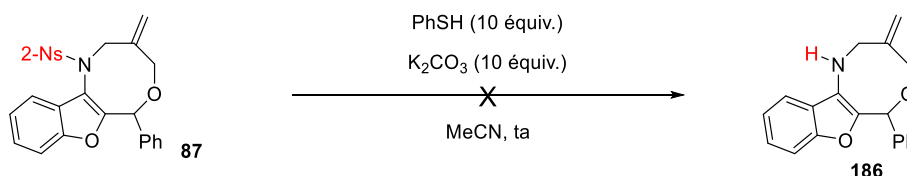


Schéma 91

À la suite de ces essais de déprotection décevants, nous avons essayé de réaliser d'autres transformations d'intérêt à partir de l'oxazocine **6**. Une oxydation de Lemieux-Johnson [K₂OsO₄•2H₂O, NaIO₄, 2,6-lutidine] n'a pas conduit à la cétone correspondante **187** et seul un mélange complexe a été

¹⁷² Wuts, P. G. M. and Greene, T. W., *Greene's protective groups in organic synthesis, fourth edition*, John Wiley & Sons, Inc. 2006.

obtenu. Il en a été de même lorsque l'oxazocine **6** a été traitée par de l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque [CH_2Cl_2 , 0°C] pour fournir l'époxyde correspondant **188**. Un couplage de Heck avec de l'iodobenzène n'a pas permis non plus de préparer l'alcène trisubstitué **189**. Nous avons cependant été heureux d'observer la formation quantitative du produit **190**, obtenu par une hydrogénation de la double liaison dans des conditions classiques [H_2 , Pd/C]. Une diastéréosélectivité moyenne ($rd = 77:23$) a cependant été obtenue dans ces conditions et la configuration relative de l'isomère majoritaire n'a pas pu être déterminée (Schéma 92).

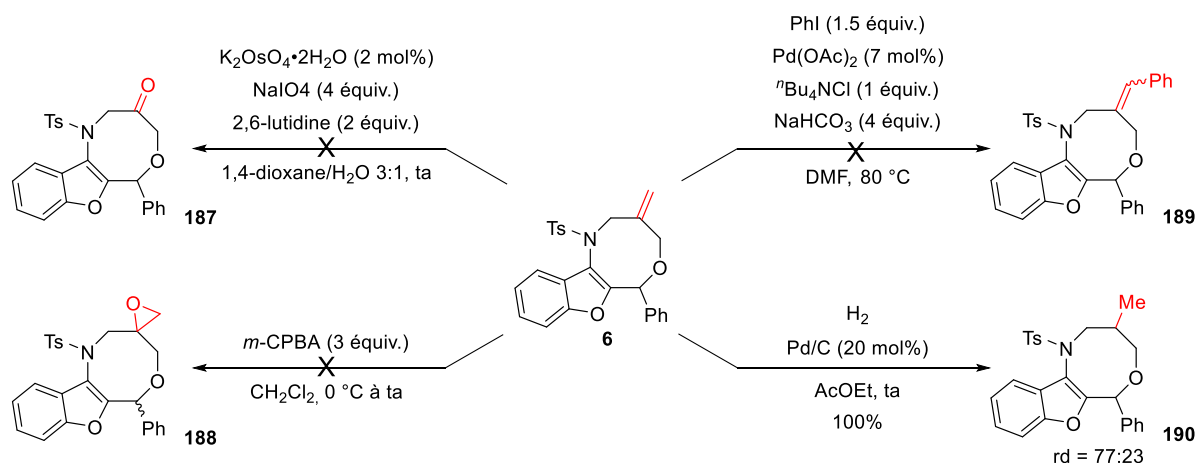


Schéma 92

L'oxazocine monocyclique **161**, portant un groupement 4-nosyle, a été traité dans les mêmes conditions que son homologue polycyclique [PhSH , K_2CO_3 , MeCN, ta]. Malheureusement seul un mélange complexe a pu être obtenu (Schéma 93).

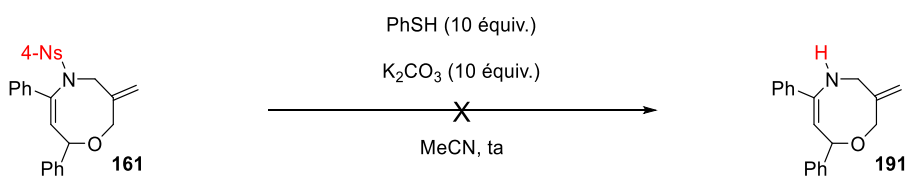


Schéma 93

Ces résultats peu avenants de fonctionnalisation des oxazocines **5** et **161** ne nous ont pas encouragé à poursuivre cette étude.

7. Mécanisme de la transformation et calculs DFT

Un mécanisme a été proposé pour cette transformation. Après une addition oxydante, suivie d'une décarboxylation, le carbonate linéaire **1a** mène à l'intermédiaire **2**. Après une déprotonation de l'alcool par le *tert*-butanolate libéré à l'étape précédente, l'espèce zwitterionique **3** est formée et l'intermédiaire clé **104** est obtenu après une addition de Michael sur l'azadiène linéaire **103**. La formation de l'oxazocine **101**, le seul cycloadduit observé, peut résulter de deux chemins réactionnels.

La voie (a) implique une attaque nucléophile cyclisante de l'azote anionique sur le π -allylpalladium(II). La voie (b), quant à elle, implique une attaque nucléophile du carbone C₃, l'azadiène **103** se comportant alors comme un dipôle -1,2, pour générer le tétrahydropyrane **102**. Malgré le fait que ce dernier n'ait jamais été observé sous nos conditions réactionnelles, un rapide réarrangement de rétro-*aza*-Claisen pouvant mener au cycloadduit à huit chaînons **101** pourrait avoir lieu (Schéma 94).

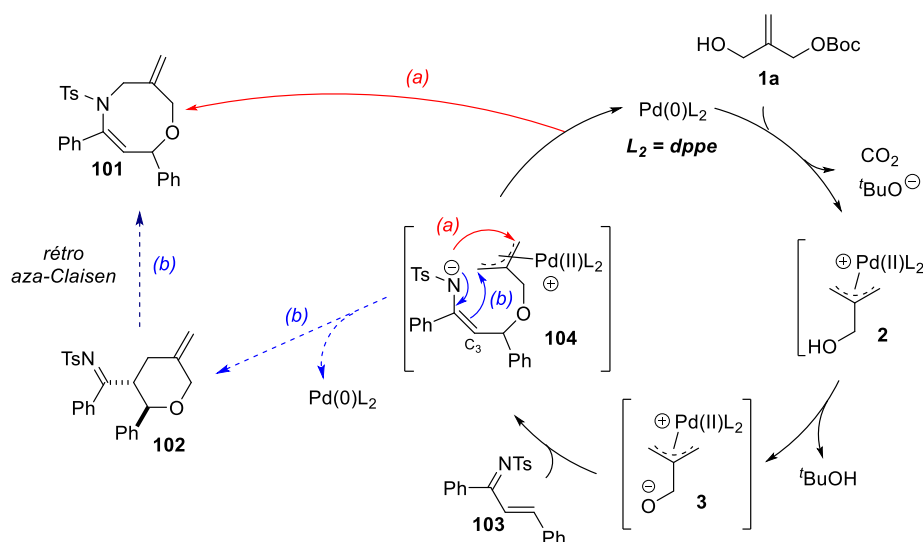


Schéma 94

Des calculs utilisant la théorie de la densité fonctionnelle ont été réalisés en collaboration avec Julian Garrec, travaillant à l'ENSTA Paris. Les calculs ont été réalisés en choisissant l'azadiène linéaire **103** et l'oxazocine monocyclique **101** comme substrats.

Comme cela a été présenté dans le mécanisme supposé, l'oxazocine peut être obtenue par deux chemins réactionnels, un premier impliquant une cycloaddition (4+4) [voie (a)] et un second impliquant une cycloaddition (4+2) suivie d'un rapide réarrangement d'*aza*-Claisen [voie (b)]. Des calculs ont été menés sur ce potentiel réarrangement, ils ont montré une barrière énergétique très haute entre les cycloadduits à six et huit chaînons, d'environ 45 kcal/mol, inhibant ce chemin réactionnel (Figure 4).

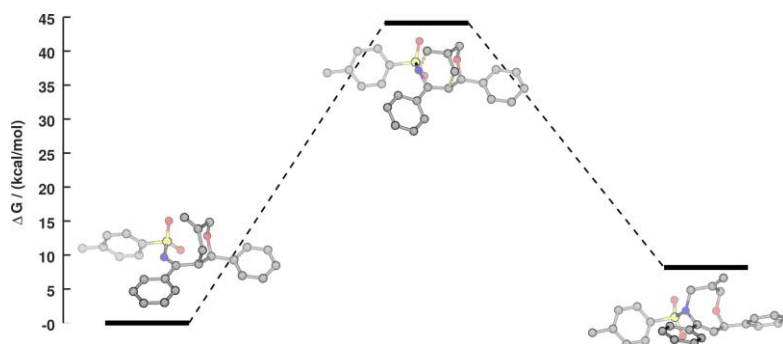


Figure 4

Après l'addition de Michael (non étudiée) de l'oxygène nucléophile du dipôle π -allylpalladium(II) sur l'azadiène, trois conformères de l'intermédiaire-clé **104** ont été identifiés: R_a, R_b et R_c. La

cycloaddition (4+4) ne présente pas de barrière énergétique ($G_{R_a} \approx G_{TS_a}$). Une analyse des structures de R_a et TS_a montre qu'elles sont extrêmement similaires expliquant ainsi, en accord avec le principe de Hammond, qu'elles aient une énergie libre très proche puisqu'une faible réorganisation structurale est nécessaire. Une interaction électrostatique entre l'azote chargé négativement et le π -allylpalladium(II) chargé positivement stabilise la conformation de R_a (amplifiée par la constante diélectrique faible du solvant aromatique). Une cycloaddition (4+2) compétitive peut se produire à partir du conformère R_b ($G_{R_a} \approx G_{R_b}$), néanmoins ce chemin réactionnel présente une barrière énergétique plus importante ($G_{R_b} - G_{TS_b} \approx 10$ kcal/mol), qui peut provenir de la conformation bateau de l'état de transition TS_b , usuellement plus haut en énergie que l'état de transition chaise. Ce dernier peut être obtenu par la voie c qui présente en effet une barrière d'énergie libre plus faible ($G_{R_c} - G_{TS_c} \approx 3$ kcal/mol). Néanmoins le conformère R_c possède une énergie libre plus élevée que R_a et R_b (+ 15 kcal/mol). Ceci s'explique par une gêne stérique importante entre le groupement sulfonamide et l'oxygène, comme cela est représentée dans l'encadré gris en bas de la figure. Le produit le plus stable est le cycle à six chaînons en conformation chaise mais la différence énergétique avec le cycle à huit chaînons n'est pas très élevée ($G_{P_a} - G_{P_b} \approx 4$ kcal/mol). Ces calculs démontrent un contrôle cinétique de la transformation (Figure 5).

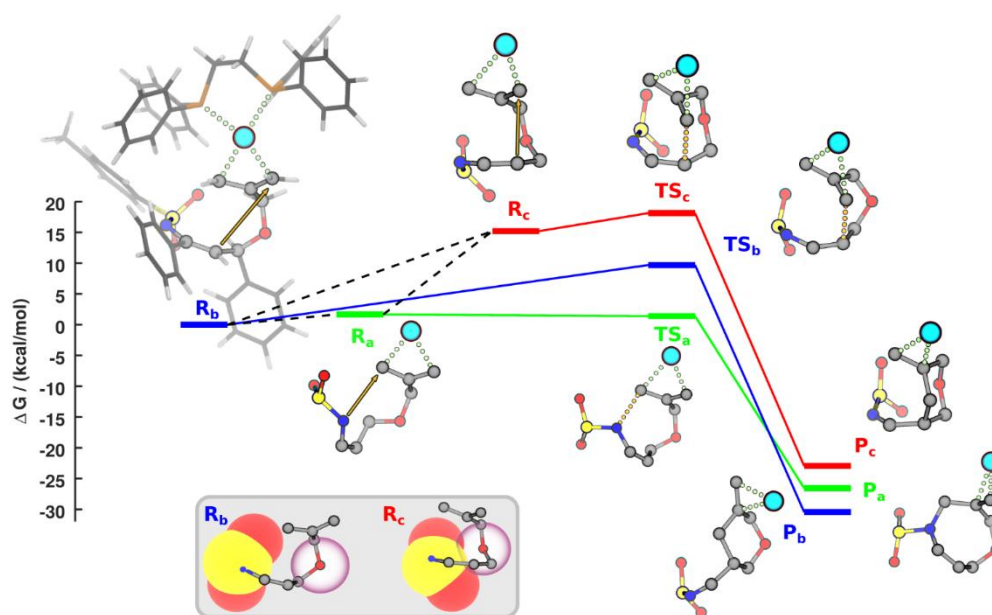


Figure 5

8. Conclusion

Au cours de cette première étude, une cycloaddition (4+4) entre un dipôle -1,4 oxygéné impliquant un intermédiaire π -allylpalladium(II) et des azadiènes benzofuraniques a tout d'abord été développée. Les azadiènes linéaires dérivés de chalcones se sont également révélés être de bons substrats pour former des oxazocines monocycliques. Nous avons également pu expliquer la formation sélective de ces cycles à huit chaînons grâce des calculs utilisant la théorie de la densité fonctionnelle.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication.¹⁷³ Des résultats similaires ont été rapportés par le groupe de Lin, qui a pu développer une transformation régio- et énantiosélective.¹⁷⁴

Notons également que, depuis la publication de ces résultats, d'autres groupes de recherches sont parvenus à impliquer des azadiènes linéaires dans des réactions de cycloaddition permettant la préparation de cycles de taille moyenne. Sous une catalyse au palladium(0), Wang et Guo sont parvenus à préparer des cycles à neuf chaînons à partir de VEC et de VMCC, respectivement.¹⁷⁵

¹⁷³ Scüller, A.; Liu, X.; Cordier, M.; Garrec, J. and Archambeau, A. *Synlett*, **2021**, 32, 981-986.

¹⁷⁴ Li, Q.; Pan, R.; Wang, M.; Yao, H. and Lin, A. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2292-2297.

¹⁷⁵ (a) Xie, X.; Yuan, D.; Ma, B.; Jin, J.; Wang, E.; Zhou, W.; Hu, Y.; Hu, L. and Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 1168-1178. (b) Liu, Y.; He, Y.; Liu, Y.; Wei, K. and Guo, W. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 7004-7008.

CHAPITRE 2. Cycloadditions (5+4) d'azadiènes : préparation d'azonanes

1. Objectifs du projet

Les résultats présentés dans ce deuxième chapitre ont été réalisés en collaboration avec Alexandre Karnat (Master M2).

Après la mise au point d'une cycloaddition (4+4) entre le carbonate linéaire **1a** et des azadiènes benzofuraniques et linéaires permettant d'accéder à des cycles à huit chaînons poly- et monocycliques, nous avons voulu interroger la réactivité de ces azadiènes en présence de cyclopropanes vinyliques activés **192**, qui sont des précurseurs connus de dipôles -1,3 carbonés **193** (voir partie bibliographique). À la lecture de la littérature, deux cycloadduits pourraient être formés au cours de cette transformation: l'azépane **194** obtenu *via* une cycloaddition (4+3) et réaromatisation du noyau benzofuranique et le cyclopentane spirocyclique **195** obtenu par une cycloaddition (3+2) avec la double liaison activée de l'azadiène (Schéma 95).

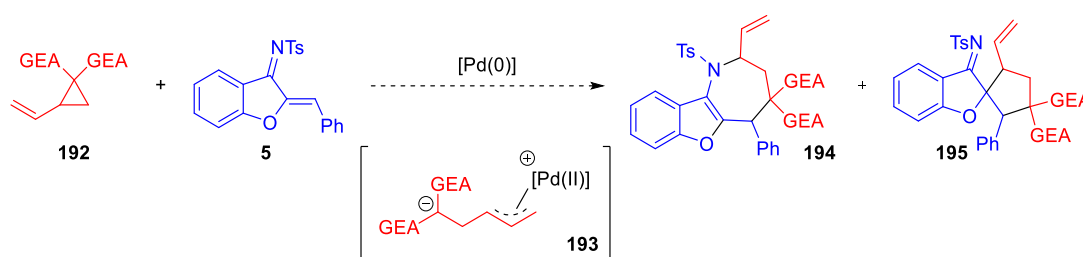
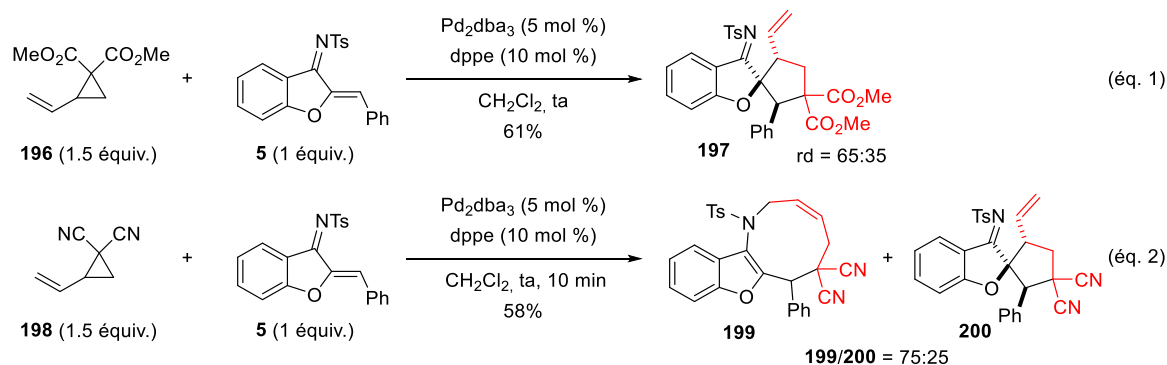


Schéma 95

2. Mise au point des conditions réactionnelles et mécanisme

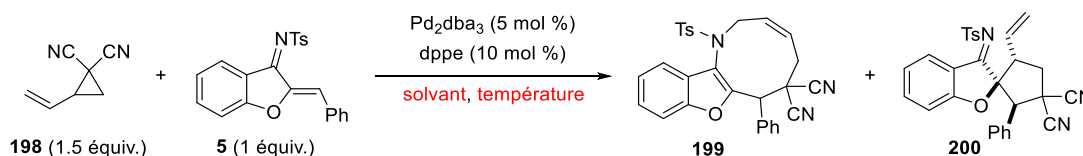
Pour débiter cette étude, le cyclopropane vinylique **196**, portant deux esters méthyliques, a été mis en réaction avec l'azadiène benzofuranique **5** et le système catalytique Pd₂dba₃/dppe [CH₂Cl₂, ta]. Dans ces conditions, l'analyse par spectroscopie RMN du proton du brut réactionnel montre la seule formation du spirocyclopentane **197**, cycloadduit (3+2), sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (rd = 65:35) (Schéma 96, éq.1). Dans ces mêmes conditions, le cyclopropane vinylique **198**, portant deux groupements cyano, a exhibé une réactivité remarquablement différente et conduit au cycle à neuf chaînons **199** *via* une cycloaddition (5+4) après 10 minutes de réaction. Toutefois, en plus de l'azonane **199** majoritaire, le cyclopentane **200** a également été obtenu, avec un rapport isomérique intéressant (**199/200** = 75:25) (Schéma 96, éq.2). Le cyclopropane vinylique se comporte sous une catalyse au palladium(0) comme un précurseur de dipôle -1,5 carboné au cours de cette transformation, un comportement jusqu'ici non rapporté dans la littérature.



Sch\u00e9ma 96

Il est important de noter qu'au cours de ce projet les groupes de Trost¹⁷⁶ et Li¹⁷⁷ ont exploit\u00e9 cette cycloaddition (3+2) entre des cyclopropanes vinyliques et des azadi\u00e8nes benzofuraniques afin d'acc\u00e9der \u00e0 des cyclopentanes spirocycliques optiquement actifs. Ces travaux nous ont permis de confirmer la structure du cycloadduit \u00e0 cinq cha\u00eenes.

Encourag\u00e9s par ces premiers r\u00e9sultats nous avons souhait\u00e9 exploiter cette nouvelle r\u00e9activit\u00e9 du cyclopropane vinylique **198** permettant la r\u00e9alisation d'une cycloaddition (5+4) et la formation de cycles \u00e0 neuf cha\u00eenes. Un criblage de solvant n'a malheureusement pas permis d'obtenir une r\u00e9action compl\u00e8tement s\u00e9lective. Tous les solvants test\u00e9s, qu'ils soient peu [tolu\u00e8ne], moyennement [\u00e9ther di\u00e9thyle] ou plus polaires [m\u00e9thanol, ac\u00e9tone], ont entra\u00een\u00e9 une l\u00e9g\u00e8re baisse de la s\u00e9lectivit\u00e9 (Tableau 8, entr\u00e9es 1-5). Le meilleur r\u00e9sultat reste celui obtenu dans le dichlorom\u00e9thane et le ratio entre le cycle \u00e0 neuf **199** et cinq cha\u00eenes **200** ne semble que tr\u00e8s peu impact\u00e9 par le choix du solvant. Baisser la temp\u00e9rature de r\u00e9action \u00e0 0 \u00b0C n'a pas eu les effets escompt\u00e9s et une d\u00e9gradation du ratio entre les cycloadduits **199** et **200** a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e (Tableau 8, entr\u00e9e 6).



Entr\u00e9e	Solvant	T (\u00b0C)	Rdt RMN	199/200	Temps
1	CH ₂ Cl ₂	ta	58%	75:25	< 5 min
2	tolu\u00e8ne	ta	42%	72:28	< 5 min
3	Et ₂ O	ta	62%	65:35	< 5 min
4	MeOH	ta	41%	65:35	< 5 min
5	ac\u00e9tone	ta	56%	63:37	< 5 min
6	CH ₂ Cl ₂	0	nd	60:40	30 min

Tableau 8

¹⁷⁶ Trost, B. M. and Zuo, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5806-5810.

¹⁷⁷ Liu, K.; Yang, J. and Li, X. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 826-831.

Au cours de ce début d'optimisation, nous avons pu remarquer que le temps de réaction impactait fortement le ratio isomérique **199/200**. La transformation entre le cyclopropane vinylique **198** et l'azadiène **5** est extrêmement rapide, elle dure en effet moins d'une minute. Cependant, après 16 heures de réaction, seul le spirocyclopentane **200** (rd = 66:34) est obtenu et l'azonane n'est pas observé. Ce résultat laisse à penser que le cycle à neuf chaînons **199** est susceptible de se transformer en spirocyclopentane **200** dans les conditions de réaction (Schéma 97).

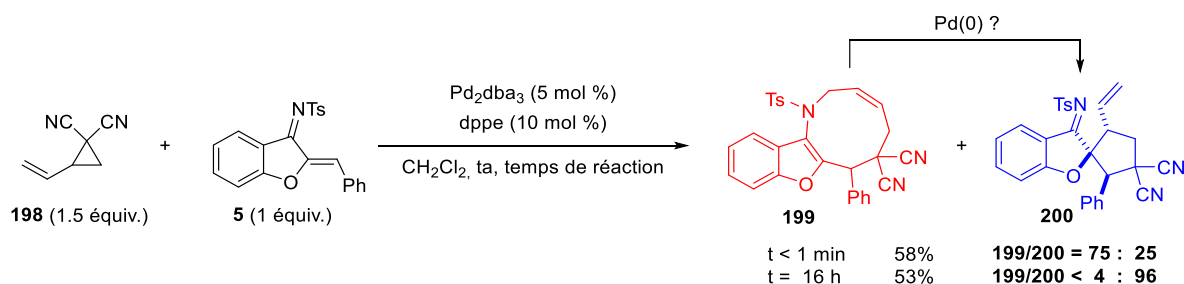


Schéma 97

Un suivi de la réaction par spectroscopie RMN a révélé que les deux cycloadduits étaient très rapidement formés avec un ratio de 75:25 en faveur de l'azonane **199**. Au bout d'une heure, ce dernier est graduellement transformé en cyclopentane **200** jusqu'à ce qu'il soit totalement consommé, au bout d'environ trois heures. Le composé spirocyclique **200** est quant à lui stable dans ces conditions réactionnelles et sa quantité n'évolue plus par la suite (Figure 6).

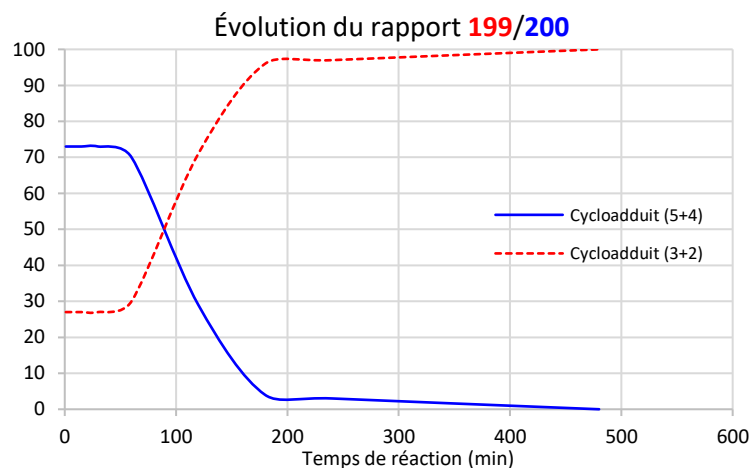


Figure 6

Pour expliquer cette observation, un mécanisme de la transformation a été proposé. Après une addition oxydante du palladium(0), le cyclopropane vinylique **198** fournit l'espèce zwitterionique **201**, comportant un π allylpalladium(II) électrophile et un carbanion nucléophile stabilisé par les deux groupements électroattracteurs. L'intermédiaire clé **202** est obtenu après une addition de Michael sur le carbone C₄ de l'azadiène **5** et deux voies mécanistiques sont alors envisageables. La voie (a), impliquant une attaque nucléophile de l'azote chargé négativement sur le carbone terminal du

π -allylpalladium(II) de configuration *anti*, conduit à l'azonane **199** par une cycloaddition (5+4). Le cyclopentane **200** est quant à lui obtenu *via* la voie (b) impliquant une addition du carbone C₃ sur le carbone interne du π -allylpalladium(II). L'azonane **199**, produit cinétique, peut subir une addition oxydante du palladium(0) et ainsi reformer l'intermédiaire **202** qui va conduire au composé spirocyclique **200**, produit thermodynamique (Schéma 98).

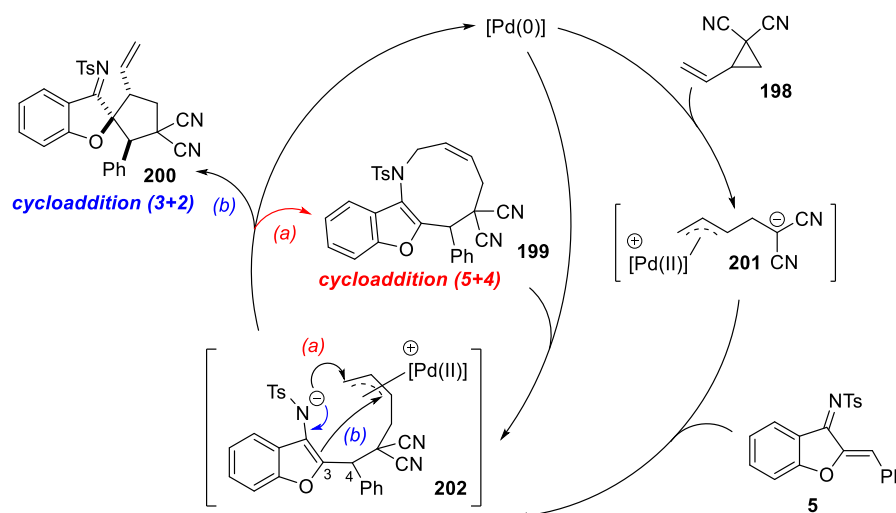
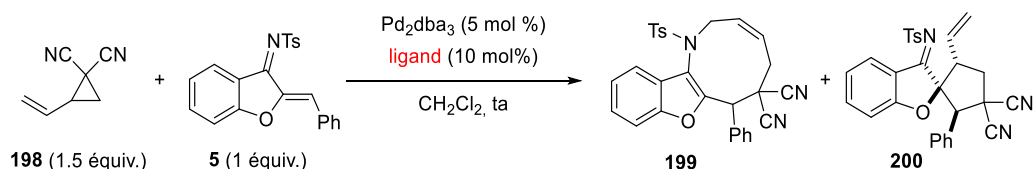


Schéma 98

Le ligand joue un rôle primordial dans la sélectivité de nombreuses cycloadditions catalysées par un métal de transition. L'utilisation d'un ligand moins donneur pourrait permettre d'éviter cette ouverture de l'azonane **199**. En effet ce type de ligand pourrait ne pas suffisamment enrichir le palladium(0) et ainsi inhiber l'addition oxydante menant à nouveau à l'intermédiaire **202**, responsable de la formation du produit de cycloaddition (3+2).

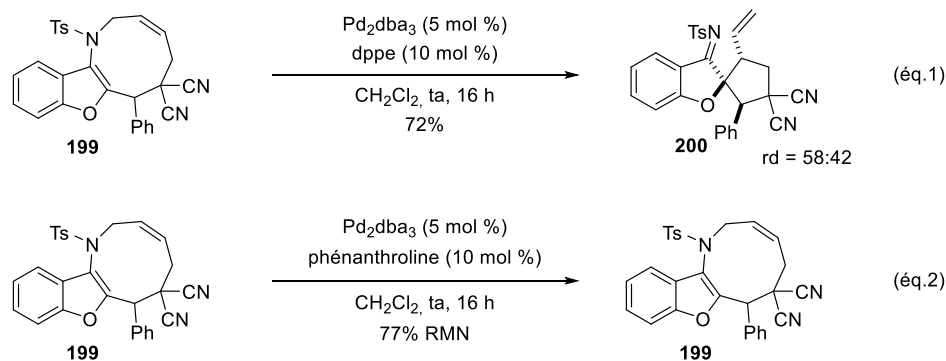
La bipyridine, un ligand *N,N*, nous a permis d'avoir une transformation parfaitement sélective en faveur du cycle à neuf chaînons, avec un rendement correct de 64%. L'utilisation de la phénanthroline a permis de l'augmenter à 74% (Tableau 9, entrées 3 et 4). Nous avons été heureux de constater que l'isomérisation de l'azonane **199** en cyclopentane **200** n'était pas permise dans ces conditions réactionnelles. En effet, la cinétique de la réaction est toujours élevée ($t < 5$ minutes) mais même lorsque le temps de réaction est augmenté à 16 heures seul l'azonane est obtenu (Tableau 9, entrée 5). Cette différence de réactivité peut s'expliquer par le caractère moins donneur des ligands *N,N*, par comparaison aux phosphines.



Entr\u00e9e	Ligand	Temps	Rdt RMN	199/200
1	dppe	5 min	58%	75:25
2	dppe	16 h	53%	>4:96
3	2,2'-bipyridine	5 min	64%	>96:4
4	ph\u00e9nanthroline	5 min	74% (rdt isol\u00e9)	>96:4
5	ph\u00e9nanthroline	16 h	71%	>96:4

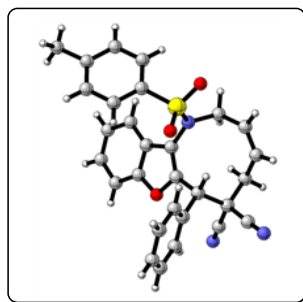
Tableau 9

Cette hypoth\u00e8se a \u00e9t\u00e9 v\u00e9rifi\u00e9e en soumettant l'azonane **199** aux m\u00eames conditions catalytiques en l'absence de cyclopropane vinylique **198**, qui a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 en exc\u00e8s et qui pourrait jouer un r\u00f4le dans ces r\u00e9actions d'isom\u00e9risations. Une r\u00e9action d'isom\u00e9risation a bien \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e en pr\u00e9sence de dppe (Sch\u00e9ma 99, \u00e9q.1) tandis qu'aucune \u00e9volution n'a \u00e9t\u00e9 d\u00e9tect\u00e9e avec l'utilisation de la ph\u00e9nanthroline (Sch\u00e9ma 99, \u00e9q.2).



Sch\u00e9ma 99

La structure de ce cycle \u00e0 neuf cha\u00eenons a \u00e9t\u00e9 prouv\u00e9e par analyse de diffraction des rayons X. De plus, cette transformation a pu \u00eatre mont\u00e9e en \u00e9chelle et r\u00e9alis\u00e9e sur l'\u00e9chelle du gramme sans d\u00e9t\u00e9rioration de l'efficacit\u00e9 et de la s\u00e9lectivit\u00e9.



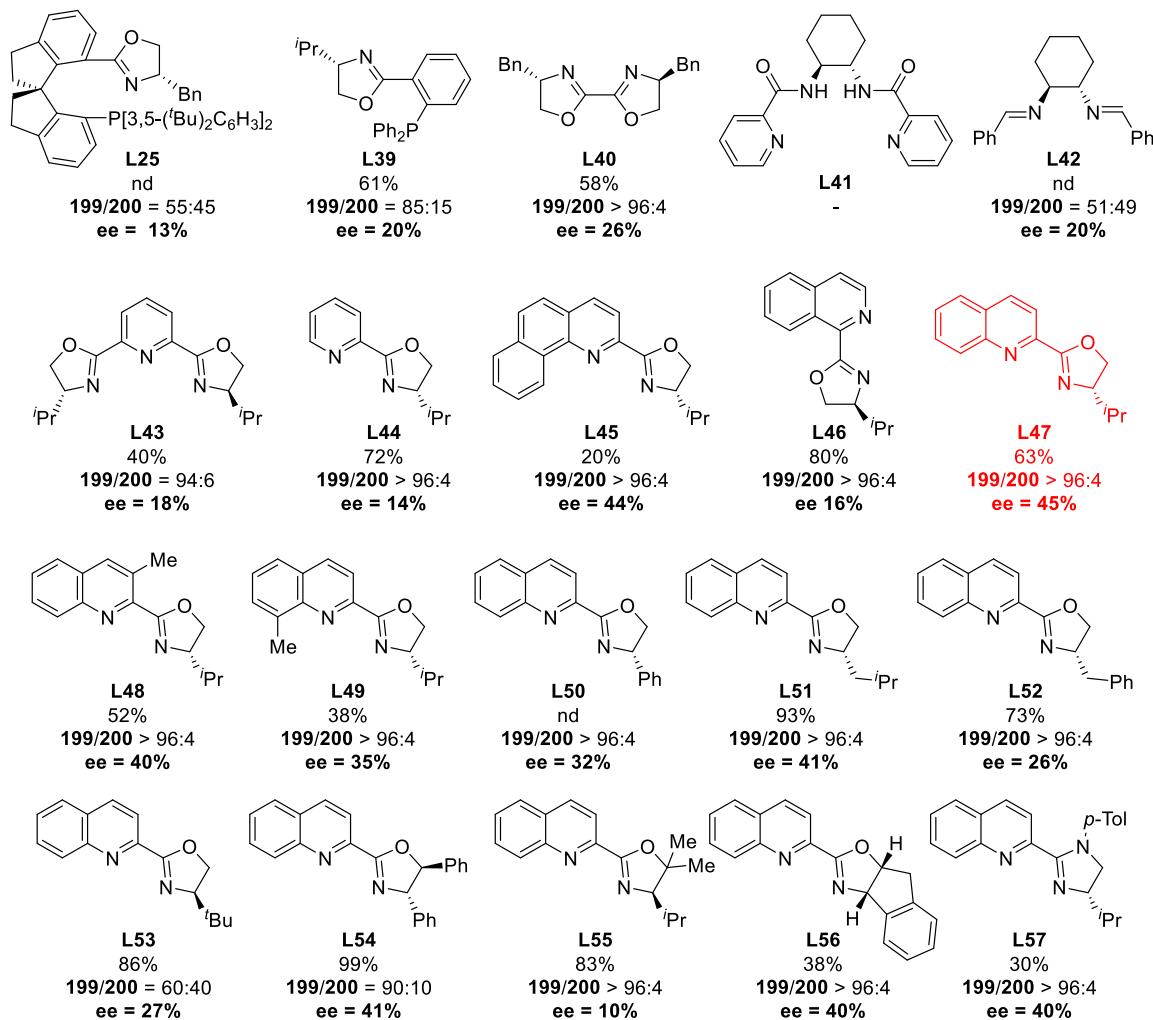
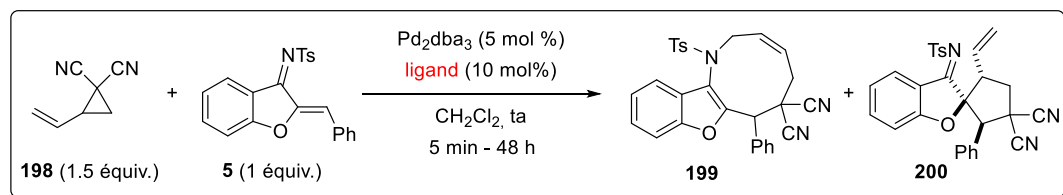
Avec la r\u00e9solution de nos probl\u00e8mes de s\u00e9lectivit\u00e9 nous avons par la suite souhait\u00e9 d\u00e9velopper une version asym\u00e9trique afin d'acc\u00e9der \u00e0 des azonanes optiquement actifs.

3. Mise au point d'une version asymétrique

À la vue de nos résultats en version racémique, la réactivité de phosphines chirales n'a pas été interrogée. Les deux ligands *P,N* (*S_α,S*)-DTB-Bn-SIPHOX **L25** et (*S*)-*i*-Pr-PHOX **L39** ont tout d'abord été testés mais, en plus de fournir des excès énantiomériques peu encourageants, ils n'ont pas permis d'obtenir une transformation régiosélective.

Plusieurs familles de ligands *N,N* ont alors été étudiées. Le (*S,S*)-Bn-BIOX **L40** a permis de restaurer la sélectivité de la transformation sans toutefois permettre l'obtention d'un excès énantiomérique satisfaisant (ee = 26%). Malheureusement aucune réactivité n'a pu être observée avec le ligand de Trost (*S,S*)-**L41**. Le ligand diimine (*S,S*)-**L42**, dérivé de la (*S,S*)-(+)-1,2-diaminocyclohexane, a permis d'observer une réactivité mais pas d'induire une énantiosélectivité satisfaisante (ee = 20%), tout comme les ligands PyBOX **L43** (ee = 18%) et PyrOX **L44** (ee = 14%). Le ligand dérivé de la benzo[*h*]quinoline **L45** a permis d'obtenir un excès énantiomérique encourageant de 44%, malgré un faible rendement de 20%. Le ligand (*S*)-*i*-Pr-IsoQuinox **L46** a mené à l'azonane attendu avec un excellent rendement de 80% mais un faible excès de 16%. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le ligand (*S*)-*i*-Pr-Quinox **L47** qui, en plus de réaliser la synthèse régiosélective de l'azonane **199** avec un bon rendement de 63%, a permis d'obtenir un excès énantiomérique encourageant de 45%.

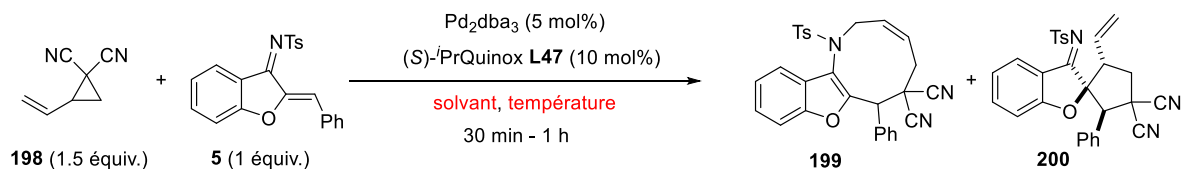
Pour la suite de ce criblage de ligands chiraux, nous nous sommes donc concentrés sur cette famille de ligands-*N,N* comportant un noyau quinoline greffé par un cycle oxazoline en position 2. L'installation d'un groupement méthyle sur les positions 3 et 8 du noyau quinoline (avec les ligands **L48** et **L49**, respectivement) n'a pas permis d'obtenir de meilleures inductions chirales. Une modification du groupement alkyle sur le noyau oxazoline a ensuite été réalisée. Les ligands **L50**, **L51** et **L52**, portant respectivement un groupement phényle, *iso*-butyle et benzyle, ont tous permis de fournir l'azonane **199** sélectivement sans toutefois permettre une augmentation de l'énantiosélectivité. La présence d'un *tert*-butyle sur le ligand **L53** a résulté en une baisse drastique de la régiosélectivité puisqu'un mélange 60:40 entre les cycloadduits à neuf et cinq chaînons **199** et **200** a été obtenu. Les ligands **L54**, **L55** et **L56**, comportant une oxazoline plus substituée, n'ont pas permis d'améliorer cette induction chirale. Enfin le ligand **L57**, portant un cycle imidazoline à la place d'un cycle oxazoline, a été engagé en cycloaddition mais un excès énantiomérique de 40% a été obtenu (Schéma 100).



Sch\u00e9ma 100

Le meilleur r\u00e9sultat de ce criblage est donc celui obtenu avec la (*S*)-*i*-Pr-Quinox **L47**, avec lequel l'azonane a \u00e9t\u00e9 form\u00e9 s\u00e9lectivement avec un rendement de 63% et un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique de 45%. Afin d'augmenter cet exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique un criblage de conditions (solvant, temp\u00e9rature) a donc \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9 avec ce ligand. Une inhibition de la r\u00e9activit\u00e9 a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e lorsque de l'hexafluoropropan-2-ol a \u00e9t\u00e9 employ\u00e9 en compl\u00e9ment du dichlorom\u00e9thane (Tableau 10, entr\u00e9e 2). La r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 ne s'est pas montr\u00e9e impact\u00e9e par le criblage de solvants et de temp\u00e9ratures et dans tous les cas seul l'azonane **199** a \u00e9t\u00e9 obtenu. L'utilisation du chloroforme, un autre solvant halog\u00e9n\u00e9, s'est accompagn\u00e9e d'une baisse d'efficacit\u00e9 de la transformation et un exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique de 40% a \u00e9t\u00e9 obtenu (Tableau 10, entr\u00e9e 3). Des solvants aromatiques ont \u00e9galement \u00e9t\u00e9 test\u00e9s et ils se sont tous accompagn\u00e9s d'une chute d'enantios\u00e9lectivit\u00e9 (Tableau 10, entr\u00e9es 4-6). Les solvants polaires ont

été peu étudiés puisqu'au cours de notre optimisation racémique nous avons remarqué qu'ils s'accompagnaient d'une perte de régiosélectivité et d'une baisse de rendement. L'acétonitrile a toutefois été testé mais n'a pas permis d'amélioration (Tableau 10, entrée 7). La température de la réaction a également été diminuée à 0 °C, malheureusement cet essai n'a pas eu les effets escomptés puisqu'un excès énantiomérique similaire (ee = 44%) a été obtenu (Tableau 10, entrée 8).



Entrée	Solvant	T (°C)	Rdt	199/200	ee
1	CH ₂ Cl ₂	ta	63%	>96:4	45%
2	CH ₂ Cl ₂ /HFIP 3:1	ta	-	-	-
3	CHCl ₃	ta	45%	>96:4	40%
4	toluène	ta	36%	>96:4	25%
5	PhCl	ta	78%	>96:4	28%
6	PhCF ₃	ta	57%	>96:4	30%
7	MeCN	ta	53%	>96:4	34%
8	CH ₂ Cl ₂	0 °C	60%	>96:4	44%

Tableau 10

Malgré les efforts fournis pour développer une version asymétrique, le meilleur résultat reste celui avec la (S)-Pr-Quinox **L47** dans le dichlorométhane à température ambiante (ee = 45%), nous avons donc décidé de ne pas poursuivre la mise au point d'une méthodologie permettant la préparation d'azonanes énantiorenrichis et de nous focaliser sur l'étude du champ d'application.

Afin d'obtenir une bonne induction asymétrique, il serait probablement nécessaire de concevoir un système catalytique permettant une chélation supplémentaire avec l'un des deux substrats. En effet, le centre stéréogène formé se situe loin du ligand inducteur de chiralité.

Une meilleure énantiosélectivité pourrait également être obtenue en utilisant un cyclopropane vinylique portant deux esters trifluorométhylés, favorisant la réversibilité de l'addition de Michael (voir Schéma 18) mais nous avons vu lors de l'étude préliminaire (ainsi qu'au paragraphe suivant) que la bonne sélectivité de cette transformation se trouve liée à l'utilisation du cyclopropane vinylique **198** portant deux groupements cyano.

4. Étude du champ d'application

a. Préparation des cyclopropanes vinyliques

Les cyclopropanes vinyliques activés, portant deux groupements électroattracteurs, sont synthétisables en une seule étape à partir du (*E*)-1,4-dibromobut-2-ène et ses dérivés **203**. En conditions basiques [Cs_2CO_3 , THF, 60 °C], il est possible de déprotoner le méthylène portant les deux groupements attracteurs **204** puis de réaliser une substitution nucléophile allylique. Le deuxième proton acide peut être également déprotoné afin de réaliser une deuxième étape de substitution nucléophile cyclisante par un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2'$. Ainsi les cyclopropanes portant deux groupements cyano **198**, ester de méthyle **196** et sulfone **205** ont été préparés efficacement au laboratoire. Le composé **206** portant deux groupements différents, avec un ester de méthyle et un nitrile, a également été isolé avec un rapport diastéréoisomérique de 68:32. L'acide de Meldrum a conduit au cyclopropane vinylique **207** attendu.

Le vinylic et la position allylique peuvent également être substitués par un groupement méthyle et le VCP **208** a été obtenu avec un bon rendement de 72%. Néanmoins lorsqu'un (*E*)-1,4-dibromobut-2-ène **203** non symétrique ($\text{R}^1 \neq \text{R}^2$) est utilisé, des problèmes de régiosélectivité apparaissent car la substitution nucléophile initiale peut avoir lieu sur les deux carbones portant un atome de brome. Un mélange non séparables par chromatographie sur colonne entre les cyclopropanes vinyliques **209** et **210** (69:31) a été obtenu (Schéma 101).

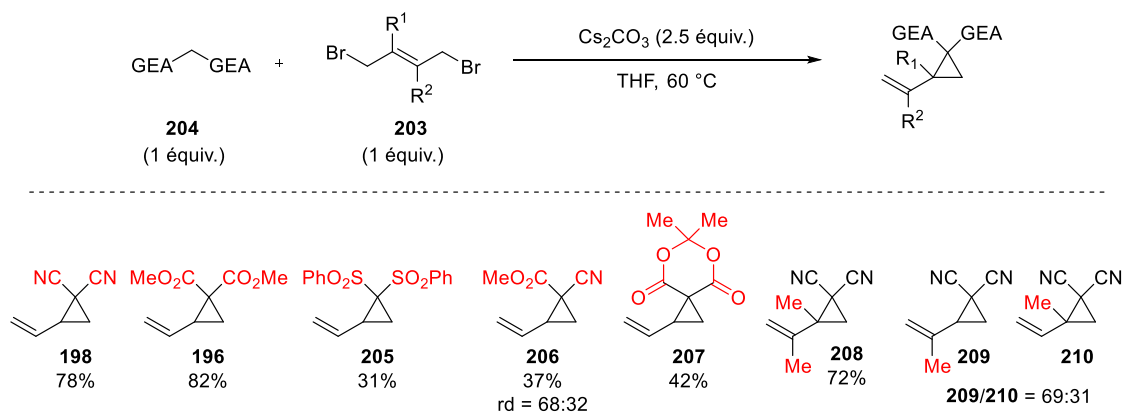


Schéma 101

La préparation des azadiènes ayant déjà été détaillée dans le chapitre précédent de cette partie, elle ne sera pas discutée ici (voir Chapitre 1).

b. Cycloadditions (5+4) avec des azadiènes benzofuraniques

Ces différents cyclopropanes vinyliques ont été traités dans les conditions optimisées [Pd_2dba_3 , phénanthroline, CH_2Cl_2 , ta] en présence de l'azadiène benzofuranique **5**. Même en utilisant un ligand *N,N* le cyclopropane vinylique **196** portant deux esters méthyliques n'a conduit qu'au cyclopentane **197** (rd = 81:19) au cours d'une cycloaddition extrêmement rapide. Nous n'avons pas été en mesure de déterminer si dans ces conditions l'azonane **211** était formé puis très rapidement converti en cycle à cinq chaînons ou celui-ci est le seul cycloadduit formé au cours de la réaction. Cette dernière hypothèse semble raisonnable puisque la formation de l'azonane n'a jamais été observée avec ce substrat.

Il semble donc que la nature des groupements attracteurs du VCP joue un rôle primordial, comme le montre l'inhibition de toute réactivité lorsque les cyclopropanes vinyliques **205**, portant deux groupements sulfone, et **206**, dérivé de l'acide de Meldrum, sont mis en réaction. Le cyclopropane **208**, portant une substitution sur le vinyle, n'a pas permis d'obtenir le cycle à neuf chaînons et seul un mélange de diastéréoisomères (rd = 59:41) **218** résultant de la cycloaddition (3+2) a été obtenu. Toutefois la température de cette transformation a dû être augmentée à 50 °C puisque à température ambiante la conversion n'était pas totale. Cette différence de cinétique pourrait s'expliquer par une addition oxydante plus difficile ainsi que par une fermeture de cycle plus lente dû à l'encombrement apporté par les groupements méthyle. Enfin, lorsque le cyclopropane vinylique **206**, portant un groupement cyano et un ester méthylique, a été employé un mélange entre l'azonane **215** et le cyclopentane **219** a été obtenu (35:65), avec un transformation durant moins de 2 minutes (Schéma 102).

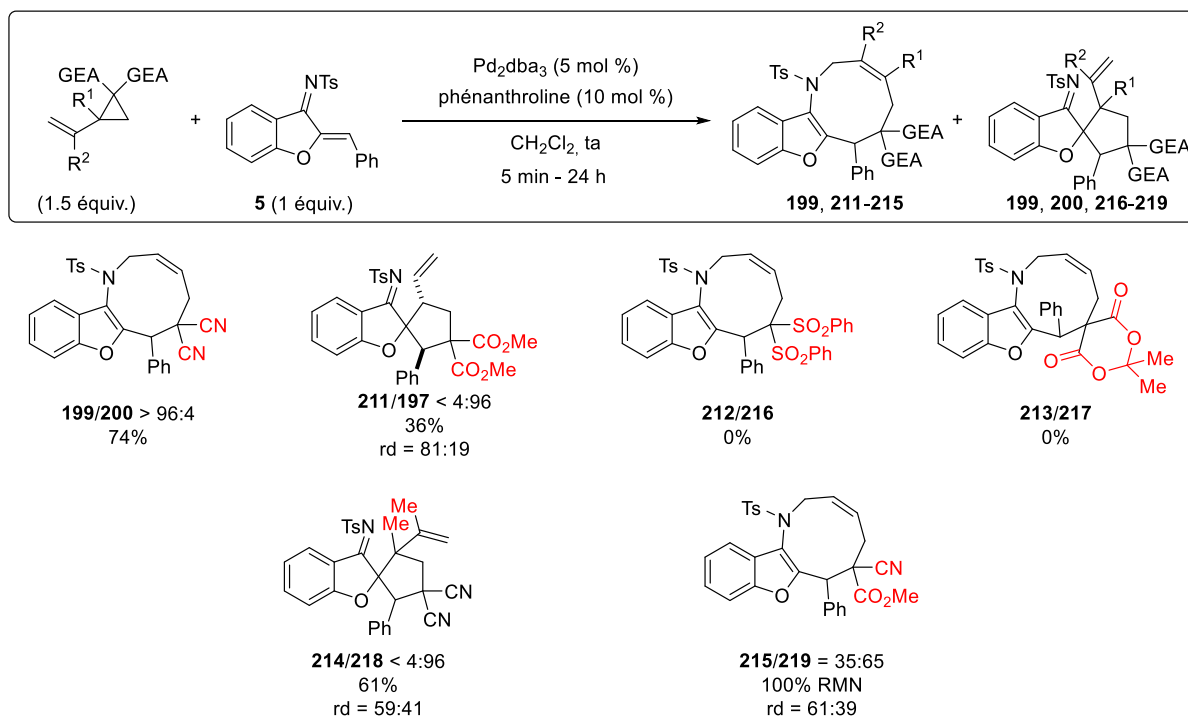


Schéma 102

Lorsque le temps de réaction de ce cyclopropane vinylique **206** est augmenté à 16 heures une quantité moindre d'azonane **215** est obtenu et un ratio de 13:87 en faveur du cycle à cinq chaînons est obtenu. Ce résultat indique qu'une réouverture de l'azonane **215** survient et nous pouvons donc penser que le même processus d'isomérisation se produit également avec le cyclopropane vinylique **196** portant deux esters méthyliques mais qu'il est trop rapide pour que l'azonane ait pu être observé. La présence d'une fonction ester semble donc nécessaire pour la réouverture du cycle à neuf chaînons (Schéma 103).

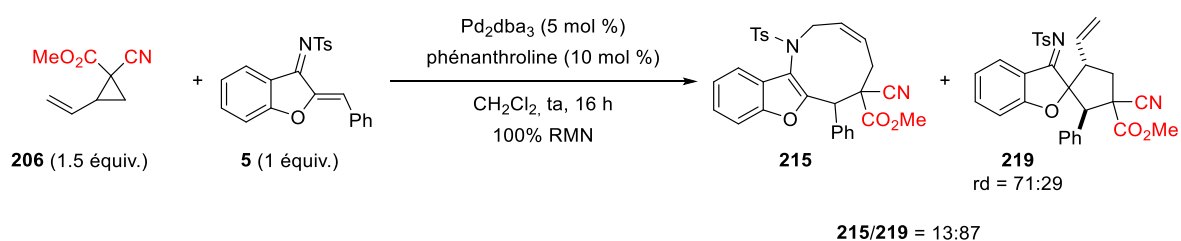


Schéma 103

Nous n'avons malheureusement pas de réponse définitive pour expliquer cette si grande différence de réactivité entre les cyclopropanes vinyliques **196** (GEA = CO₂Me) et **198** (GEA = CN). Néanmoins nous pouvons imaginer que cela soit dû à la différence électronique de ces groupements. En effet, un groupement cyano est plus électroattracteur qu'un ester et cette différence pourrait induire une modification de la cinétique de formation des intermédiaires réactionnels mis en jeu. L'ouverture du cyclopropane vinylique va être plus rapide dans le cas du cyclopropane portant deux cyano puisque la

charge négative sera mieux stabilisée, l'attaque de Michael sera donc moins rapide, ce qui pourrait avoir son importance dans la sélectivité entre les cycloadditions (5+4) ou (3+2).

Les propriétés coordinantes des groupements esters pourrait avoir leur importance dans cette sélectivité. Des arguments stériques pourraient également entrer en jeu et il est envisageable que la conformation de l'état de transition requise pour former un cycle à neuf chaînons ne soit accessible à température ambiante que lorsqu'un groupement cyano moins encombré est présent.

Après avoir découvert que la tolérance de notre transformation est limitée par la substitution sur le cyclopropane vinylique nous avons poursuivi notre étude du champ d'application en impliquant différents azadiènes benzofuraniques. Notons que la préparation de tous les azonanes présentés dans le schéma suivant s'est accompagnée d'une régiosélectivité complète et que les azépanes ou les composés spirocycliques, issus de cycloaddition (4+3) et (3+2) respectivement, n'ont pas été observés.

La modification de la substitution sur le groupement sulfonamide est tolérée et les azonanes **220** (84%) et **221** (60%), portant respectivement un 2-nosyle et un benzènesulfonyle, ont été préparés avec de bons rendements.

L'encombrement stérique sur la position C₄ de l'azadiène ne semble pas altérer la transformation puisque l'azadiène portant un 1-naphtyle **28** a mené à l'azonane **222** attendu efficacement, tout comme celui portant un *ortho*-tolyle **15**, qui a conduit à l'azonane **223** (82%). Un atome de chlore a également pu être installé à cette position. Différents groupements en position *mé*ta sont également tolérés et les cycloadduits **225** (98%), **226** (90%) et **227** (84%), portant respectivement un cyano, un atome de fluor ainsi qu'un méthoxy, ont pu être tout trois préparés avec d'excellents rendements. Les azadiènes **20** et **21**, portant des groupements électrodonneurs en position *para* de l'aryle ont été transformés efficacement en azonanes correspondants **228** (R = Me) et **229** (R = OMe), respectivement. De même, d'intéressants groupements fluorés ont pu être efficacement installés à cette même position permettant la formation des cycloadduits **230** (R = *p*-CF₃) et **231** (R = *p*-F). Le groupement SCF₃ (sulfure de trifluorométhyle) a récemment attiré beaucoup d'attention grâce à ces intéressantes propriétés biologiques, nous avons donc été heureux de pouvoir préparer l'azonane **232** possédant ce groupement en position *para* de l'aryle R², avec toutefois un rendement faible de 23%. Le composé **233** portant un aromatique riche, substitué par deux groupements méthoxy en position *mé*ta et *para*, a pu être préparé dans nos conditions réactionnelles avec un bon rendement de 65%. Enfin, un hétéroaromatique semble également toléré par notre méthodologie et l'azonane **234** (R² = 2-thiophène) a été préparé avec un rendement satisfaisant de 50%.

Pour la fin de cette étude du champ d'application nous nous sommes intéressés à plusieurs composés bromés, qui présentent l'avantage de pouvoir autoriser des transformations postérieures, comme des réactions de couplage. L'azonane **235** portant un 2-méthoxy-5-bromophényle a pu être

préparé avec un bon rendement de 76%. Cependant, l'azadiène **69** portant un brome sur le noyau benzofuranique n'a permis de fournir l'azonane attendu qu'avec un faible rendement de 37%. De même, les cycloadditions des azadiènes benzofuraniques porteurs d'un 2-bromo-5-fluorophényle **26** et d'un *mé*ta-bromophényle **17** en position R² se sont accompagnés de faibles rendements. Nous pouvons supposer que ces rendements décevants peuvent être dus à la présence de réactions secondaires d'additions oxydantes du complexe de palladium dans la liaison carbone-brome. Cette différence d'efficacité par rapport à la transformation de l'azadiène **24** (2-OMe-5-Br-C₆H₃) en azacycle **235** pourrait s'expliquer par la présence du méthoxy en position *ortho* permettant ainsi d'enrichir l'aryle et le carbone portant l'atome de brome et ainsi limiter une potentielle addition oxydante (Schéma 104).

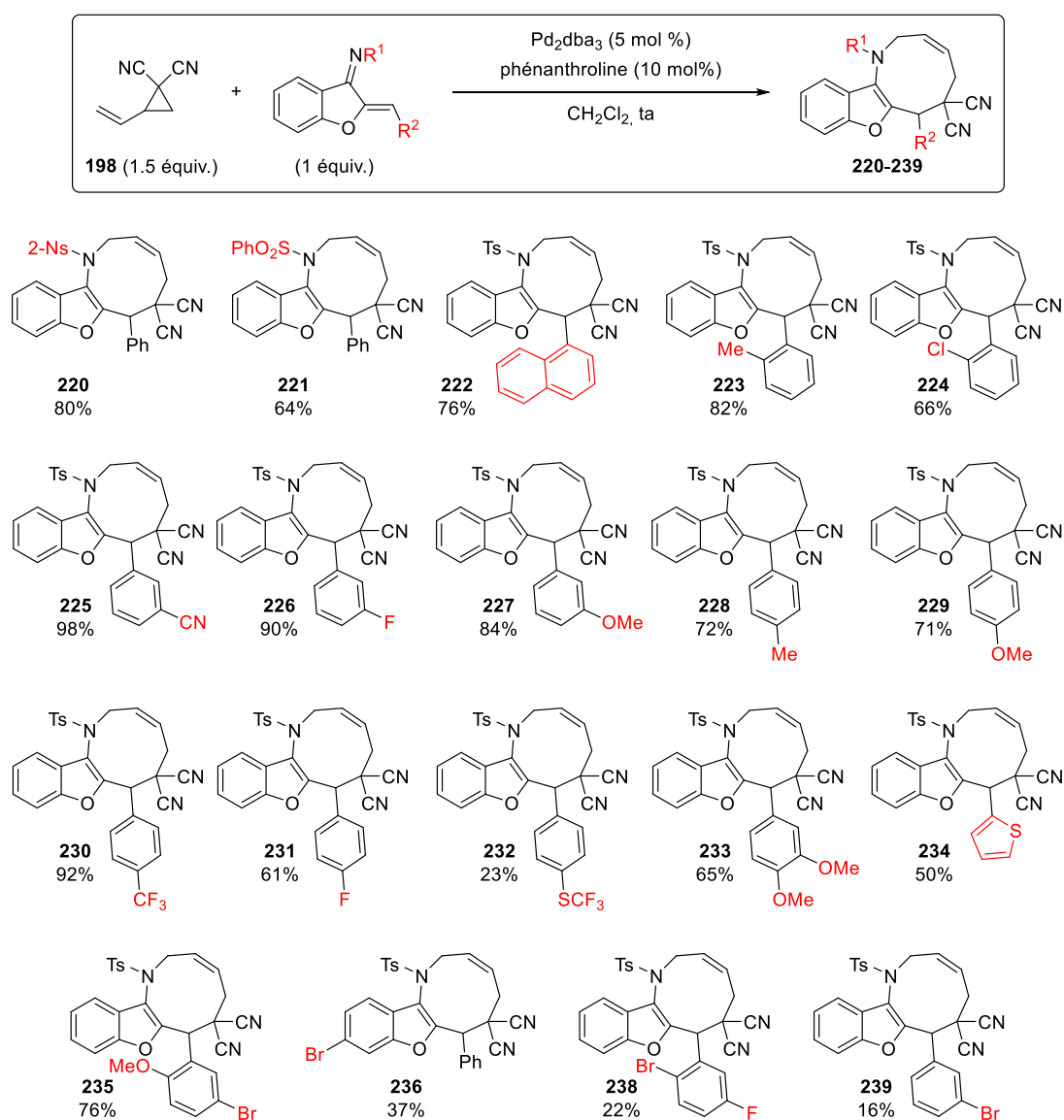


Schéma 104

Lorsque des groupements donneurs sont installés sur le noyau benzofuranique, une perte de sélectivité est observée. En effet les azonanes **240** et **241**, portant un méthyle et un méthoxy en position 6, ont été obtenus sous forme d'un mélange avec les composés spirocycliques **244** et **245** (85:15 et 70:30, en faveur du cycle à neuf chaîons, respectivement). Ce ratio isomérique semble se dégrader lorsque le groupement est plus électrodonneur. De plus, comme nous avons pu le voir précédemment avec la préparation du composé **236**, lorsqu'un atome de brome est installé à cette même position la sélectivité est conservée (Schéma 104). L'installation d'un alkyle en position R² de l'azadiène s'est également accompagnée d'une perte de sélectivité. En effet, la préparation de l'azonane **242** s'est accompagnée de la formation du composé spirocyclique **246** avec un ratio isomérique de 79:21 en faveur du cycle à neuf chaîons.

La réactivité de l'azadiène **78** dérivé de la 1-indanone a également été investiguée. Malheureusement le spirocyclopentane **247** a été obtenu majoritairement, ce qui pourrait s'expliquer par l'absence de réaromatisation incitant l'azadiène à impliquer ses quatre atomes au cours de processus de cycloaddition (Schéma 105).

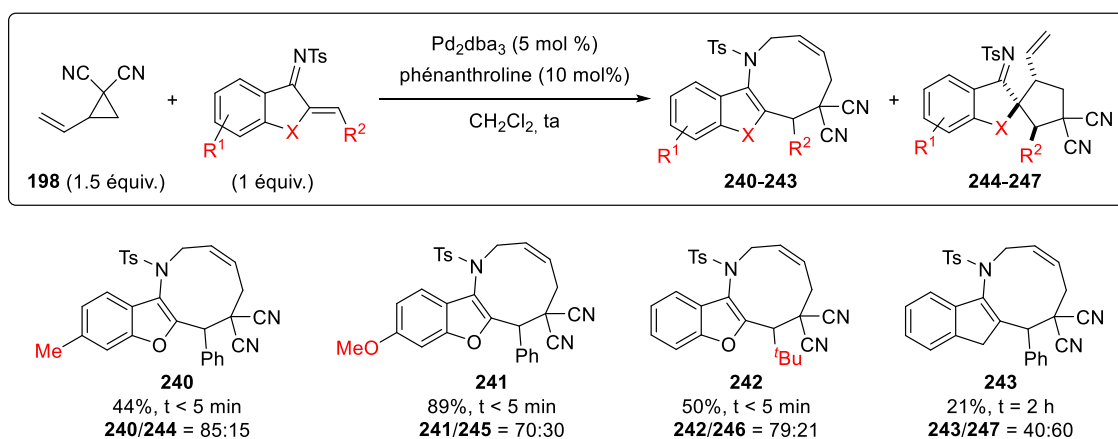
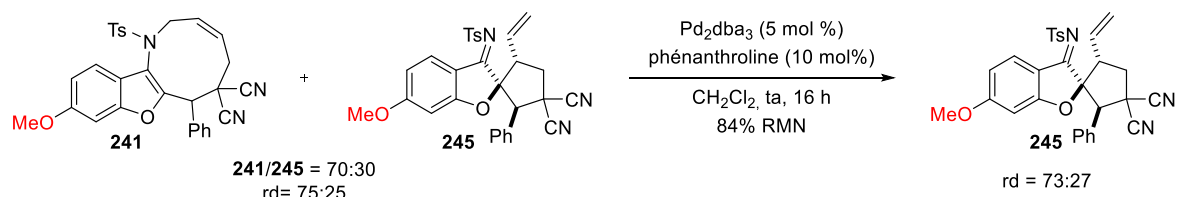


Schéma 105

Afin de tenter d'expliquer cette perte de sélectivité, le mélange 70:30 entre les cycles à neuf et cinq chaîons **241** et **245**, substitué par un groupement méthoxy sur la position 6 du noyau benzofuranique, a été traité par le même système catalytique [Pd₂dba₃, phénanthroline, CH₂Cl₂, ta]. Après 16 heures de réaction, seul le cyclopentane **245** a été observé dans le brut réactionnel. L'ajout de ce groupement méthoxy donneur autorise donc une réouverture du cycle à neuf chaîons **241** et une isomérisation complète vers le produit thermodynamique **245**, ce qui n'est pas le cas pour le produit non substitué (Schéma 106).



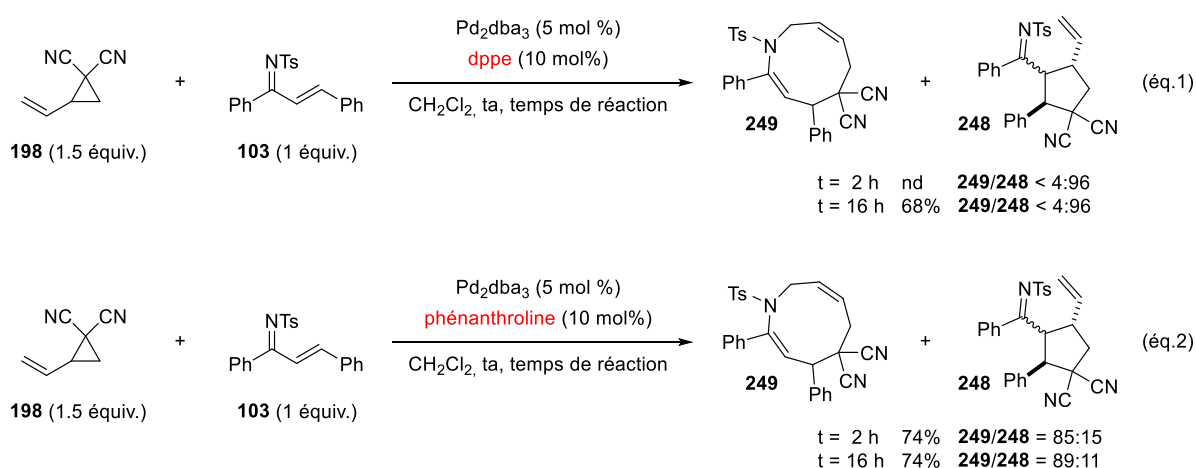
Encouragés par les résultats obtenus au cours de notre développement d'une cycloaddition (4+4) impliquant des azadiènes linéaires, nous avons par la suite voulu étendre cette nouvelle méthodologie (5+4) à ces substrats.

5. Extension de la transformation à des azadiènes linéaires

a. Étude préliminaire

Pour commencer cette étude, nous avons tout d'abord étudié la transformation impliquant l'azadiène **103** dérivé de la chalcone et le cyclopropane vinylique **198**. Lorsque la dppe est employée comme ligand, une cinétique plus lente que pour les azadiènes benzofuraniques (2 heures contre moins de cinq minutes) a été observée et seul le cyclopentane **248** a été isolé (Schéma 107, éq.1).

Nous avons été heureux d'observer la formation majoritaire du cycle à neuf chaînons **249** en employant la phénanthroline comme ligand. Cependant la sélectivité de cette transformation n'est pas parfaite dans ce cas puisqu'un mélange 85:15 avec le cycloadduit (3+2) **248** a été obtenu. Le cycloadduit issu d'une cycloaddition (5+4) ne s'isomérise pas dans ces conditions réactionnelles. En effet, lorsque le temps de réaction est porté à 16 heures celui-ci reste majoritaire et est formé dans des proportions similaires (Schéma 107, éq.2).



b. Optimisation des conditions réactionnelles

Un large criblage de ligands *N,N* a été réalisé afin d'améliorer la sélectivité de cette formation d'azonanes monocycliques. Notons que les rendements de ces transformations n'ont pas été mesurés par RMN et seuls les rapports régioisomériques ont été relevés.

Le ligand méthylé dérivé de la phénanthroline **L60** et la 2,2'-bipyridine **L61** ont été testés et des ratios de 90:10 ont été observés dans les deux cas. Des dérivés de cette dernière ont par la suite été testés, malheureusement les ligands **L62** (22:78), **L63** (75:25) et **L64** (90 :10) n'ont pas amélioré la régiosélectivité. Des dérivés de la 2-(2-pyridinyle)quinoline ont ensuite été engagés en cycloaddition, des modifications des propriétés électroniques des cycles aromatiques ont été réalisées en installant des groupements trifluorométhyle en positions 3 et 4 du noyau pyridine. Le ligand **L65** n'a pas permis d'obtenir sélectivement l'azonane monocyclique **249**, tout comme **L66** avec lequel une formation majoritaire du cycle à cinq chaînons a été observée.

Un inversement de la sélectivité a également été observé avec la 2,2'-biquinoline **L67** et le ligand dérivé de la (*S,S*)-(+)-1,2-diaminocyclohexane **L42**. Le ligand de Trost (*S,S*)-**L41** (76:24) a favorisé la formation du cycloadduit (5+4), malgré une moins bonne sélectivité. Cette transformation impliquant l'azadiène linéaire **103** semble bien différente de celle impliquant l'azadiène benzofuranique **5**, puisqu'une chute de sélectivité a été observée avec le ligand **L43**, le (*S*)-^{*i*}Pr-PHOX **L39**, la (*S*)-^{*i*}Pr-Quinox **L47**, le (*S*)-^{*i*}Pr-*iso*Quinox **L46** ainsi qu'avec le (*S*)-^{*i*}Pr-PyrOX **L44**. Le (*S,S*)-Bn-BIOX **L40** a quant à lui totalement inhibé la réactivité. Ces derniers, en présence de l'azadiène benzofuranique, avaient donné d'excellents résultats de régiosélectivité (Schéma 108).

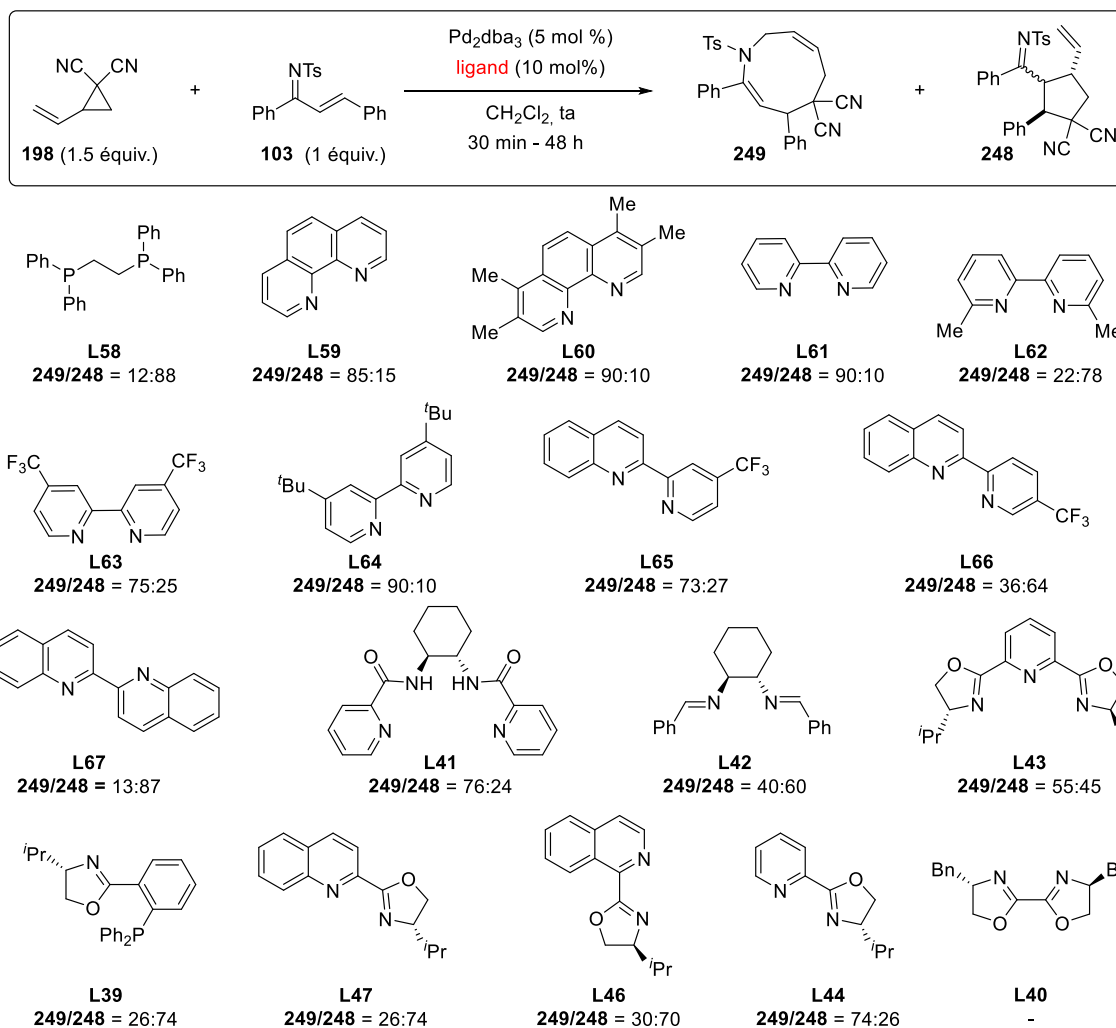
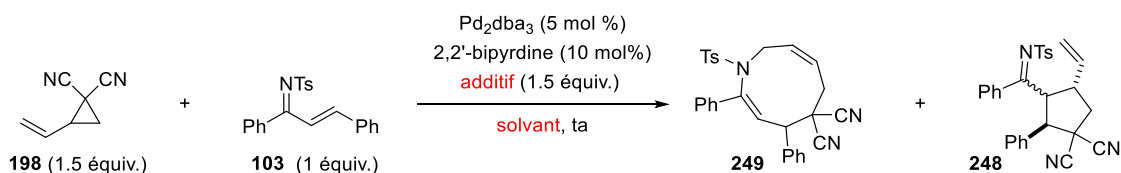


Schéma 108

Malheureusement aucun ligand *N,N* n'a permis d'augmenter ce ratio régioisomérique, nous avons donc décidé de réaliser un criblage de conditions réactionnelles avec la 2,2'-bipyridine **L61** (249/248 = 90:10).

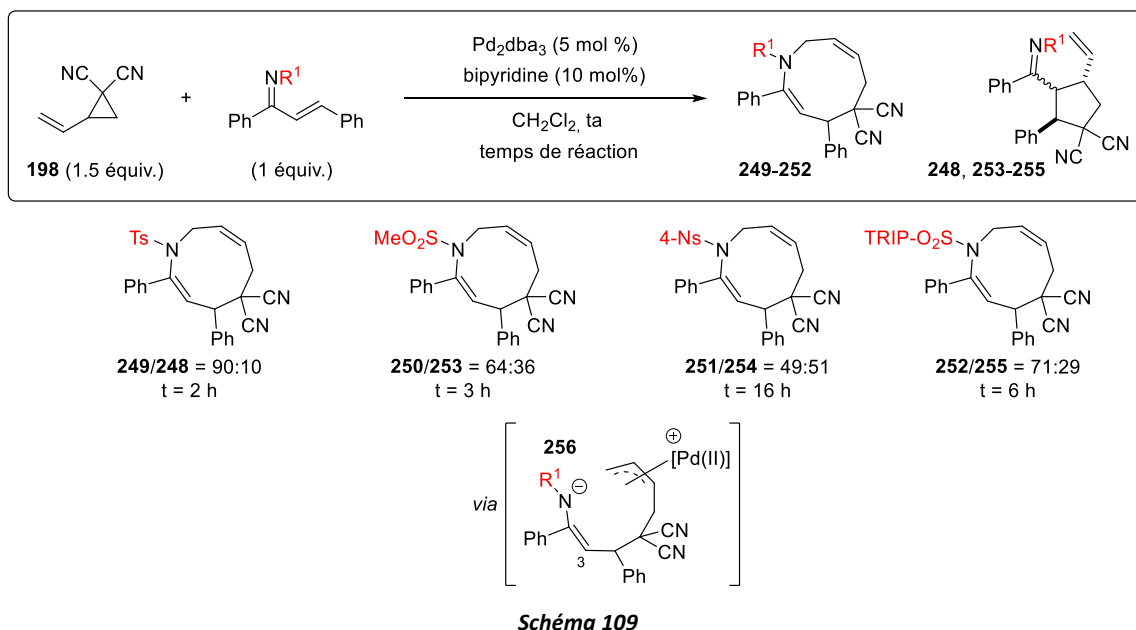
Un criblage de solvants a été réalisé. Les trois solvants halogénés essayés ont tous permis d'obtenir de bons rapports isomériques, sans toutefois parvenir à atteindre une transformation parfaitement sélective (Tableau 11, entrées 1-3). Il en est de même pour le toluène, un solvant aromatique, avec lequel un ratio de 89:11 en faveur de l'azonane **249** a été observé. L'utilisation d'éther diéthylique a résultée en une baisse de la sélectivité, tout comme celle de solvants polaires aprotiques, tel que l'acétone et l'acétonitrile (Tableau 11, entrées 7-9). L'addition de chlorure de lithium comme additif [CH₂Cl₂, ta] ne s'est malheureusement pas accompagnée d'une amélioration de la sélectivité (Tableau 11, entrée 4).



Entrée	Solvant	Additif	249/248	Temps
1	CH ₂ Cl ₂	-	90:10	2 h
2	DCE	-	90:10	16 h
3	CHCl ₃	-	91:9	16 h
4	CH ₂ Cl ₂	LiCl	88:12	3 h
6	toluène	-	89:11	16 h
7	Et ₂ O	-	55:45	16 h
8	MeCN	-	85:15	16 h
9	Acétone	-	75:25	16 h

Tableau 11

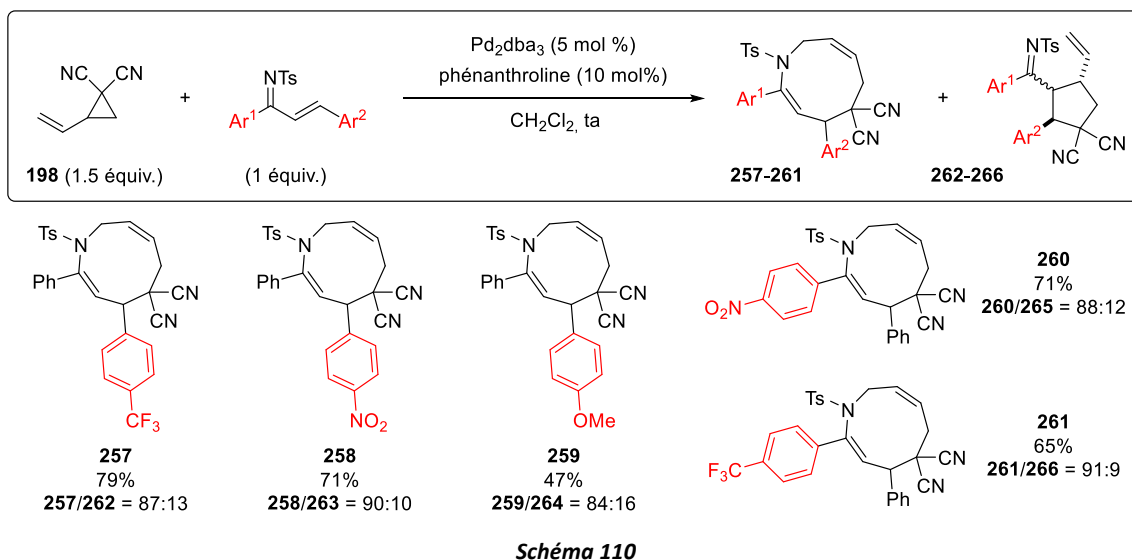
Enfin, nous avons voulu savoir si la sélectivité entre les cycles à neuf et cinq chaînons pouvait être influencée par la nature du groupement sulfonamide. Pour comparer l'importance des effets stériques, un mésyle ainsi qu'un très encombrant groupement (2,4,6)-triisopropylbenzènesulfonyl ont été installés sur les azadiènes **108** et **109**. Un groupement encombrant pourrait favoriser la formation du cycle à cinq chaînons car il pourrait y avoir une gêne stérique entre l'encombrante sulfonamide et le π -allylpalladium(II) **256**, favorisant ainsi une attaque nucléophile cyclisante réalisée par le carbone C₃. Un groupement peu encombré pourrait fournir préférentiellement le cycle à neuf chaînons. Les résultats obtenus laissent présager que cette hypothèse est correcte puisque qu'une baisse de la sélectivité a été observée avec l'azadiène portant un groupement SO₂-TRIP. Cependant, une diminution de sélectivité a également été observée lorsqu'un mésyle, groupement peu encombrant, a été installé sur l'azadiène **108**. L'influence des effets électroniques de la sulfonamide pourrait expliquer cette observation. En effet, le mésyle va moins stabiliser la charge négative par rapport au tosyle, favorisant ainsi l'attaque nucléophile cyclisante du carbone C₃. Une perte de sélectivité encore plus importante a été observée lorsque l'azadiène **107** portant un groupement 4-nosyle sur l'azote a été engagé en cycloaddition (**251/254** = 49:51). Cette réaction n'est pas totale après 16 heures d'agitation, ce temps de réaction est supérieur à ceux des azadiènes **108** et **109** (6 et 4 heures respectivement pour une conversion totale), ce qui peut s'expliquer par la nucléophilicité moindre de l'azadiène **107** puisque l'anion généré au cours du processus de cycloaddition est alors plus stabilisé en présence du groupement nitro (Schéma 109).



Malgré les divers criblages réalisés, nous ne sommes pas parvenus à trouver des conditions réactionnelles permettant la formation sélective de l'azonane avec des azadiènes linéaires comme dipolarophiles. L'utilisation de ligands *N,N* n'a pas permis un contrôle optimal de la régiosélectivité. Cette différence par rapport aux azadiènes benzofuraniques pourrait provenir de l'absence de réaromatisation, pouvant favoriser de la formation du cycloadduit issu d'une cycloaddition (5+4).

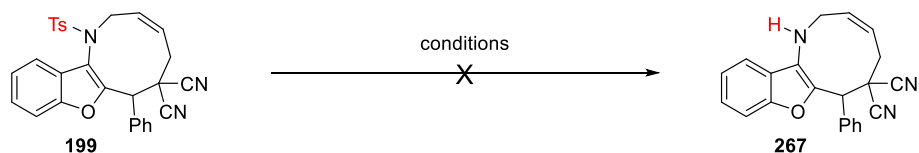
Nous avons toutefois voulu tester quelques azadiènes linéaires portant différents aryles Ar¹ et Ar² pour réaliser une brève étude du champ d'application et étudier l'évolution de la régiosélectivité. Des groupements électroattracteurs ont été installés en position *para* de l'aryle Ar². Les azonanes monocycliques **257** (73%, **257/262** = 87:13) et **258** (71%, **258/263** = 90:10) portant un trifluorométhyle et un nitro, respectivement, ont été efficacement préparés bien qu'aucune amélioration importante du rapport isomérique n'ai été observée dans ces deux cas. Lorsque qu'un *para*-méthoxy électrodonneur est présent, la sélectivité s'est très légèrement détériorée et un rapport entre les composés **259** et **264** de 84:16 a été obtenu (47%).

Suite à ce résultat nous avons tenté d'introduire des groupements électroattracteurs en position *para* sur l'aryle Ar₁ en préparant les composés **260** (71%, **260/265** = 88:12) et **261** (65%, **261/266** = 91:9) portant respectivement un nitro et un trifluorométhyle. Les azonanes monocycliques ont également été obtenus avec des sélectivités similaires (Schéma 110).



6. Fonctionnalisation

Afin de montrer l'int\u00e9r\u00eat synth\u00e9tique de notre m\u00e9thodologie, nous sommes ensuite lanc\u00e9s dans la fonctionnalisation de l'azonane polycyclique **199**. Le premier objectif a \u00e9t\u00e9 de d\u00e9prot\u00e9ger le groupement tosyl\u00e9 afin de former l'amine libre **267**. L'utilisation du naphthal\u00e9niure de sodium [THF, -78°C \u00e0 ta] a g\u00e9n\u00e9r\u00e9 un compos\u00e9 majoritaire dont les signaux RMN peuvent correspondre au produit attendu mais ce dernier n'a pas pu \u00eatre isol\u00e9 puisque de nombreuses impuret\u00e9s sont toujours pr\u00e9sentes apr\u00e8s la purification (Tableau 12, entr\u00e9e 1). Nous avons tent\u00e9 de r\u00e9aliser cette r\u00e9action en maintenant la temp\u00e9rature \u00e0 -78°C afin d'\u00e9viter la formation des sous-produits. Dans ces conditions un autre produit non identifi\u00e9 a \u00e9t\u00e9 form\u00e9 majoritairement (Tableau 12, entr\u00e9e 2). L'utilisation du dim\u00e9thoxy\u00e9thane n'a pas permis non plus d'obtenir l'azonane d\u00e9sir\u00e9 **267**. Diverses conditions de d\u00e9protection de groupement tosyl\u00e9 tir\u00e9es de la litt\u00e9rature ont par la suite \u00e9t\u00e9 essay\u00e9es,¹⁷² mais n'ont men\u00e9 qu'\u00e0 des m\u00e9langes complexes (Tableau 12, entr\u00e9es 4-7) ou \u00e0 une r\u00e9cup\u00e9ration du produit de d\u00e9part **199** (Tableau 12, entr\u00e9e 8).



Entrée	Conditions
1	Na/Naphtalène (10 équiv.), THF, -78 °C à ta
2	Na/Naphtalène (7 équiv.), THF, -78 °C
3	Na/Naphtalène (10 équiv.), DME, -78 à 0 °C
4	HBr dans l'acide acétique, 70 °C
5	Mg (5 équiv.), MeOH, reflux
6	H ₂ SO ₄ (2 équiv.), EtOH (2 équiv.), AcOEt, 70 °C
7	Sml ₂ (25 équiv.), H ₂ O/pyrrolidine/THF, ta
8	TMSCl (1.5 équiv.), NaI (1.5 équiv.), MeCN, 0 °C à reflux

Tableau 12

Nous avons également essayé de déprotéger l'azonane **220** portant un groupement 2-nosyle sur l'atome d'azote dans des conditions usuelles [PhSH, K₂CO₃, MeCN, ta] mais un mélange complexe a été observé dans le brut réactionnel (Schéma 111).

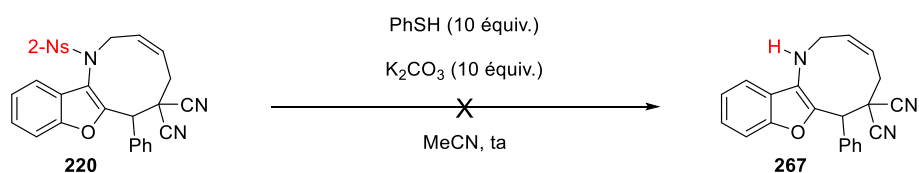


Schéma 111

La réactivité de la double liaison endocyclique de l'azonane **199** a par la suite été étudiée. Une dibromation [Br₂, CHCl₃, ta] n'a mené qu'à un mélange complexe (Schéma 112, éq.1) mais cette insaturation a toutefois été hydrogénée [H₂, Pd/C, AcOEt, ta] pour fournir l'azonane **269** avec le bon rendement de 70% (Schéma 112, éq.2). L'azonane monocyclique **249**, présent dans un mélange avec le composé spirocyclique **248** (**249/248** = 89:11), a été traité dans les mêmes conditions d'hydrogénation et a fourni sélectivement le produit **270** (78%). En effet, au cours de cette transformation, seule la double liaison disubstituée a été réduite (Schéma 112, éq.3).

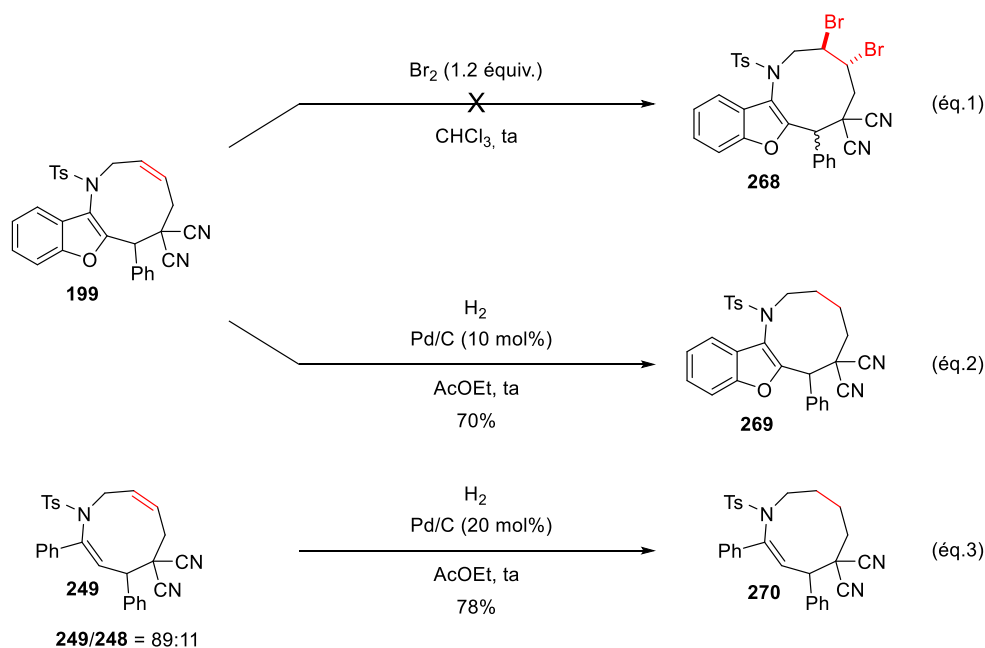
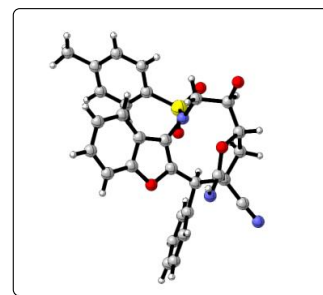


Schéma 112

Comme cela a été vu dans les sous-parties précédentes de ce chapitre, le cyclopropane vinylique **198** portant deux groupements cyano est le seul à pouvoir fournir sélectivement les cycles à neuf chaînons *via* une cycloaddition (5+4). Être capable de modifier ces groupements au moment de la fonctionnalisation serait donc grandement appréciable pour faire face aux limitations de notre méthode. Les conditions A d'hydratation [NaOH , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, $60\text{ }^\circ\text{C}$] n'ont mené qu'à un mélange complexe et malheureusement les conditions B [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, HCOOH , ta] n'ont pas permis d'accéder à l'amide **271** attendu puisque qu'aucune réactivité n'a été observée (Schéma 113, éq.1). Nous avons été surpris d'observer l'unique formation du composé tétracyclique **272** avec un excellent rapport diastéréosiomérique de 95:5 et un bon rendement de 73% dans des conditions de dihydroxylation d'Upjohn. Après la formation du *syn* diol, une attaque nucléophile de l'alcool survient sur le groupement cyano en *cis* de ce dernier. La structure de ce composé polycyclique a pu être confirmée par analyse de diffraction des rayons X (Schéma 113, éq.2).



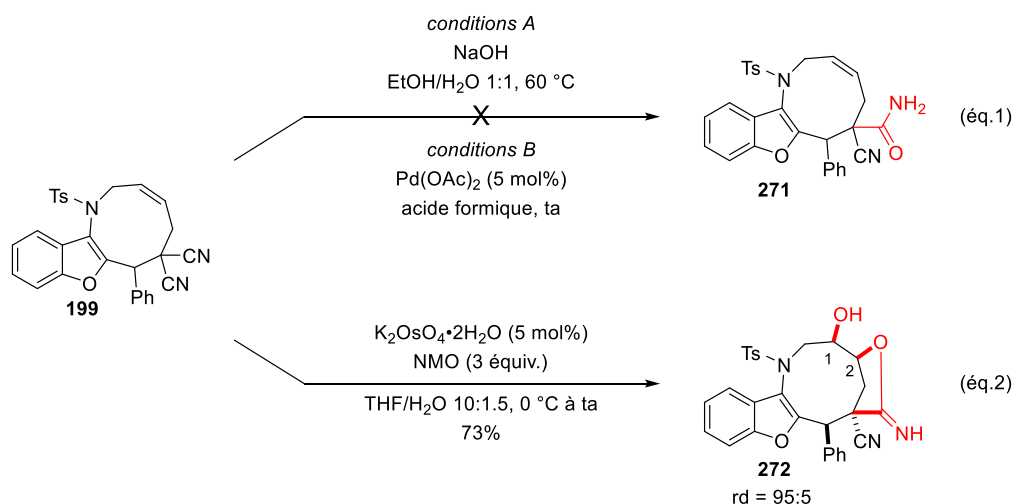


Schéma 113

7. Conclusion

Au cours de cette étude, nous sommes parvenus à développer une méthodologie permettant un accès efficace à des cycles à neuf chaînons par cycloaddition (5+4) entre des cyclopropanes vinyliques activés et des azadiènes benzofuraniques. Une sélectivité complète en faveur du cycle à neuf chaînons a été obtenue en utilisant un ligand *N,N*. Au cours de cette transformation le cyclopropane vinylique a exhibé une nouvelle réactivité sous une catalyse au palladium(0). En effet, ce substrat se comporte comme un dipôle -1,5 totalement carboné. Ces travaux ont pu faire l'objet d'une publication scientifique.¹⁷⁸

Cette méthodologie est toutefois limitée au cyclopropane vinylique portant deux groupements cyano. Ces substrats ne permettent donc pas un accès fiable à un dipôle -1,5 carboné.

Comme nous avons pu le voir dans la partie bibliographique de ce manuscrit, Zhao a montré que l'installation d'un groupement phényle en position allylique sur l'éthylène carbonate vinylique **B85** lui permettait de se comporter en tant que dipôle -1,5 oxygéné, à cause de l'encombrement stérique généré sur le carbone interne du π -allylpalladium(II) **B84** (Schéma 114, éq.1).¹⁷⁹ Nous pouvons donc imaginer que l'installation d'un groupement phényle à cette même position sur des cyclopropanes vinyliques **273** puissent leur permettre d'impliquer leurs cinq atomes dans des processus de cycloadditions (Schéma 114, éq.2). Malgré l'intérêt de ces produits, ils n'ont pas été décrits dans la littérature, très probablement à cause de la difficulté de leur synthèse. Nous pouvons également imaginer que la lactone **275**, non décrite dans la littérature, après une addition oxydante suivie d'une

¹⁷⁸ Scuille, A.; Karnat, A.; Casaretto, N. and Archambeau, A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2332-2336.

¹⁷⁹ (a) Yang, L-C.; Rong, Z-Q.; Wang, Y-N.; Tan, Z. Y.; Wang, M. and Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2927-2931. (b) Rong, Z-Q.; Yang, L-C.; Liu, S.; Yu, Z.; Wang, Y-N.; Tan, Z. Y.; Huang, R-Z.; Lan, Y. and Zhao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15304-15307.

décarboxylation, puisse former le dipôle -1,5 carboné d'intérêt **274** (Schéma 114, éq.2). La préparation de ce précurseur fait actuellement l'objet d'une étude au laboratoire.

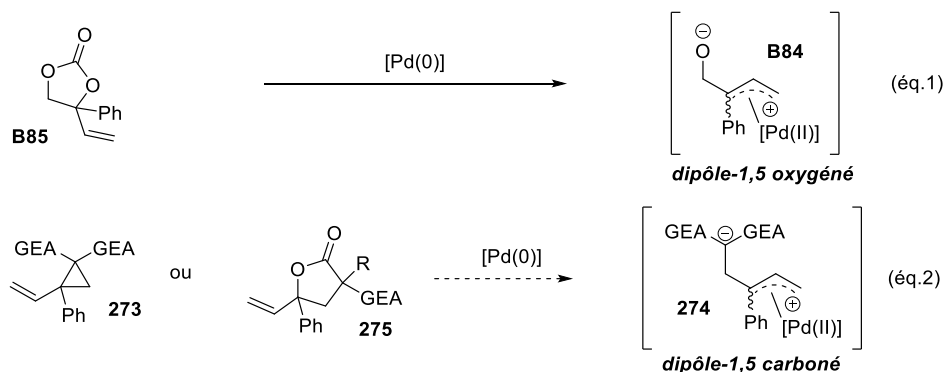
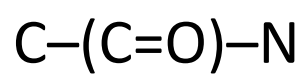


Schéma 114

Au cours de ces deux premiers projets nous avons été à même de préparer des cycles de taille moyenne, qui sont des composés très intéressants mais dont les préparations sont limitées, en exploitant la capacité des azadiènes benzofuraniques à impliquer quatre atomes au cours de réactions de cycloaddition d'intermédiaires zwitterioniques de type π -allylpalladium(II). Les 1-azadiènes linéaires ont montré leur potentiel synthétique en permettant d'accéder à des cycles à huit et neuf chaînons monocycliques.

PARTIE 2. Cycloadditions d'un nouveau dipôle



CONTEXTE DE L'ÉTUDE ET OBJECTIFS

Comme nous avons pu le découvrir dans la partie bibliographique de ce manuscrit, de nombreux précurseurs d'intermédiaires zwitterioniques π -allylpalladium(II) ont été développés et engagés dans des réactions de cycloaddition. Ils ont permis la préparation d'une large variété de carbo- et d'hétérocycles stéréodéfinis de taille variée. Malgré les avancées importantes des dernières années dans ce domaine, un synthon important n'est toujours pas accessible à partir de ces précurseurs, il s'agit du synthon C-(C=O)-N, pouvant conduire par cycloaddition à des structures hétérocycliques importantes (Figure 7).

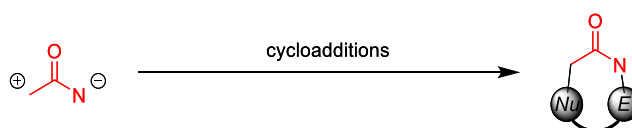


Figure 7

Ce motif est pourtant rencontré dans de nombreuses molécules, naturelles ou non, biologiquement actives et ayant des propriétés variées. Il est notamment présent dans les lactames, des *aza*-cycles fréquemment rencontrés dans la structure de médicaments comme la pénicilline G, un β -lactame aux propriétés antibiotiques utilisé dans de le traitement de nombreuses pathologies. Il est également retrouvé chez d'autres classes importantes de composés utiles en chimie médicinale, comme les hydantoïnes (la phénytoïne a des propriétés antiépileptiques), les céto- et dicétopipérazines, ou encore les imidazolin-4-ones, avec par exemple la spipérone qui est utilisée comme antipsychotique (Figure 8).

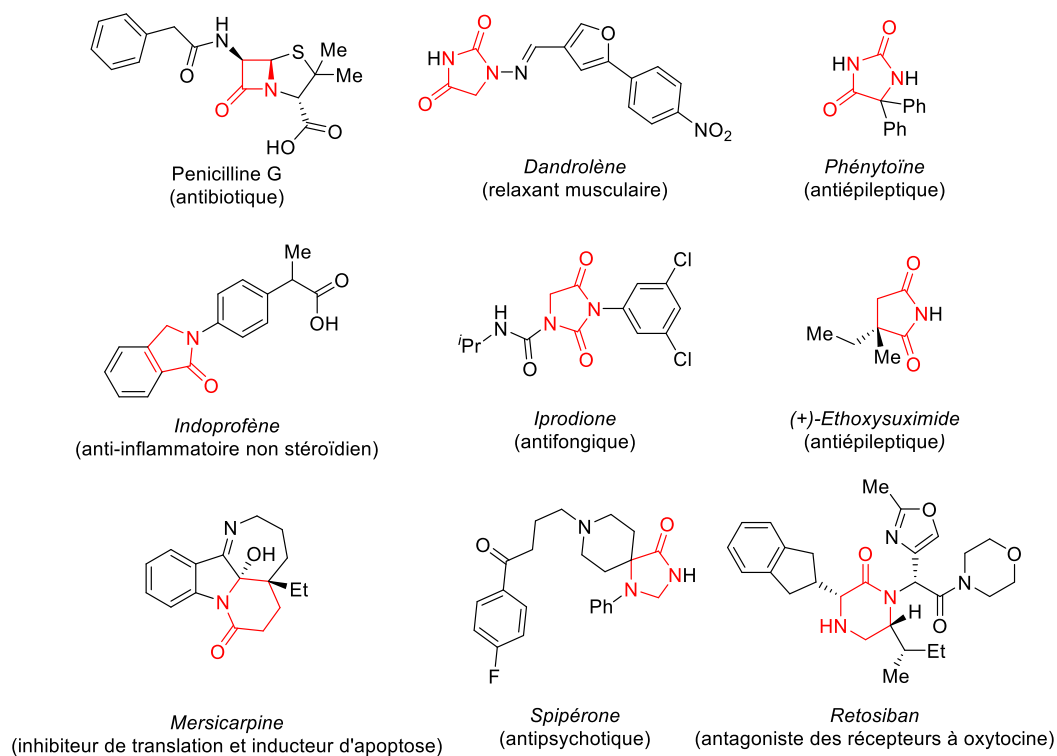


Figure 8

Il existe une très large variété de réactions permettant la préparation de ces composés possédant un motif $C-(C=O)-N$ *via* des réactions de cyclisation. Puisque nous nous intéressons ici à des structures cycliques importantes, de nombreuses stratégies de cycloaddition ont également été étudiées pour y accéder. Les α -halogénoamides, les α -cétoamides et les acrylamides dans une moindre mesure, sont des équivalents synthétiques de ce synthon et permettent un accès efficace à ces structures.

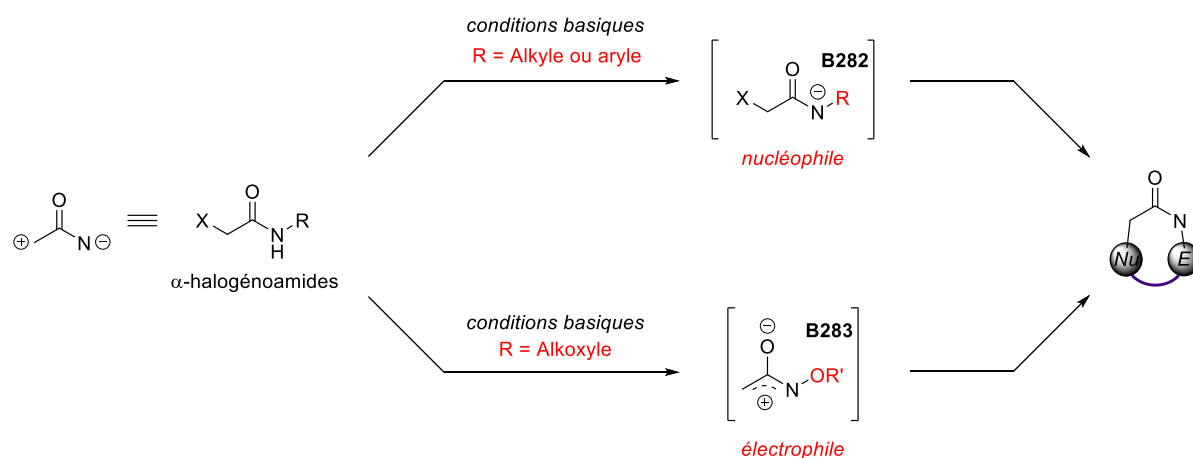
La courte introduction bibliographique de cette deuxième partie se propose donc d'identifier les différentes approches permettant d'associer un synthon $C-(C=O)-N$ en cycloaddition. Les points forts et les limitations de ces méthodes nous permettront d'établir les objectifs de ce troisième projet.

1. Cycloadditions d' α -halogénoamides

a. En conditions basiques

Les α -halogénoamides sont des composés ayant attiré beaucoup d'intérêt au cours des dernières années et ont fait l'objet de plusieurs revues scientifiques.¹⁸⁰ Ces composés, aisément accessibles, sont des outils polyvalents en synthèse organique. En plus des réactions de cycloaddition, ils peuvent également être impliqués dans d'autres types de transformation, comme des aminations en position α pour la préparation d' α -amino amides, des α -alkylations, des α -alkénylations, des α -alkynylations ou encore des α -arylations pour accéder à des amides diversement substitués, qui ne seront pas détaillés dans ce manuscrit.

Traités en conditions basiques, les α -halogénoamides sont des précurseurs de dipôles -1,3 dont la réactivité est hautement dépendante du groupement R présent sur l'azote. En effet, lorsque R est un alkyle ou un aryle, l'espèce réactive formée *in situ* est l'amide déprotoné **B282** ayant des propriétés nucléophiles. Des réactions de cycloaddition peuvent alors être mise au point avec des dipolarophiles électrophiles. Lorsque R est un alkoxy, l'intermédiaire formé est le cation *aza*-oxyallylique **B283**, qui est lui électrophile et va donc pouvoir réagir avec des partenaires nucléophiles. Dans ce cas, la stabilité de l'intermédiaire est assurée par le groupement alkoxy donneur (Schéma 115).



Les quelques exemples suivants ont été choisis à titre illustratif et cette courte présentation ne se voudra pas exhaustive.

¹⁸⁰ (a) El Bouakher, A.; Martel, A. and Comesse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8467-8485. (b) Fantinati, A.; Zanirato, V.; Marchetti, P. and Trapella, C. *ChemistryOpen* **2020**, *9*, 100-170.

i. En tant que nucléophile ($R = \text{alkyle ou aryle}$)

L' α -halogénoamide **B284**, portant un groupement benzyle sur l'azote fournit l'intermédiaire **B285** sous l'action de l'hydrure de sodium [THF, ta]. Ce nucléophile généré *in situ* va pouvoir s'additionner sur le benzyldènemalononitrile **B63** pour former l'espèce zwitterionique **B286**. Une substitution nucléophile du carbanion stabilisé par les deux groupements électroattracteurs sur le carbone portant l'atome de brome conduit alors au γ -lactame **B287** avec un rendement correct de 63%. Au cours de cette réaction en deux étapes, le produit formé est issu d'une cycloaddition (3+2) (Schéma 116).¹⁸¹

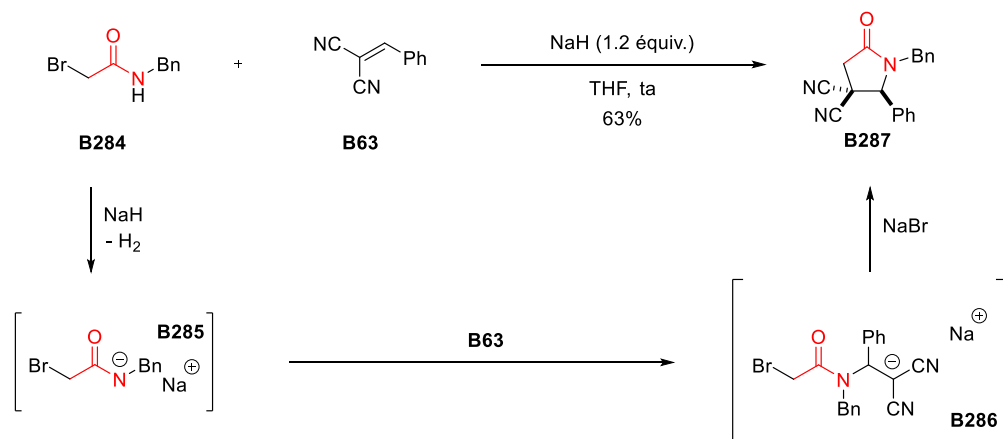


Schéma 116

La robustesse de cette approche a encouragé les chimistes organiciens à la mettre en œuvre pour la synthèse de produits complexes. Par exemple au cours de la préparation d'analogues de la kifunensine, un potentiel inhibiteur de l' α -mannosidase, une étape de cycloaddition (3+2) intramoléculaire a été mise en jeu. Une oxydation de Swern forme l'aldéhyde **B288** à partir de l'alcool primaire **B289**, une seconde étape de formation d'imine [MeNH₂, MeOH, ta] permet d'avoir sur le même squelette cet électrophile et un α -halogénoamide qui dans ces conditions vont former l'imidazolidin-4-one **B290** *via* une cycloaddition (3+2) (Schéma 117).¹⁸²

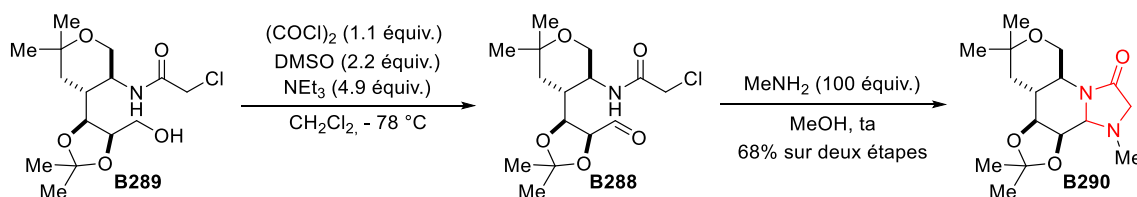


Schéma 117

¹⁸¹ Comesse, S.; Sanselme, M. and Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5566-5569.

¹⁸² Hering, K. W.; Karaveg, K.; Moremen, K. W. and Pearson, W. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9892-9904.

ii. En tant qu'électrophile ($R = \text{alkoxy}$)

Les cations oxyallyliques azotés sont des intermédiaires réactifs ayant récemment suscité beaucoup d'intérêt grâce aux nombreux cycloadduits qu'ils permettent de préparer.¹⁸³ L'existence de ces espèces réactives a été proposée pour la première fois dans les années 1960 par Sheehan¹⁸⁴ avant d'être confirmée en 1993 par Sakamoto.¹⁸⁵ Les α -halogénoamides portant un groupement alkoxy donneur sur l'atome d'azote permettent d'accéder efficacement à ces intermédiaires réactifs, qui sont alors suffisamment stables.

Le premier exemple de cycloaddition impliquant ces intermédiaires zwitterioniques a été décrit en 2011 par le groupe de Jeffrey. En présence de l' α -halogénoamide **B291**, formant l'intermédiaire **B292**, et du furane **B293**, un traitement en conditions basiques douces [NEt_3 , TFE, 0 °C à ta] a généré l' ϵ -lactame **B294** ponté *via* un mécanisme concerté [$4\pi+2\pi$]. Cette cycloaddition (4+3) s'accompagne d'une excellente sélectivité pour le produit *endo* (rd > 19:1) (Schéma 118). Notons que la présence de l'alkoxy sur l'azote est primordiale puisque lorsqu'un benzyle est installé seuls les produits de départ sont récupérés.¹⁸⁶

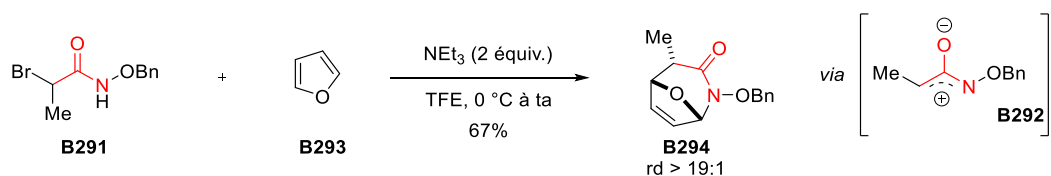


Schéma 118

D'autres cycloadditions (4+3) concertées ont pu être développées avec d'autres partenaires dipolaires tels que des azadiènes. L'énynamide **B295**, par catalyse à l'or(I), peut former l'azadiène cyclique **B296** par cyclisation 5-*endo*-dig. Une cycloaddition (4+3) concertée avec le cation oxyallylique azoté **B297** obtenu à partir du précurseur **B268** en conditions basiques [NEt_3 , MeCN, ta] fournit alors le cycle à sept chaînons **B298** (Schéma 119).¹⁸⁷

¹⁸³ Xuan, J.; Cao, X. and Cheng, X. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5154-5153.

¹⁸⁴ Lengyel, I. and Sheehan, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 25-36.

¹⁸⁵ Kikugawa, Y.; Shimada, M.; Kato, M. and Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2192-2194.

¹⁸⁶ Jeffrey, C. S.; Barnes, K. L.; Eickhoff, J. A. and Carson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7688-7691.

¹⁸⁷ Zhang, B.; Yu, J.; Wu, X.; Chai, Z.; Zhao, G.; Li, Z.; Kang, H.; Lv, X. and Zhou, L. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 3668-3676.

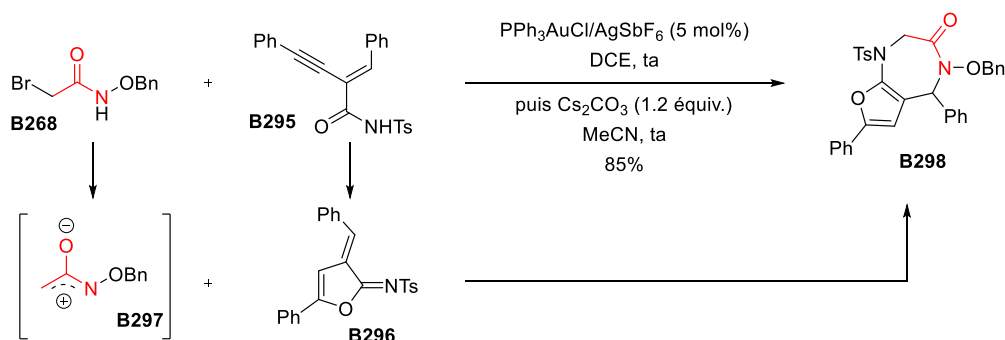


Schéma 119

Depuis les travaux pionniers de Jeffrey d'autres cycloadditions (3+1), (3+2)¹⁸⁸ ou (3+3)¹⁸⁹ ont pu être mises au point et n'impliquent pas forcément un mécanisme concerté. Par exemple, en 2016, une cycloaddition (3+1) permettant la préparation diastéréosélective du β-lactame **B299** en présence de l'ylure de soufre **B300** a été développée (Schéma 120).¹⁹⁰

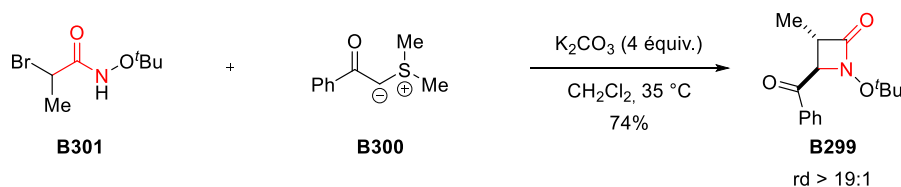


Schéma 120

b. En présence d'un métal de transition

La réactivité des α-halogénoamides n'est toutefois pas limitée à ce traitement basique et il est également possible d'utiliser des métaux de transition pour générer d'autres espèces réactives par réaction de la liaison polarisée carbone-halogène.

Dans certaines conditions, une abstraction de l'atome d'halogène est envisageable afin de mener à un radical pouvant être impliqué dans la préparation d'hétérocycles.¹⁹¹ En 2016, le groupe de Nishikata a décrit les préparations du γ-lactame **B302** et de la γ-iminolactone **B303** avec une haute régiosélectivité en présence de l'acrylate **B304**. L'α-halogénoamide **B305** peut subir un transfert d'électron de la part du cuivre(I) menant au radical tertiaire **B306**, une addition de ce dernier sur un alcène activé forme alors l'intermédiaire radicalaire **B307**. En conditions basiques, le complexe de cuivre(II) **B308** est formé et une cyclisation oxydante mène au métallocycle **B309**. Une étape

¹⁸⁸ (a) Acharya, A.; Anumandla, D. and Jeffrey, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14858-14860. (b) Acharya, A.; Montes, K. and Jeffrey, C. S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6082-6085.

¹⁸⁹ (a) Jia, Q.; Li, D.; Lang, M.; Zhang, K. and Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3837-3842. (b) Cheng, X.; Cao, X.; Xuan, J. and Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 52-55.

¹⁹⁰ Li, C.; Jiang, K.; Ouyang, Q.; Liu, T.-Y. and Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2738-2741.

¹⁹¹ (a) Liu, D.; Tang, S.; Yi, H.; Liu, C.; Qi, X.; Lan, Y. and Lei, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15605-15610. (b) Lv, Y.; Pu, W.; Mao, S.; Ren, X.; Wu, Y. and Cui, H. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 41723-41726.

d'élimination réductrice, régénérant le complexe de cuivre(I), conduit au γ -lactame **B302** avec un bon rendement de 75% (Schéma 121, éq.1). En conditions moins basiques, le radical secondaire **B307** subit une cyclisation radicalaire conduisant à l'intermédiaire **B310**, qui après une oxydation par du cuivre(II) et une déprotonation, conduit à la γ -iminolactone **B303** avec un rendement de 80% (Schéma 121, éq.2). La sélectivité est ici déterminée par la force de la base impliquée.¹⁹²

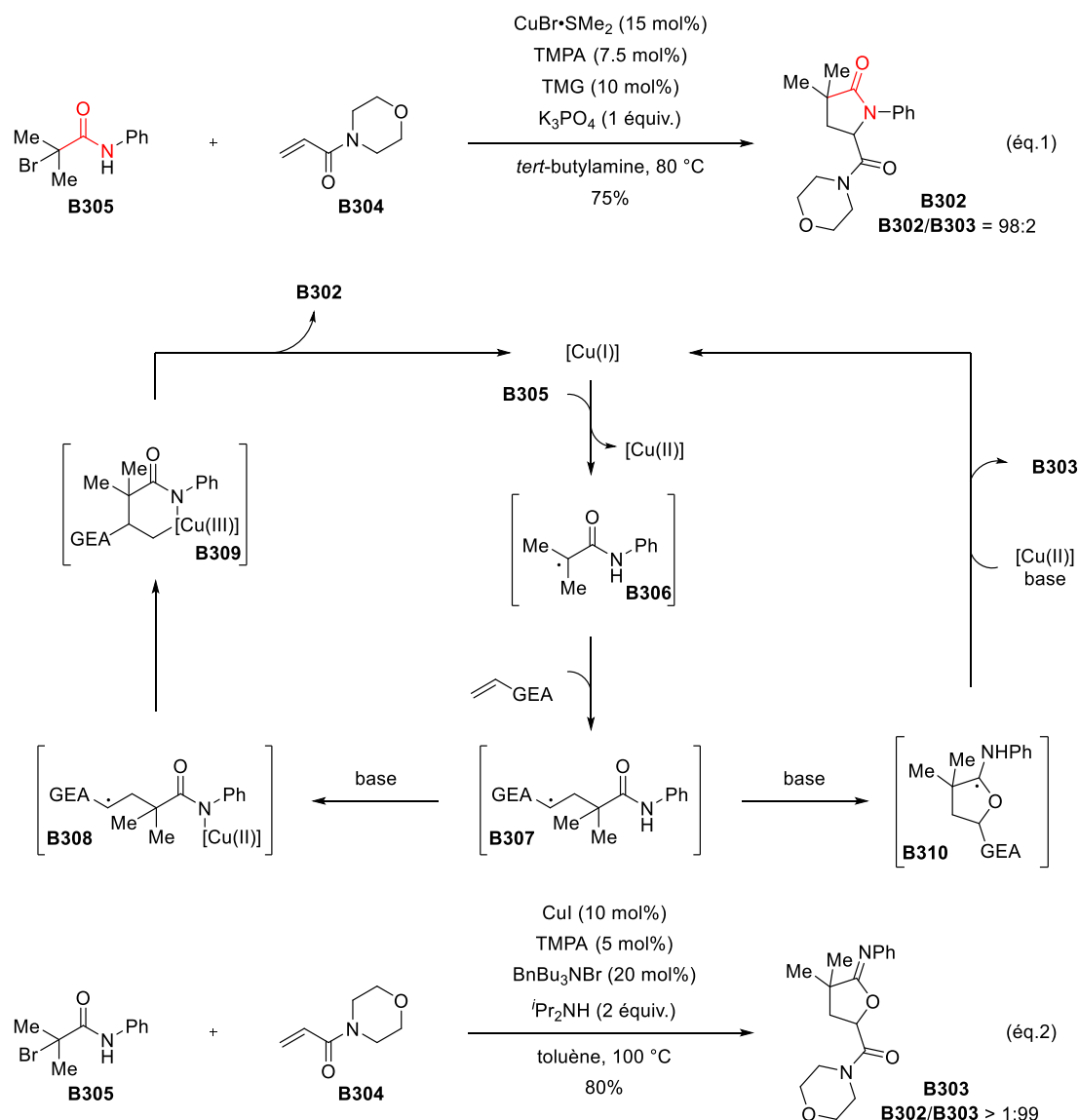


Schéma 121

La photocatalyse a également été utilisée pour générer des espèces réactives à partir d' α -halogénoamides. Après une activation par la lumière, un complexe d'iridium(III) réalise un transfert monoélectronique afin de générer un radical stabilisé par les deux atomes de fluor présents sur l' α -halogénoamide bis-fluoré **B311**. Ce radical peut alors s'additionner sur le styrène **B312**, générant

¹⁹² Yamane, Y.; Miyazaki, K. and Nishikata, T. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7418-7425.

ainsi un radical secondaire avant de subir un second transfert monoélectronique conduisant au cation correspondant. La présence d'iode en quantité catalytique est nécessaire pour assurer l'étape de cyclisation conduisant au γ -lactame désiré **B313** (Schéma 122).¹⁹³

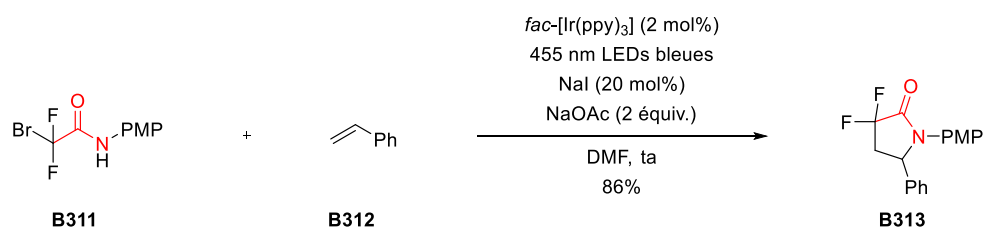


Schéma 122

Très récemment, une méthode pallado-catalysée impliquant des α -halogénoamides de type **B314** a permis la préparation de γ -lactames **B316**. Ainsi en présence de palladium(II) et de l'alcène monosubstitué **B315** portant une 8-amidoquinoline, un groupement bidentate très coordonnant et servant ici d'auxiliaire directeur, le lactame à cinq chaînons **B316** a été préparé avec l'excellent rendement de 91%. Le mécanisme de cette transformation implique un complexe de palladium(IV) obtenu après une nucléopalladation de l'alcène (Schéma 123).¹⁹⁴

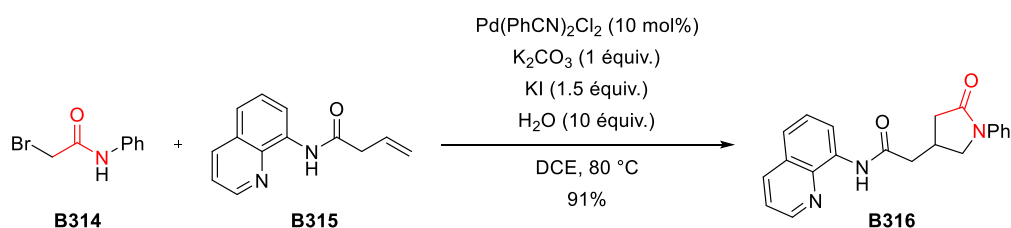


Schéma 123

En 2013, Okamura et Onitsuka ont développé une méthodologie permettant la préparation de γ -lactames optiquement actifs à partir de l' α -halogénoamide **B317**. L'information chirale est ici apportée au cours d'une étape de substitution allylique asymétrique impliquant le chlorure de cinnamyle **B318** et l' α -halogénoamide déprotoné, grâce à l'utilisation d'un complexe de ruthénium(II) possédant une chiralité planaire. Une cyclisation radicalaire diastéréosélective par un transfert d'atome à partir de l'intermédiaire **B319** survient ensuite pour mener au γ -lactame **B320** avec un bon excès énantiomérique de 94% et une excellente diastéréosélectivité (rd = 19:1) (Schéma 124).¹⁹⁵

¹⁹³ Zhang, M.; Li, W.; Duan, Y.; Xu, P.; Zhang, S. and Zhu, C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3266-3269.

¹⁹⁴ Ni, Q.-H.; Cooper, P.; Yang, S.; Wang, F.; Sach, N.; Bedekar, P. G.; Donaldson, J. S.; Tran-Dubé, M.; McAlpine, I. J. and Engle, K. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202114346.

¹⁹⁵ Kanbayashi, N.; Takenaka, K.; Okamura, T. and Onitsuka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4897-4901.

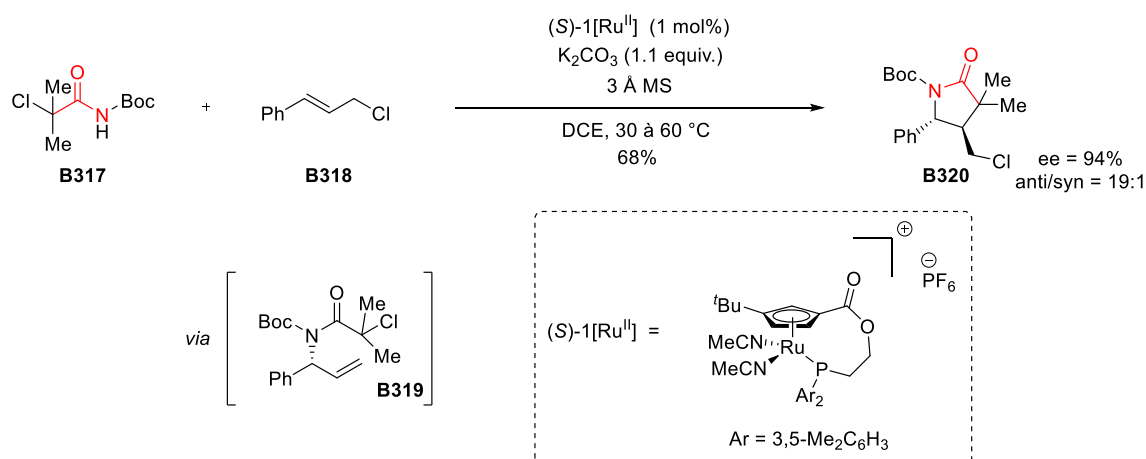


Schéma 124

Malgré le très grand nombre de cycloadditions d' α -halogénoamides décrites dans la littérature et l'importance en chimie médicinale des molécules cibles, il est intéressant de mentionner qu'il existe très peu de méthodologies asymétriques impliquant ces espèces réactives. À ce jour seulement deux autres méthodes permettant la préparation de produits optiquement actifs ont été décrites, permettant la préparation de cycles à six¹⁹⁶ et sept chaînons¹⁹⁷ en présence de nitrones et d'anilines portant une cétone α,β -insaturée en position *ortho*, respectivement.

Bien que les α -halogénoamides représentent les équivalents synthétiques du synthon C-(C=O)-N les plus étudiés, d'autres réactifs peuvent également être utilisés et d'autres précurseurs du synthon C-(C=O)-N peuvent également être impliqués dans des transformations énantiosélectives.

2. Cycloadditions d' α -cétoamides

Les α -cétoamides, même s'ils ont été moins décrits dans la littérature que les α -halogénoamides, ont permis la préparation efficace d'hétérocycles d'intérêt. Ces composés possèdent un azote nucléophile ainsi qu'une fonction cétoamide électrophile. En présence de partenaires dipolaires, des cycloadduits peuvent alors être observés (Schéma 125).

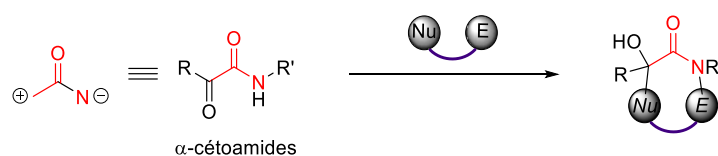


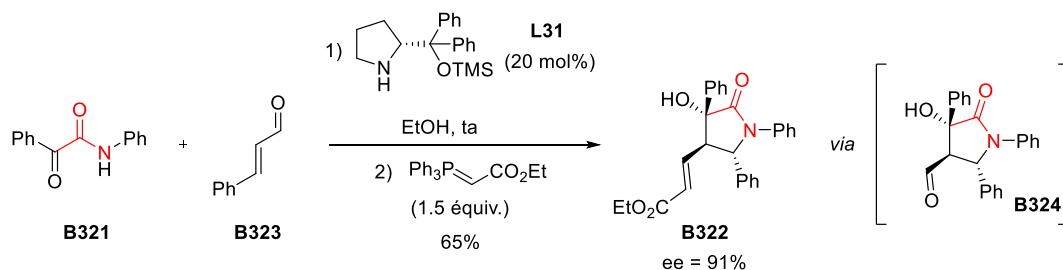
Schéma 125

Le groupe d'Enders a développé une méthode utilisant l' α -cétoamide **B321** pour la préparation de la pyrrolidin-2-one **B322** énantioenrichie. Pour cela il a fait intervenir l'aldéhyde α,β -insaturé **B323**, qui

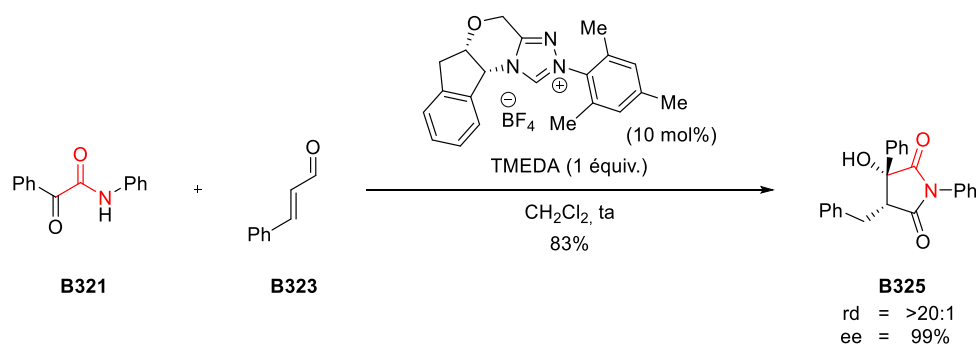
¹⁹⁶ Jang, H. S. and Kim, S-G. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *82*, 153394-153397.

¹⁹⁷ Lee, C. Y.; Kwon, Y. I.; Jang, H. S.; Lee, S.; Chun, Y. L.; Jung, J. and Kim, S-G. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4197-4203.

a été activé sous une forme iminium électrophile par une organocatalyse impliquant un dérivé du (*R*)-prolinol. Après addition de Michael et cyclisation, l'aldéhyde initialement désiré **B324** s'est montré relativement instable et a été transformé en ester α,β -insaturé par une réaction de Wittig, qui a permis d'obtenir exclusivement l'alcène (*Z*), avec un très bon excès énantiomérique de 91% (Schéma 126).¹⁹⁸



La puissance synthétique de la catalyse par les carbènes *N*-hétérocycliques a également été illustrée au cours de cycloadditions impliquant des α -cétoamides. Le groupe d'Enders a développé une méthodologie utilisant un triazolium chiral en tant que pré-catalyseur. Le cinnémaldéhyde **B323**, sous cette catalyse, forme alors un intermédiaire de Breslow puis un énolate d'azolium nucléophile, qui va s'additionner sur l' α -cétoamide **B321** et ainsi générer, après cyclisation et recyclage du catalyseur, le succinimide **B325** avec une excellente régio-, diastéréo- et énantiosélectivité (Schéma 127).¹⁹⁹

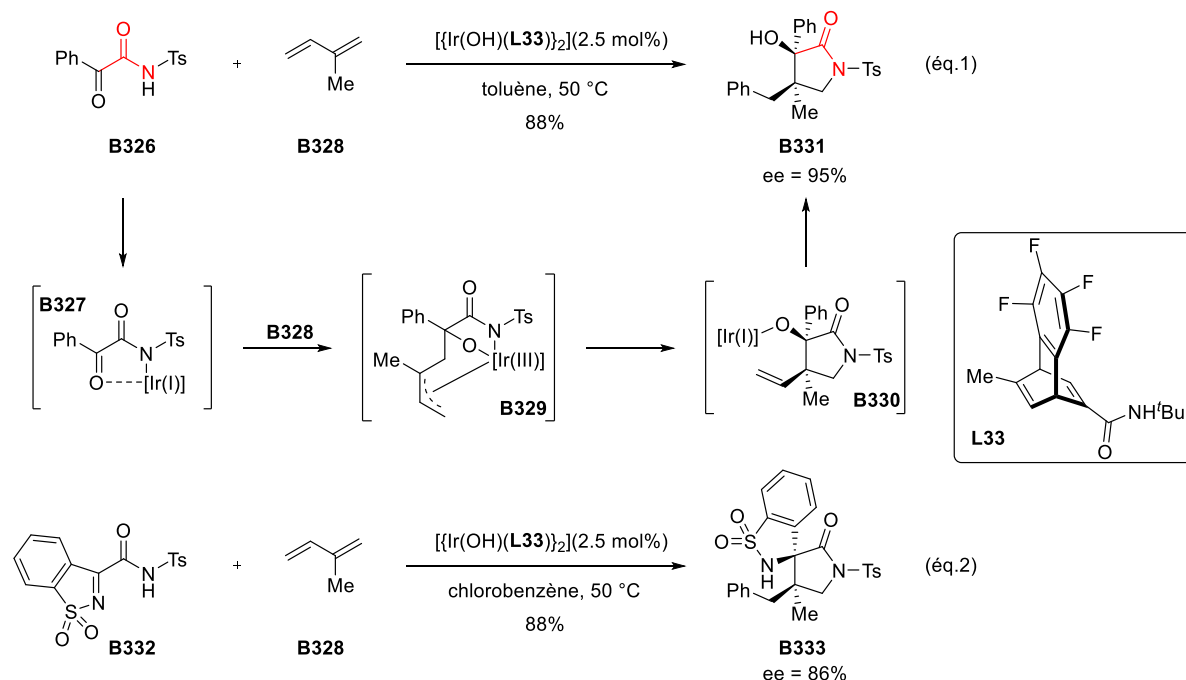


Une méthode développée par Nishimura reposant sur une catalyse à l'iridium(I) a également permis une préparation efficace de γ -lactames optiquement purs, grâce à l'utilisation du ligand diène chiral **L33**. Notons tout d'abord que cette transformation nécessite l'utilisation d' α -cétoamides portant un groupement attracteur sur l'azote afin d'exacerber l'acidité du proton présent sur ce même azote. Ainsi, le composé **B326**, portant un groupement tosylé, est déprotoné par le catalyseur et forme l'intermédiaire amidoiridium(I) **B327**, qui réalise ensuite une cyclisation oxydante en présence de l'isoprène **B328** pour conduire à l'intermédiaire clé π -allyliridium(III) **B329**. Une élimination réductrice

¹⁹⁸ Joie, C.; Deckers, K. and Enders, D. *Synthesis*, **2014**, 46, 799-808.

¹⁹⁹ Wang, L.; Ni, Q.; Blümel, M.; Shu, T.; Raabe, G. and Enders, D. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 8033-8037.

cyclisante génère l'intermédiaire alkoxoiridium(I) **B330** qui évolue alors vers le lactame à cinq chaînons **B331**, isolé avec l'excellent excès énantiomérique de 95%. Cette cycloaddition irido-catalysée est toutefois limitée aux diènes 1,3 puisque lorsque des alcènes tels que le styrène ont été utilisés, aucun cycloadduit n'a été obtenu, laissant penser que la formation d'un π -allyliridium(III) est primordiale (Schéma 128, éq.1). Cette transformation a pu être étendue avec succès à l' α -iminoamide **B332**, un autre précurseur du synthon C-(C=O)-N, qui n'a été décrit à ce jour que dans cette transformation, permettant la préparation du γ -lactame spirocyclique **B333** (Schéma 128, éq.2).²⁰⁰



3. Cycloadditions d'acrylamides

Les acrylamides sont également des précurseurs viables pour la préparation d'hétérocycles par réaction de cycloaddition. Ce sont également des précurseurs de γ -lactames énanti enrichis. En effet, une cycloaddition entre l'acrylamide portant une fonction ester **B334** et le cinnamaldéhyde **B323** peut être catalysée par un catalyseur d'Hayashi-Jørgensen [amine chirale dérivée du (*S*)-prolinol] pour préparer (ee = 99%) le cycloadduit désiré **B335** (Schéma 129).²⁰¹

²⁰⁰ Hatano, M. and Nishimura, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10949-10952.

²⁰¹ Yokosaka, T.; Hamajima, A.; Nemoto, T. and Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1245-1248.

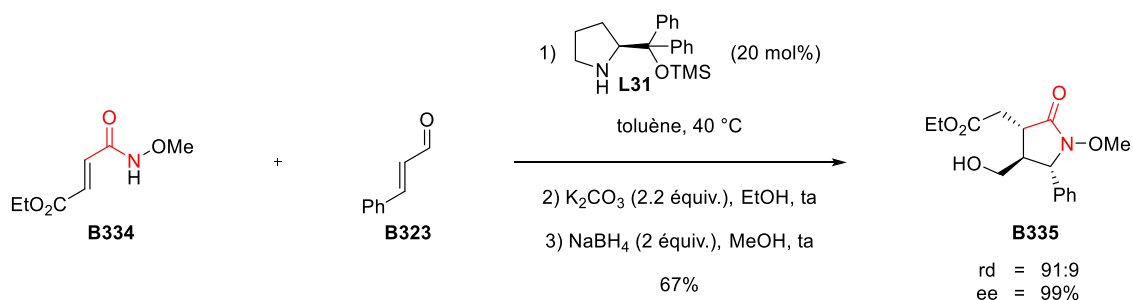


Schéma 129

4. Conclusion et objectifs

Les α -halogénoamides, les α -cétoamides et les acrylamides, sont des précurseurs efficaces d'une grande variété d'hétérocycles comportant le motif C-(C=O)-N. Toutefois, il existe très peu de méthodes énantiosélectives pour la préparation de cycloadduits optiquement actifs. Les quelques méthodologies asymétriques existantes se basent soit sur l'utilisation de produits de départ chiraux soit sur l'utilisation de catalyseurs chiraux activant l'autre partenaire de cycloaddition.

La conception d'un nouveau précurseur et d'une nouvelle stratégie permettant de réaliser des cycloadditions (3+n) énantiosélectives impliquant le synthon C-(C=O)-N revêt donc une importance significative en synthèse organique.

L'objectif de ce troisième chapitre est de proposer une solution répondant à ce défi synthétique en s'appuyant sur une stratégie de catalyse au palladium(0).

CHAPITRE 3. Cycloadditions (3+2) d'un
nouveau dipôle π -allylpalladium(II) :
Préparation de γ -lactames

1. Objectifs du projet

L'objectif de ce projet est de préparer un nouveau précurseur permettant d'accéder, par une catalyse au palladium(0), à un intermédiaire π -allylpalladium(II) qui serait un équivalent synthétique du synthon d'intérêt C-(C=O)-N. Les conditions réactionnelles, et notamment le métal et ses ligands, permettraient de contrôler la régio-, diastéréo- et surtout l'énantiosélectivité de ces transformations. Nous avons supposé que l'oxazolidin-2,4-dione vinylique **276** (VOxD) mènerait à l'intermédiaire **277** après une addition oxydante d'un catalyseur de palladium(0) puis au zwitterion **278** après une étape de décarboxylation. Cet intermédiaire pourrait alors se comporter comme un dipôle -1,3, équivalent synthétique du synthon C-(C=O)-N mais la lecture de la bibliographie, ainsi que nos travaux précédents (chapitre 1 et 2), laissent également envisager une réactivité en tant que dipôle -1,5 (Schéma 130).

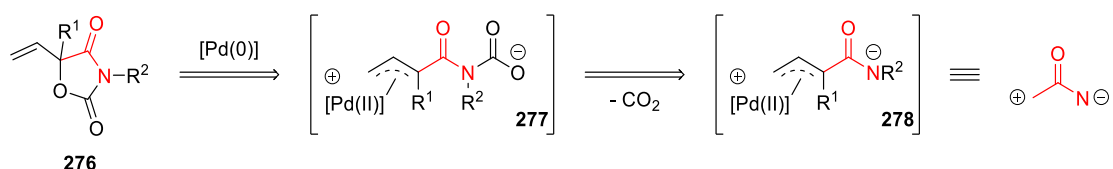


Schéma 130

2. Préparation de nouveaux précurseurs de dipôle -1,3

a. Première voie de synthèse

Nous avons imaginé une première synthèse pour accéder au substrat-test oxazolidin-2,4-dione vinylique (VOxD) **279** en s'appuyant sur des synthèses de VOxD décrites dans la littérature.²⁰² À partir du phénylglyoxylate d'éthyle **280a** disponible commercialement, l'alcool allylique **281a** a été préparé par addition nucléophile sélective du bromure de vinylmagnésium [THF, -78 °C à ta]. Une étape de cyclisation en présence d'isocyanate de phényle en conditions basiques pourrait ensuite conduire au produit désiré **279** (Schéma 131).

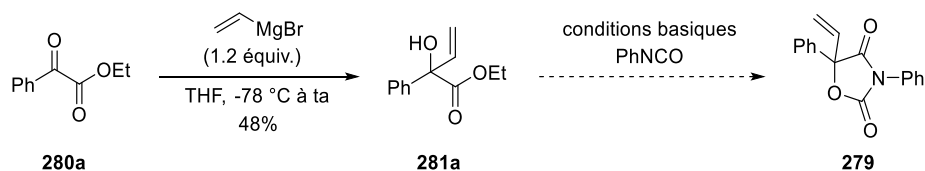
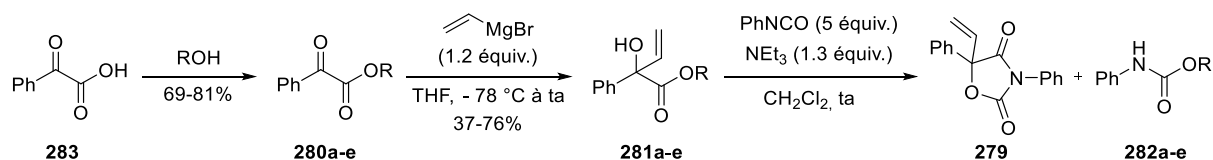


Schéma 131

²⁰² (a) Zhang, X.; Zhu, B.; Guo, L.; Bakaj, I.; Rankin, M.; Ho, G.; Kauffman, J.; Lee, S. P.; Norquay, L. and Macielag, M. J. *ACS. Med. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 451-458. (b) Santana, A. B.; Lucas, S. D.; Gonçalves, L. M.; Correia, H. F.; Cardote, T. A. F.; Guedes, R. C.; Iley, J. and Moreira, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3993-3997.

avec le très bon rendement de 83% et a été aisément isolée du carbamate lors de la purification (Tableau 14, entrée 2). Les esters de *tert*-butyle et d'*iso*-propyle **281c** et **281d**, respectivement, n'ont malheureusement pas fourni le précurseur **279** attendu. Ceci pourrait être expliqué par l'encombrement stérique trop important empêchant ainsi l'addition nucléophile cyclisante (Tableau 14, entrées 3 et 4). L'alcool allylique **281e** (R = *i*Pr) a également conduit à la VOxD **179** mais nous n'avons pas été en mesure de la séparer du carbamate correspondant **282e** (Tableau 14, entrée 5).



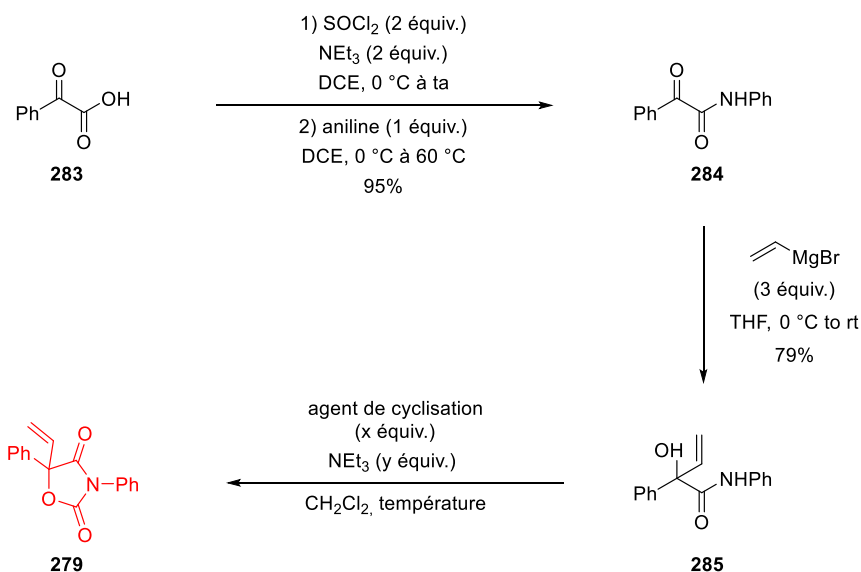
Entrée	R	Substrat	Rdt	281	279	282
1	Et	281a	nd	0	1	1
2	Me	281b	83%	0	1.6	1
3	<i>t</i> Bu	281c	nd	4.1	0	1
4	<i>i</i> Pr	281d	nd	0	0	0
5	<i>i</i> Bu	281e	nd	0	1.4	1

Tableau 14

La formation inévitable du sous-produit carbamate pourrait cependant poser des soucis de purification lors de l'étude du champ d'application et une autre voie de synthèse permettant d'accéder à cette VOxD **179** a été examinée en parallèle de cette étude.

b. Seconde voie de synthèse

Un couplage entre l'acide phénylgyoxylique **283** et l'aniline a fourni la cétoamide **284**, *via* la formation du chlorure d'acyle correspondant en présence de chlorure de thionyle [NEt₃, DCE]. L'addition subséquente du bromure de vinylmagnésium [THF, 0 °C à ta] génère alors l'alcool allylique **285** (79%). Par la suite divers agents de couplage carbonylants ont été testés pour préparer le produit d'intérêt **279** en présence de triéthylamine [1.5 équiv., CH₂Cl₂] comme base. Aucune réactivité n'a été observée lorsque le triphosgène ou le carbonate de diméthyle ont été utilisés à température ambiante (Tableau 15, entrées 1 et 2). A cette même température nous avons été heureux d'obtenir la VOxD **279** après traitement par le 1,1-carbonyldiimidazole, malgré une conversion incomplète. Un chauffage à reflux ainsi qu'une augmentation du nombre d'équivalent de CDI [1.8 équiv.] et de triéthylamine [3 équiv.] a permis d'obtenir une conversion totale ainsi qu'un excellent rendement de 84% (Tableau 15, entrée 5).



Entrée	Agent de cyclisation	x équiv.	y équiv.	T (°C)	285	279	Rdt
1	Triphosgène	1.2	1.5	ta	1	0	-
2	DMC	1.8	1.5	ta	1	0	-
3	CDI	1.2	1.5	ta	1.1	1	nd
4	CDI	1.2	1.5	reflux	1	1.4	
5	CDI	1.8	3	reflux	0	1	84%

Tableau 15

En utilisant ces conditions optimisées, cette synthèse a été réalisée sur une échelle de 50.0 mmol et n'implique qu'une seule purification après l'étape finale de cyclisation. La VOxD **279** a alors été préparée avec un excellent rendement de 69% sur trois étapes à partir de réactifs peu onéreux. La structure de ce nouveau composé **279** a été confirmée par une analyse de diffraction des rayons X.

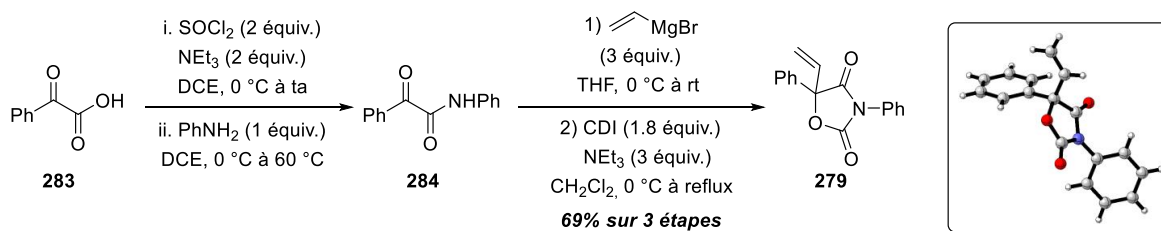


Schéma 132

En parallèle du développement de la synthèse de la VOxD **279** nous avons également essayé de synthétiser le composé linéaire **286**. En effet ce dernier, sous une catalyse au palladium(0), pourrait former l'intermédiaire **287** après addition oxydante et décarboxylation, suivie d'une déprotonation de l'amide afin de former le même intermédiaire zwitterionique π-allylpalladium(II) **288** (Schéma 133, éq.1). L'alcool tertiaire **285** a été traité par le dicarbonate de *tert*-butyle [pyridine, 4-DMAP, CH₂Cl₂] et un mélange entre le produit linéaire attendu **286** et le composé cyclique **279** a été obtenu. Malheureusement ces deux composés ont une polarité très similaire et nous n'avons pas été en

mesure de les séparer (Schéma 133, éq.2). Nous avons donc décidé de nous focaliser sur la préparation des VOxD.

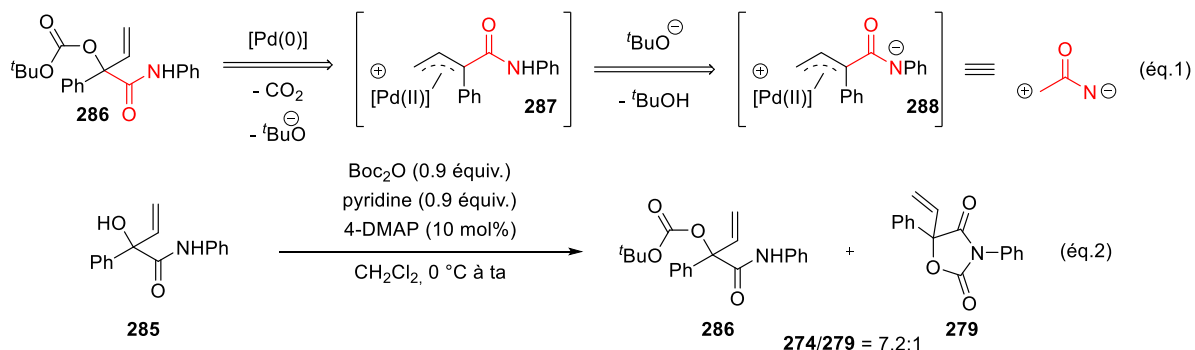


Schéma 133

c. Synthèse d'une librairie d'oxazolidine-2,4-diones vinyliques

Nous nous sommes ensuite lancés dans la préparation de dérivés de cette oxazolidin-2,4-dione, en utilisant la voie de synthèse précédemment mise au point afin de déterminer les limites de cette stratégie. Les rendements indiqués pour la préparation de ces dernières sont des rendements sur quatre étapes. Les dérivés d'acide phénylglyoxylique **293-296** ont été préparés en une seule étape à partir des dérivés d'acétophénone commerciaux correspondants **289-292** par une réaction d'oxydation par de l'oxyde de sélénium [pyridine, reflux]. Les VOxD possédant un groupement phényle substitué en position *para* par un chlore (**301**, 55%), un trifluorométhyle (**302**, 40%) et un méthoxy (**303**, 52%) ont ensuite été préparés en trois étapes. Un encombrant noyau *ortho*-tolyle n'inhibe pas la réaction de cyclisation et la VOxD **304** a été isolé avec un bon rendement (61%) (Schéma 134).

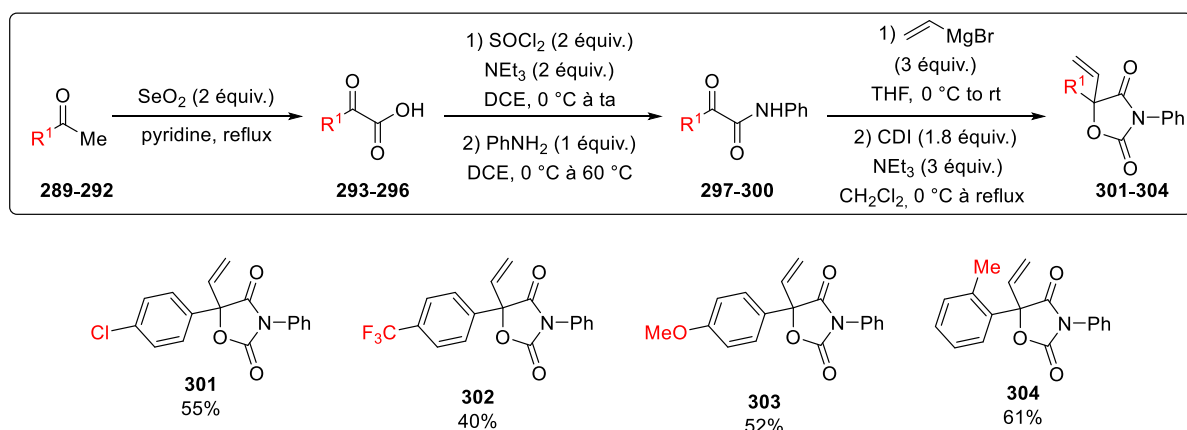


Schéma 134

Nous avons également été capable d'installer un alkyle en position allylique R¹ à partir de l'acide pyruvique **305** (R¹ = Me) mais un très faible rendement de 8% sur trois étapes a été obtenu. Un résultat similaire a été observé lors de la préparation du composé **310** à partir du trifluoropyruvate de méthyle **306** (Schéma 135).

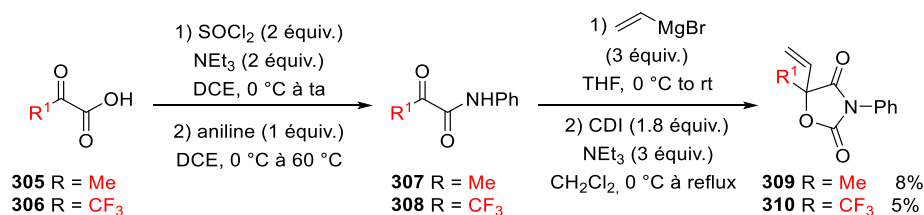


Schéma 135

La synthèse de la VOxD **311**, possédant un hydrogène allylique ($\text{R}^1 = \text{H}$), a été débutée à partir du *L*-tartarate de (+)-diméthyle **312**. Un clivage oxydant utilisant de l'acide *ortho*-périodique [Et_2O , ta] a fourni le glyoxylate de méthyle **313**, qui a directement été engagé dans l'étape suivante d'addition de bromure de vinylmagnésium [THF, -78 °C à ta]. Nous avons réussi à isoler l'alcool **314** mais un rendement de seulement 4% a été obtenu, ce qui s'explique probablement par l'hydratation très favorable du glyoxylate **313**. La suite de cette voie synthétique (formation de l'amide **315** puis cyclisation) n'a donc pas été explorée (Schéma 136).

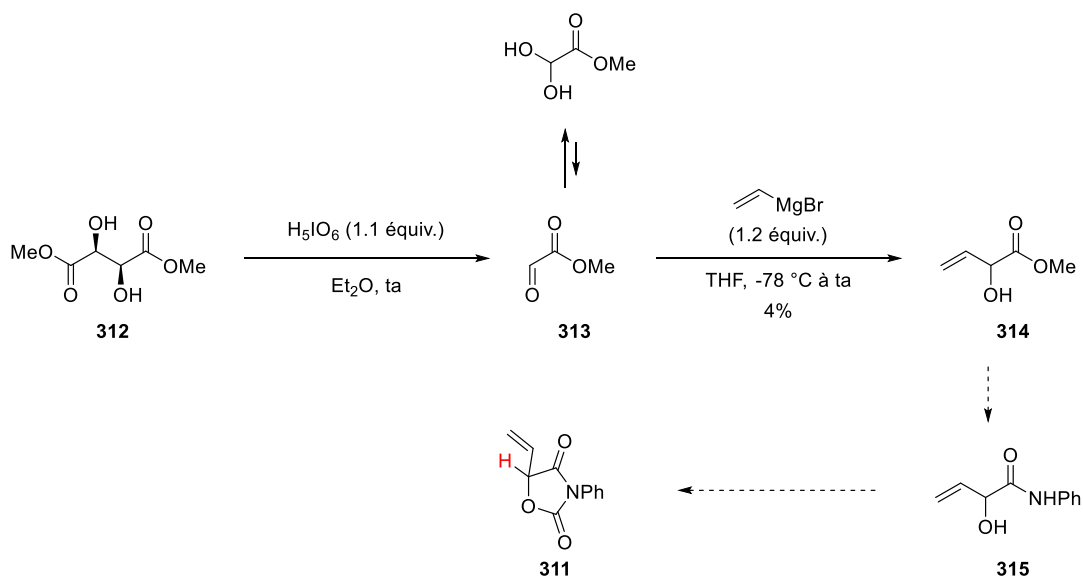


Schéma 136

Une autre voie d'accès a donc été étudiée, dont les trois premières étapes sont décrites dans la littérature.²⁰³ Une première étape de formation d'amide entre le chlorure d'acryloyle et l'aniline a fourni la *N*-phénylacrylamide **316** avec un bon rendement de 72%. Une métathèse croisée entre cet alcène appauvri et l'allyltriméthylsilane en présence du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs(II) a généré sélectivement l'alcène (*E*)-**317** (91%) qui a ensuite été traité dans des conditions de dihydroxylation. Le diol intermédiaire évolue alors, *via* une oléfination de Peterson en conditions acides, pour former l'alcool allylique **318** (83%). Ce dernier a été placé dans les conditions de cyclisation développées précédemment en présence de carbonyldiimidazole (1.8 équiv.) et de triéthylamine (3 équiv.) mais

²⁰³ Gratais, A. and Bouzbouz, S. *Synlett*, **2018**, 29, 230-234.

aucun signal correspondant au produit désiré **311** n'a été observé par spectroscopie ^1H RMN. De nombreux produits non-identifiés ont toutefois été formés et l'analyse du brut réactionnel a révélé la formation de la méthylène oxazolidinedione **319**, résultant probablement d'une isomérisation rapide de la VOxD **311** (Schéma 137).

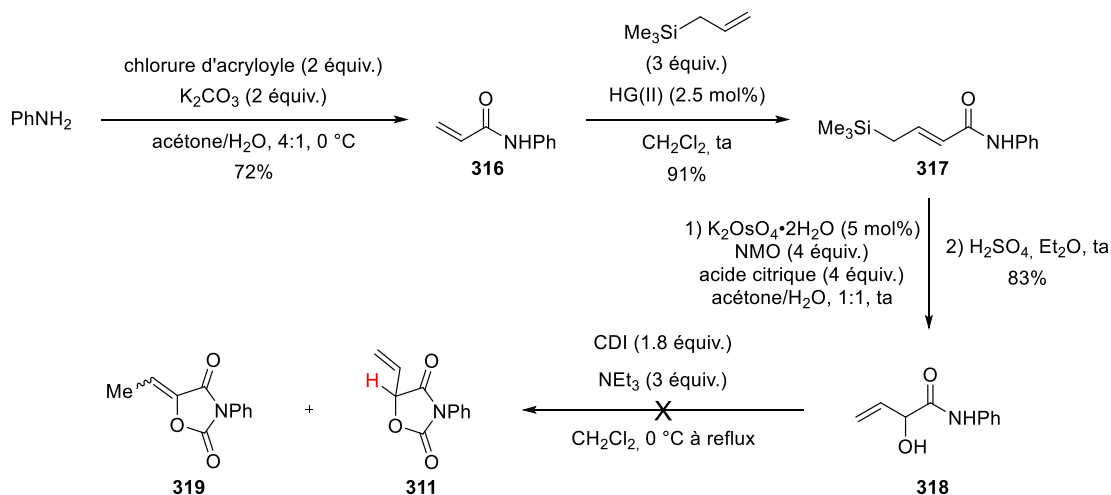


Schéma 137

Cependant, l'alcool allylique **318** a été transformé en *tert*-butoxycarbonate **320** (39%), qui pourrait lui aussi se comporter comme précurseur du même dipôle -1,3, après addition oxydante, décarboxylation et déprotonation du proton de l'amide (Schéma 138).

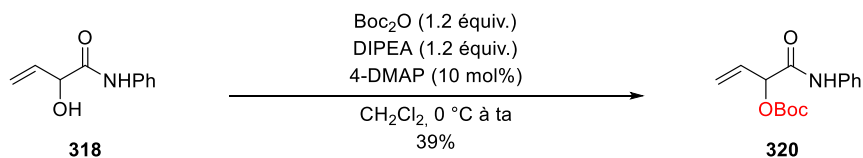


Schéma 138

Nous avons également souhaité installer une fonction ester à cette position R¹. Une addition de bromure de vinylmagnésium a été réalisée sur le cétomalonate de diéthyle **321** et l'alcool **322** a été obtenu avec un rendement faible de 19%. Des sous-produits non-identifiés, pouvant résulter d'addition sur les fonctions esters, ont été observés dans le brut réactionnel mais restent toutefois très minoritaires. L'étape de cyclisation en présence d'isocyanate de phényle forme le produit désiré **323** mais le carbamate **282a** n'a pas pu être séparé du produit d'intérêt par chromatographie sur gel de silice du fait de leur polarité très similaire (Schéma 139).

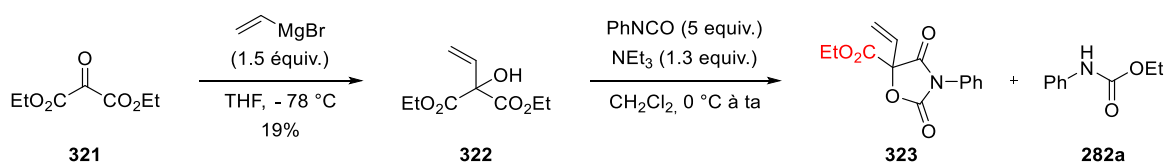


Schéma 139

Cette voie de synthèse s'est révélée très efficace pour préparer des VOxD possédant des substituants divers sur l'atome d'azote. Des anilines substituées en *ortho*, *mé*ta ou *para* par des groupements électroattracteurs et électrodonneurs ont alors été engagés dans cette synthèse en trois étapes pour former les VOxD **335-339**. Cette méthode ne se limite cependant pas aux dérivés aromatiques puisqu'à partir d'amines benzyliques les VOxD **340** (R = Bn) et **341** (R = PMB) ont été efficacement préparées. Des groupements alkyles ont également été installés à partir de la méthylamine (**342**, 64%), la cyclohexylamine (**343**, 21%) et la cyclopropylamine (**344**, 82%). La VOxD **345** portant un hydrogène sur l'azote a pu être préparée à partir de l'ammoniac, toutefois elle n'a pu être isolée qu'avec un faible rendement de 9% (Schéma 140).

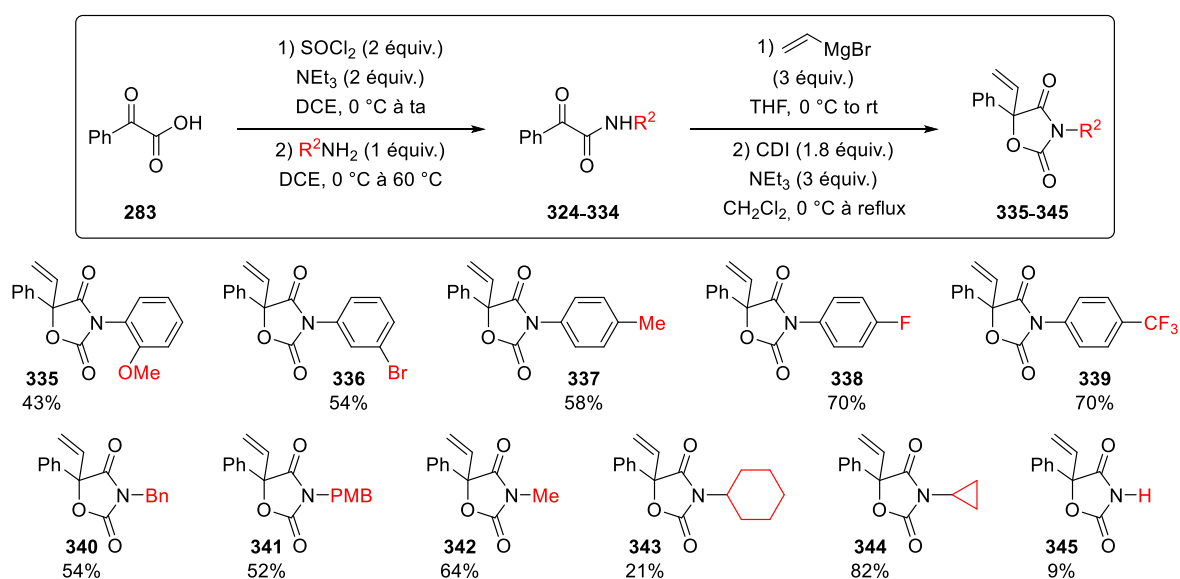


Schéma 140

Ce dernier composé cible **345** est important puisqu'il pourrait être le précurseur de nombreuses oxazolindin-2,4-diones qu'il n'est pas possible de préparer avec cette voie de synthèse (N-Ts, N-Ac). La VOxD **345** a été préparée plus efficacement par clivage oxydant du groupement *para*-méthoxybenzyle du composé **341**. Alors que l'action de la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone [CH₂Cl₂, ta] laisse le produit de départ intact, nous avons été heureux d'observer la formation de la VOxD attendue (90%) en utilisant du nitrate de cérium et d'ammonium [MeCN, H₂O, ta] (Schéma 141).

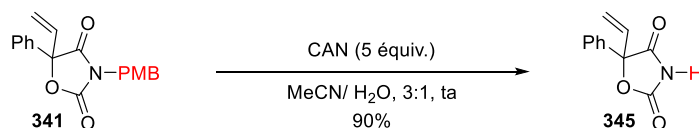


Schéma 141

Une fois la VOxD **345** préparée, l'installation de groupement acétyle, benzoyle ou carboxybenzyle a été tentée dans des conditions usuelles [NEt₃, 4-DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C à ta]. Dans tous les cas, les produits fonctionnalisés **346**, **347** ou **348**, respectivement, n'ont pas pu être isolés sous forme pure.

Les groupements carbonylés se sont révélés trop labiles dans des conditions faiblement acides (SiO_2) (Schéma 142).

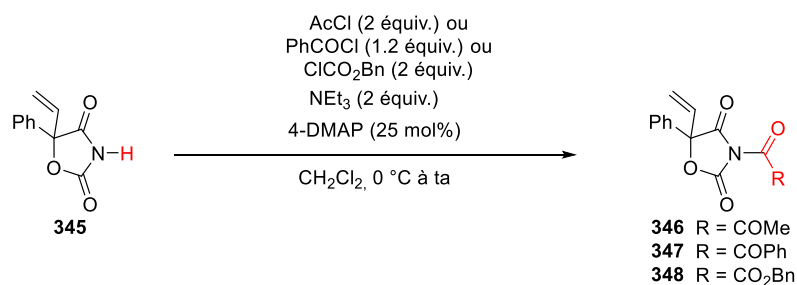


Schéma 142

Toutefois un groupement tosyle (**349**, 60%) a été installé à partir de **345** [TsCl, NEt₃, CH₂Cl₂] et aucun problème de stabilité n'a été détecté (Schéma 143, éq.1). Enfin, la VOxD **350** a été obtenue par une réaction de substitution nucléophile aromatique du 2,4-dinitro-fluorobenzène **351** (80%). Notons qu'il n'est pas possible de la préparer par l'autre voie de synthèse du fait de l'incompatibilité des réactifs de Grignard avec la fonction nitro (Schéma 143, éq.2).

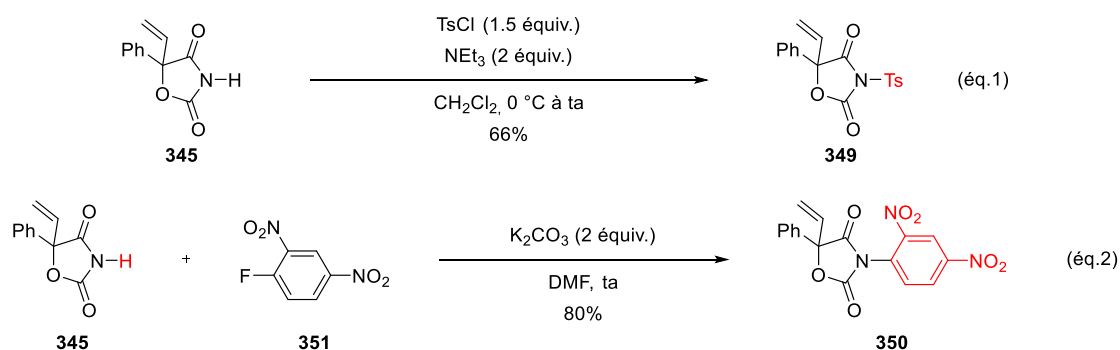


Schéma 143

3. Cycloadditions (3+2) de benzylidènemalononitriles

a. Préparation des produits de départ

La synthèse des alcènes activés électrophiles utilisés au cours de cette étude ne sera pas détaillée dans ce manuscrit par souci de concision. Sauf exceptions (composés commercialement disponibles notamment), ils ont tous été préparés par des réactions de type Knoevenagel (Schéma 144) et ne présentent pas un intérêt méthodologique particulier. Le lecteur pourra trouver les procédures détaillées et les références associées dans la partie expérimentale de ce manuscrit s'il le souhaite.

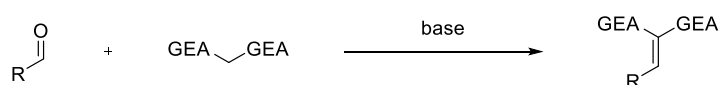
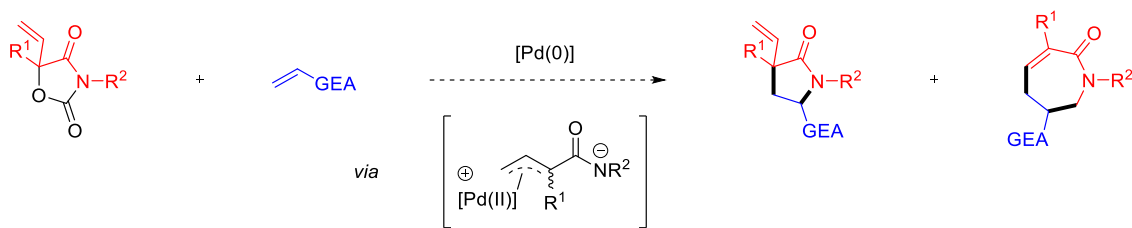


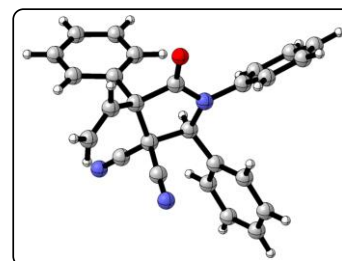
Schéma 144

Une fois la synthèse de ces précurseurs mise au point, les premiers essais catalytiques ont été réalisés en présence d'alcènes activés électrophiles en vue d'accéder à des γ -lactames ou à des ε -lactames *via* des cycloadditions (3+2) et (5+2), respectivement (Schéma 145).

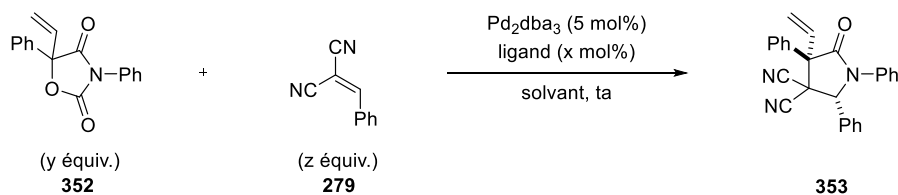


b. Étude préliminaire

Le benzylidènemalononitrile **352** et la VOxD **279** ont été choisis comme partenaires test pour commencer cette étude. En présence de tris(benzylidèneacétone)dipalladium(0) (5 mol%) et de triphénylphosphine (20 mol%) [CH_2Cl_2 , ta], nous avons été très heureux, d'observer la formation du γ -lactame **353** (33%) sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (rd = 64:36) (Tableau 16, entrée



1). Ce premier résultat nous a permis de confirmer la structure du diastéréomère majoritaire par analyse de diffraction des rayons X, qui possède deux groupements phényle en configuration relative *trans*. Un rapide criblage de conditions a été réalisé afin d'augmenter l'efficacité de la transformation et d'étudier l'influence de ces dernières sur le rapport diastéréoisomérique. Un criblage de ligands mono- et diphosphines a tout d'abord été accompli dans le dichlorométhane [ta]. Les rendements marqués d'un astérisque dans le tableau ci-dessous sont des rendements RMN. Aucune diastéréosélectivité n'a été obtenue avec l'utilisation de la dpep tandis que les ligands XantPhos et tricyclohexylphosphine n'ont pas fourni le cycloadduit attendu **353** (Tableau 16, entrées 2-4). La tri(2-furyl)phosphine s'est montrée être un ligand plus efficace (48%) sans toutefois permettre une augmentation importante du rapport diastéréoisomérique (Tableau 16, entrée 5). L'influence du solvant a par la suite été étudiée et le toluène ainsi que le tétrahydrofur entraînent une nette augmentation de la diastéréosélectivité de la transformation (Tableau 16, entrées 6 et 12). Enfin, l'oxazolidin-2,4-dione **279** a été mise en excès par rapport au benzylidènemalononitrile **353** afin de faciliter la purification sur colonne, sans que cela n'affecte la diastéréosélectivité (Tableau 16, entrée 13).



Entrée	Ligand (x mol%)	Solvant	y	z	Rdt	rd
1	PPh ₃ (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	1	1.5	33%	64:36
2	dppe (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	1	1.5	nd	50:50
3	XantPhos (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	1	1.5	0%	-
4	PCy ₃ (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	1	1.5	0%	-
5	P(o-furyl) ₃ (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	1	1.5	48%	65:35
6	P(o-furyl) ₃ (20 mol%)	toluène	1	1.5	59%*	83:17
7	P(o-furyl) ₃ (20 mol%)	MeCN	1	1.5	84%*	50:50
8	P(o-furyl) ₃ (20 mol%)	acétone	1	1.5	100%	65:35
9	P(o-furyl) ₃ (20 mol%)	DMSO	1	1.5	63%*	46:54
10	P(o-furyl) ₃ (20 mol%)	DMF	1	1.5	0%	-
11	P(o-furyl) ₃ (20 mol%)	1,4-dioxane	1	1.5	9%*	-
12	P(o-furyl) ₃ (20 mol%)	THF	1	1.5	92%*	83:17
13	P(o-furyl) ₃ (20 mol%)	THF	1.5	1	69%	88:12

Tableau 16

Notre objectif principal étant le développement d'une version asymétrique de cette transformation, nous n'avons pas poursuivi d'avantage cette étude préliminaire et entrepris un criblage de ligands chiraux dans le tétrahydrofurane à température ambiante.

c. Développement d'une version asymétrique

Dans un premier temps, la réactivité de différentes familles de diphosphine a été étudiée [10 mol%, THF, ta]. Malheureusement, les ligands (*S*)-BINAP **L68**, (*R*)-SEGPPOS **L69** ainsi que le ligand de Trost (*S,S*)-DACH-phényle **L1'** n'ont pas permis d'observer le cycloadduit attendu. L'utilisation du ligand *P,N* (*S*)-ⁱPr-PHOX **L39** conduit également à la récupération du produit de départ.

Des monophosphines (20 mol%) ont par la suite été criblées. Le ligand (*R*)-MOP **L70** a fourni le γ -lactame **353** avec une très faible conversion et un rapport diastéréoisomérique décevant de 52:48.

Nous avons été heureux d'observer qu'avec la phosphoramidite **L34**, dérivée du (*S*)-BINOL et de la diméthylamine, le γ -lactame **353** est formé (54%) avec un très bon rapport diastéréoisomérique de 87:13 mais une énantiosélectivité très faible (*re* = 51:49). Ce résultat toutefois encourageant nous a poussé à porter notre attention sur d'autres ligands de cette famille. L'utilisation d'une phosphoramidite plus encombrée (*S*)-**L5** portant un motif dibenzoazépine a inhibée toute réactivité. Lorsque le ligand (*S*)-**L71** dérivé de la morpholine a été testé, la cycloaddition (3+2) a fourni le γ -lactame **353** avec un très bon rendement (96%), une bonne diastéréosélectivité en faveur du diastéréoisomère majoritaire et un rapport énantiomérique encourageant de 77:23. Ce ratio a pu être augmenté à 93:7,

sans détérioration de l'efficacité et de la diastéréosélectivité, grâce à l'utilisation de la phosphoramidite (S)-**L8** dérivée de la diisopropylamine (Schéma 146).

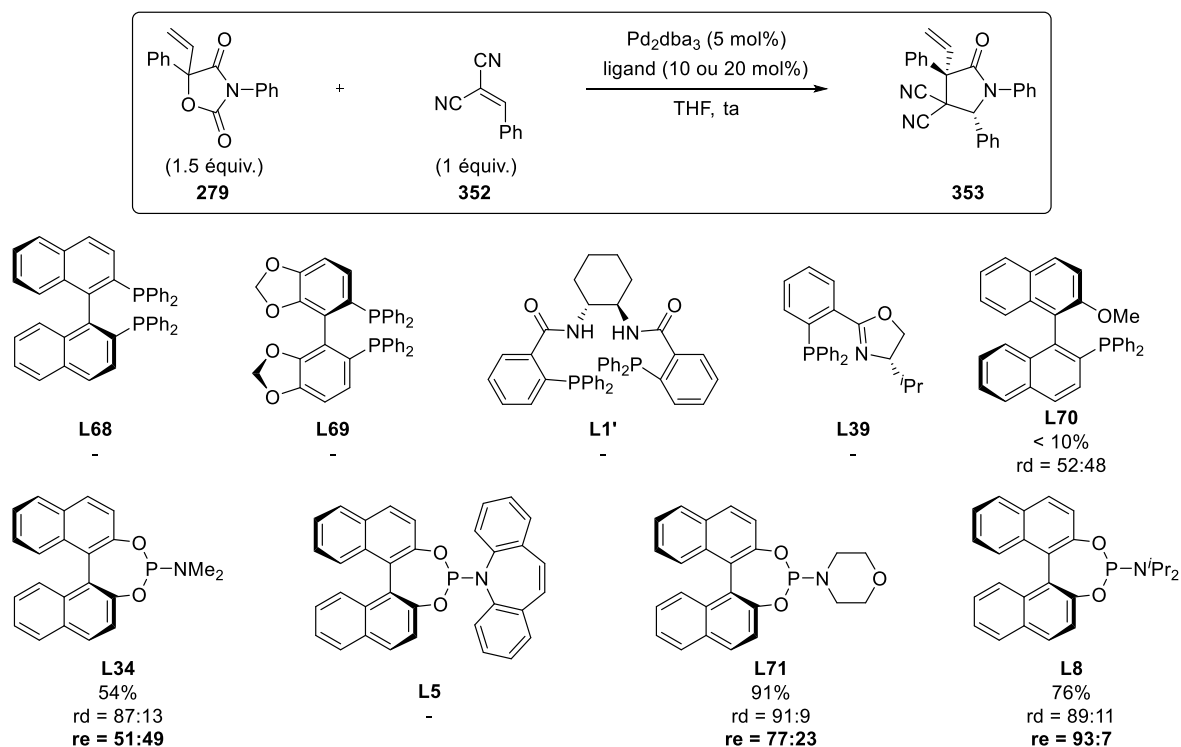
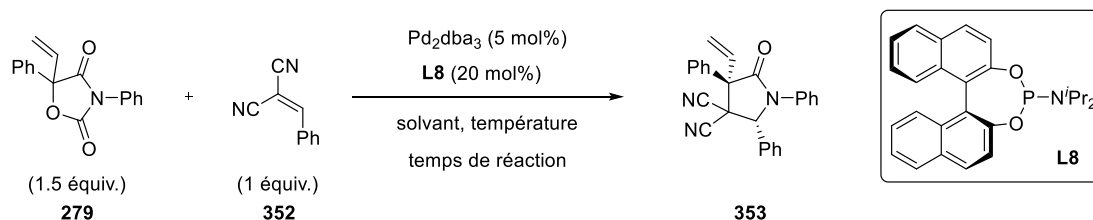


Schéma 146

Un bref criblage de solvants a été réalisé avec ce ligand prometteur. Le dichlorométhane s'est accompagné d'une baisse de sélectivité. Le toluène a permis l'obtention d'un rapport diastéréoisomérique de 90:10, d'un rapport énantiomérique de 93:7 et s'est également accompagné d'une augmentation du rendement (Tableau 17, entrée 3). À température ambiante, cette transformation s'est révélée paresseuse et les soucis de conversion ont été résolus en travaillant à plus haute température [60 °C], ce qui n'a pas eu d'influence notable ni sur la diastéréo- ni sur l'énantiosélectivité de la transformation (Tableau 17, entrées 4 et 5).



Entrée	Solvant	T (°C)	Rdt	rd	re	Temps
1	THF	ta	76%	89:11	93:7	24 h
2	CH ₂ Cl ₂	ta	75%	85:15	92:8	3 h
3	toluène	ta	87%	90:10	93:7	24 h
4	THF	60	72%	90:10	91:9	1 h
5	toluène	60	88%	88:12	93:7	1 h

Tableau 17

La mise au point des conditions expérimentales a été poursuivie avec l'essai de diverses phosphoramidites commerciales ou disponible au laboratoire [toluène, 60 °C]. Les ligands (*S,R*)-**L72** et (*R,R*)-**L73**, dérivés de la (*R*)-tétrahydroquinaldine, n'ont malheureusement pas permis d'induire une meilleure énantiosélectivité que celle obtenue auparavant. Un excellent rapport énantiomérique de 96:4, accompagné d'une très bonne diastéréosélectivité (rd = 90:10), a pu être obtenu avec le ligand de Feringa (*S,R,R*)-**L74**, présentant deux sources de chiralité, la première sur le précurseur (*S*)-BINOL et la seconde sur le précurseur bis[(*R*)-phényléthylamine]. Le ligand (*S,S,S*)-**L9** diastéréoisomère n'a quant à lui exhibé aucune réactivité. Lorsque l'un des deux motifs phényléthylamine est remplacé par un groupement méthyle [(*S,R*)-**L75**] ou benzyle [(*S,R*)-**L76**] moins encombrant, cela s'est accompagné d'une baisse de la diastéréo- et énantiosélectivité. À partir des meilleurs résultats, le squelette BINOL des phosphoramidites a été modifié et les ligands (*R,S,S*)-**L77** et (*R,R,R*)-**L78**, dérivés du (*R*)-SPINOL et (*S*)-SPINOL, respectivement, n'ont pas permis d'obtenir de meilleures inductions asymétriques (Schéma 147).

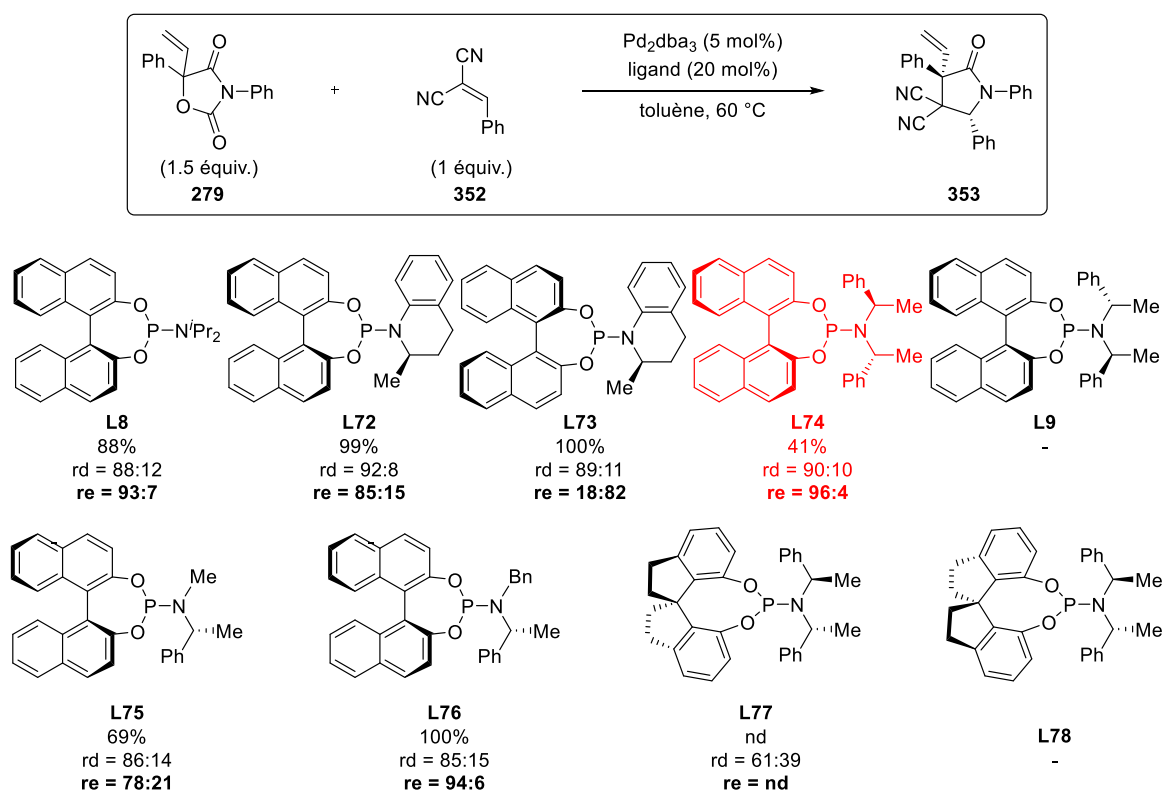
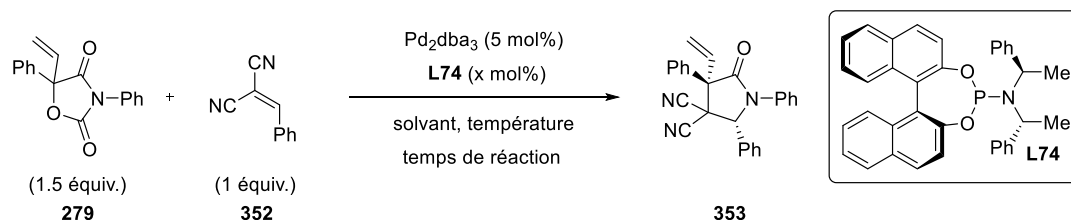


Schéma 147

Travailler dans le toluène a permis d'obtenir un excellent résultat au cours du criblage de solvant précédemment réalisé et nous avons donc choisi d'essayer un autre solvant aromatique, l'*ortho*-xylène [60 °C]. Dans ces conditions, le rapport énantiomérique a été porté à 98:2 avec un rendement perfectible de 68% (Tableau 18, entrées 1 et 2). Pour remédier à ces problèmes de réactivité, la quantité de ligand a été légèrement augmentée à 24% pour atteindre un excellent rendement de 95%

(Tableau 18, entrée 3). Toutefois cette augmentation du rendement s'est accompagnée d'une légère baisse d'induction énantiosélective ($re = 96:4$). Un chauffage à 70 °C a permis de retrouver un excellent rapport énantiomérique de 98:2 (Tableau 18, entrée 4). Notons que la quantité d'oxazolidin-2,4-dione **279** a également été abaissée à 1.2 équivalents mais dans ce cas des problèmes de conversion et de rendements ont été observés.



Entrée	x (mol%)	Solvant	T (°C)	Rdt	rd	re	Temps
1	20	toluène	60	41%	90:10	96:4	1 h
2	20	<i>o</i> -xylène	60	68%	87:13	98:2	30 min
3	24	<i>o</i> -xylène	60	95%	90:10	96:4	2 h
4	24	<i>o</i> -xylène	70	100%	90:10	98:2	30 min

Tableau 18

d. Étude du champ d'application

i. Cycloadditions racémiques

Afin de déterminer l'excès énantiomérique de ces cycloadduits par HPLC sur colonne chirale, il est nécessaire de disposer du mélange racémique. Ces derniers ont été préparés en utilisant la triphénylphosphine comme ligand [DCE, 70 °C] car ces conditions fournissent les γ -lactames **353** et **353'** avec un rapport diastéréoisomérique médiocre oscillant selon les exemples autour de 65:35, nous permettant ainsi de séparer sans ambiguïté les deux paires d'énantiomères formées par HPLC.

ii. Cycloadditions asymétriques

Pour commencer notre étude du champ d'application et ainsi voir la tolérance de cette nouvelle méthodologie permettant la préparation de γ -lactames énantiomériquement purs, nous avons tout d'abord souhaité modifier le groupement présent sur l'azote des oxazolidin-2,4-diones. En effet les effets électroniques de ce groupement sont très importants : un groupement électroattracteur favorisera l'étape de décarboxylation pour générer une charge négative plus stabilisée mais il diminuera également la nucléophilicité de cet intermédiaire. Au contraire un groupement électrodonneur rendra la décarboxylation plus difficile mais génèrera un anion plus dur et donc plus nucléophile.

La préparation du γ -lactame **353** (N-Ph) a été réalisée à 70 °C pour améliorer le rendement mais une réactivité correcte a été observée à température ambiante. Ce n'est pas le cas lorsque l'azote porte un groupement benzyle ou *para*-méthoxybenzyle moins électroattracteur [pK_a (BnNH_2) ≈ 9 et

pK_a (PhNH_2) ≈ 4] et il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel à 70 °C pour restaurer la réactivité. Les deux cycloadduits **354** (67%, R = Bn) et **355** (73% R = PMB) ont alors été isolés avec d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités.

Lorsque l'azote est substitué par un groupement alkyle l'étape de décarboxylation est encore moins favorisée. Toutefois le groupement cyclopropyle est une exception (pK_a ($\text{C}_3\text{H}_5\text{NH}_2$) ≈ 9). Il a cependant été nécessaire de travailler à 90 °C pour observer la formation du cycloadduit attendu **356** (R = C_3H_5). Une élévation de la température à 110 °C autorise la cycloaddition de la VOxD **342** (R = Me) et le γ -lactame **357** correspondant a été isolé (59%) avec des diastéréo- (rd = 89:11) et énantiosélectivité (er = 95:5) similaires. Le γ -lactame **358** (R = Cy, pK_a (CyNH_2) ≈ 11.6) n'a jamais été observé, même après un chauffage prolongé à 130 °C. Au vu des résultats précédents, cette observation pourrait être dû à une étape de décarboxylation demandant une énergie trop élevée mais pourrait aussi s'expliquer par la formation de l'intermédiaire cyclique **361**, en équilibre avec le zwitterion **360**. Lorsque R est un groupement trop donneur, la stabilité de cet intermédiaire pourrait alors défavoriser l'étape clé d'addition nucléophile sur le benzylidènemalononitrile **352**. La VOxD *N*-tosylée **359** n'a pas permis de fournir le produit attendu. En effet, à 70 °C, seuls les produits de départ ont été récupérés et à 110 °C seules des traces de cycloadduits ont été observées, toutefois le précurseur de dipôle -1,3 **349** a été totalement consommé, laissant penser que le dipôle -1,3 se forme aisément mais n'est pas assez nucléophile pour réaliser l'addition sur le partenaire électrophile (Schéma 148).

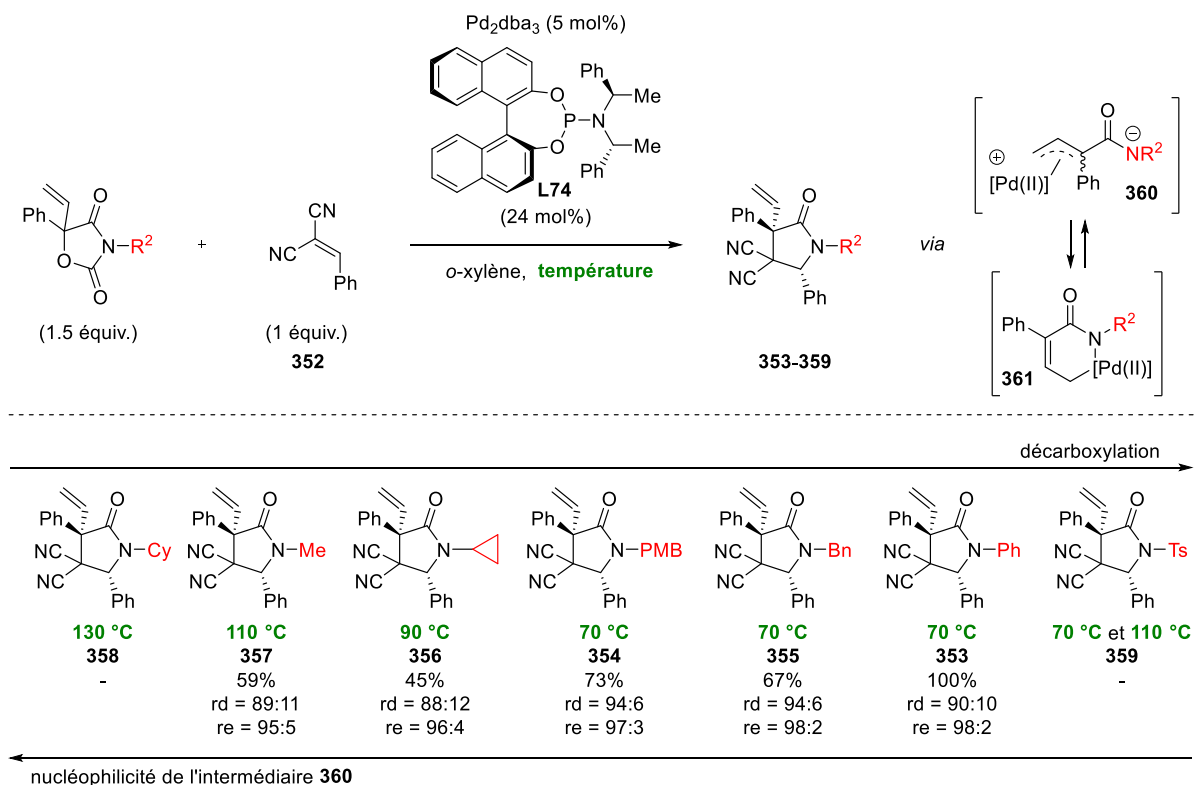
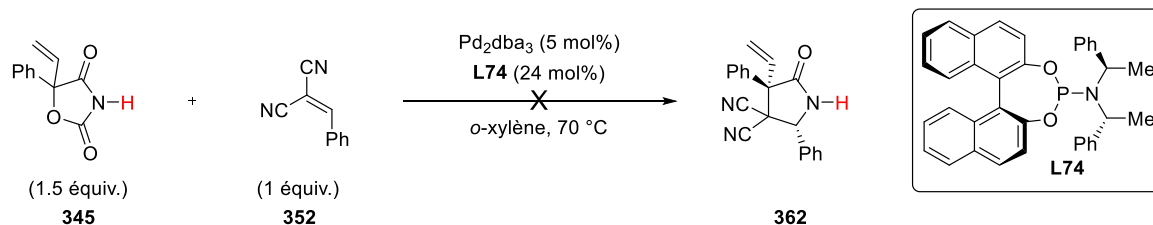


Schéma 148

Notons que la VOxD **345** (R = H) n'a pas mené au cycloadduit (3+2) attendu **362**. En effet, en plus des produits de départ obtenu très majoritairement dans le brut réactionnel, de nombreux sous-produits ont été formés, suggérant des problèmes de stabilité du précurseur sous une catalyse au palladium(0) (Schéma 149).



La réactivité des VOxD **335-338** décorées par des groupements R² issus de diverses anilines a ensuite été investiguée. Un *ortho*-méthoxyphényle est toléré mais la préparation du cycloadduit **363** s'est toutefois accompagnée d'un rendement moyen de 36% et d'une légère perte de diastéréosélectivité par comparaison à **353** (R² = Ph). Ceci pourrait être expliqué par l'encombrement stérique autour de l'azote qui pourrait gêner l'attaque nucléophile initiale sur le benzylidènemalononitrile **352**. Un brome a pu être installé à cette même position avec une excellente chimio-, diastéréo- et énantiosélectivité. Les γ -lactames **365** et **366**, portant respectivement un *para*-fluorophényle et un *para*-tolyle, ont pu être préparés efficacement et sélectivement grâce à nos conditions optimisées (Schéma 150).

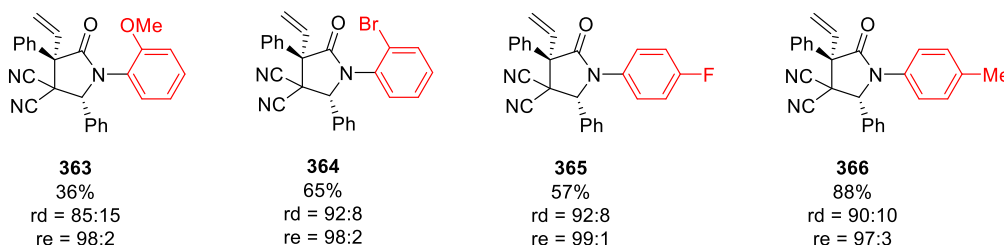
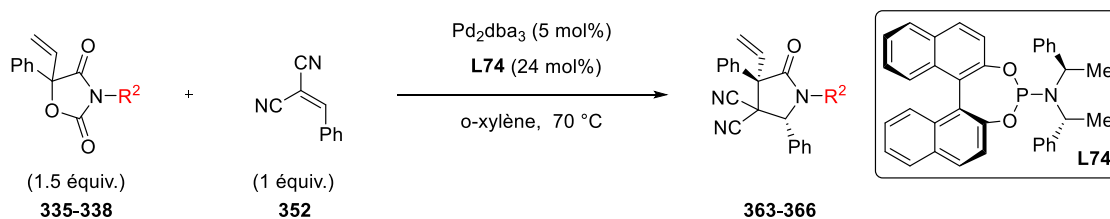


Schéma 150

La modification de la position R¹ a ensuite été étudiée à partir des VOxD **301-304** issues de divers cétoacides aromatiques. La formation du γ -lactame **367** portant un encombrant *ortho*-tolyle s'est accompagnée d'une baisse de la diastéréosélectivité (rd = 80:20), sans toutefois de perte importante d'énantiosélectivité puisqu'un rapport énantiomérique de 97:3 a été obtenu. Lorsque l'aryle est

substitué en position *para*, l'encombrement stérique apporté par le substituant est moindre et de bonnes diastéréosélectivités et énantiosélectivités ont été obtenues au cours des formations de **368** ($R^1 = p\text{-OMeC}_6\text{H}_4$), **369** ($R^1 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$) et **370** ($R^1 = p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) (Schéma 151).

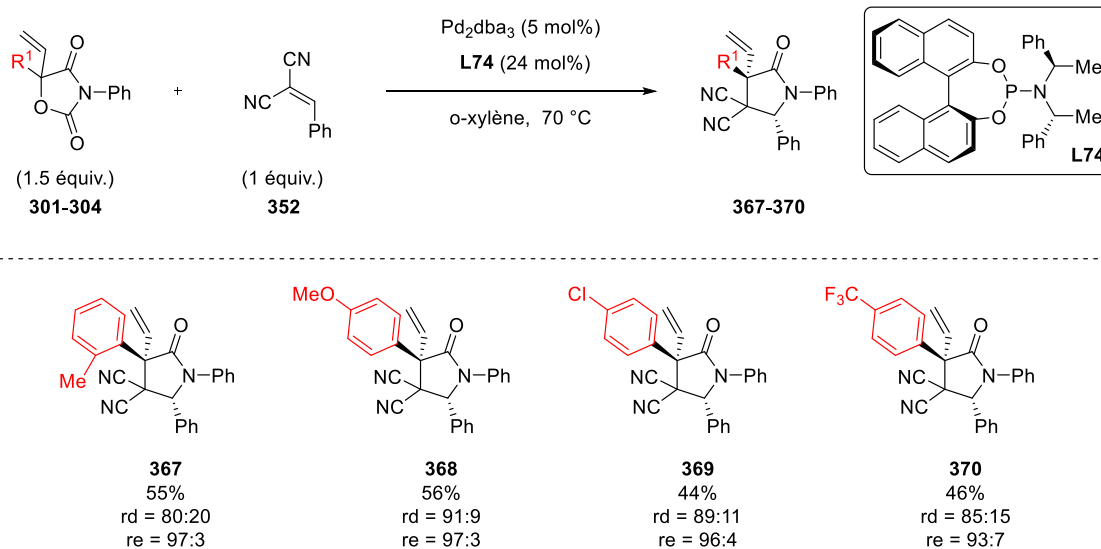


Schéma 151

Enfin nous avons souhaité savoir si d'autres groupements que des aryles étaient tolérés à cette position R^1 . L'oxazolidin-2,4-dione **309** ($R^1 = \text{CF}_3$) portant un trifluorométhyle à cette position n'a malheureusement pas conduit au cycle à cinq chaînons attendu **371** et nous avons constaté la disparition du précurseur de dipôle -1,3 sans toutefois observer l'apparition d'un cycloadduit ni d'autres produits. La même observation a été faite en traitant la VOxD **310** ($R = \text{Me}$) dans les mêmes conditions réactionnelles (Schéma 152).

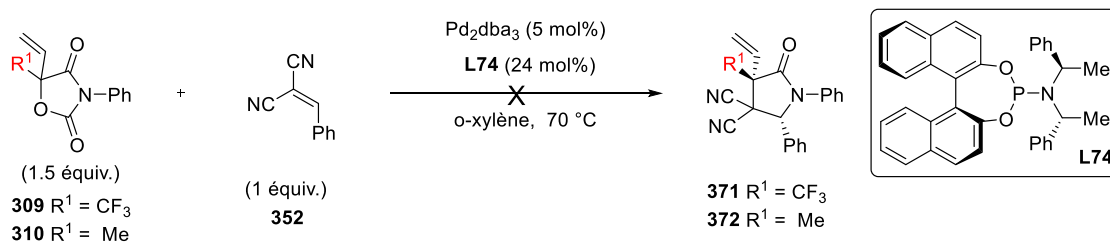
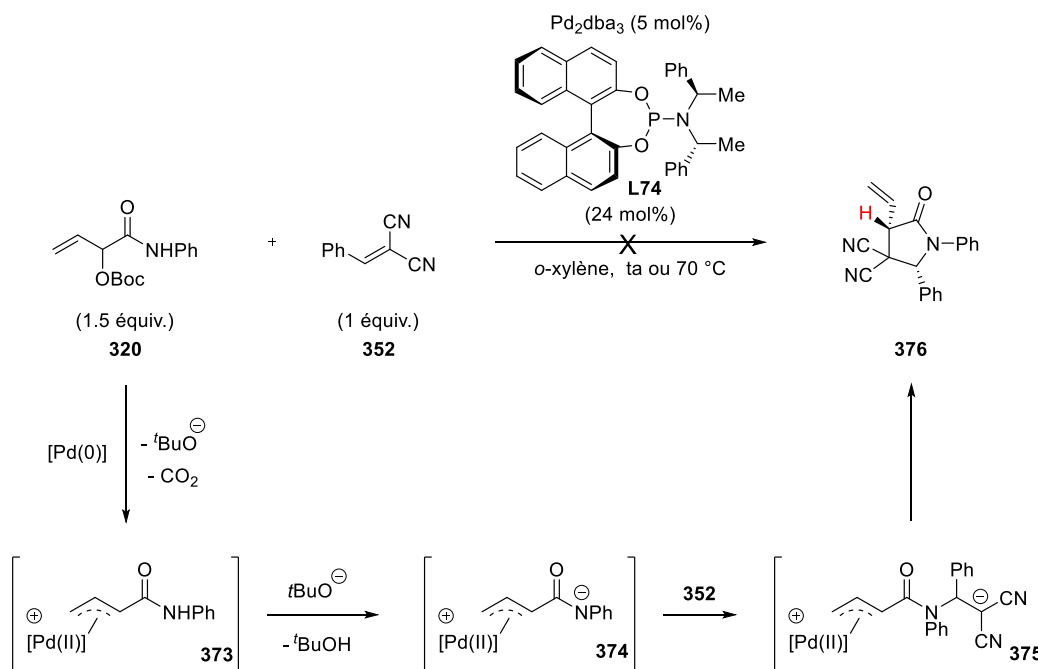


Schéma 152

Un hydrogène a également voulu être installé à cette position R^1 , malheureusement la VOxD correspondante n'a pas pu être préparée, comme nous avons pu le voir précédemment. Le composé linéaire **320**, pouvant être un précurseur du zwitterion **374** *via* une séquence addition oxydante/décarboxylation/déprotonation, a donc été traité dans les conditions optimisées. Cependant, seul un mélange complexe a été obtenu, quelle que soit la température de travail [70 °C ou ta]. Une consommation totale du précurseur **320** de dipôle -1,3 a toutefois été observée dans les

deux cas. Il est possible que le *tert*-butanolate ne soit pas suffisamment basique pour déprotoner l'amide (Schéma 153).



L'étude du champ d'application a été poursuivie en s'intéressant au partenaire électrophile. Différents benzylidènemalononitriles **377-385** ont été traités dans les conditions optimisées [(*S,R,R*)-**L74**, *o*-xylène, 70 °C]. Un groupement électrodonneur méthoxy a pu être installé aux positions *ortho*, *mé*ta et *para* d'un aryle formant ainsi les cycloadduits **386**, **387** et **388**. La substitution en *ortho* a conduit au meilleur rapport diastéréoisomérique (rd = 93:7) mais également à un rapport énantiomérique légèrement inférieur de 96:4. La substitution en position *para* a quant à elle permis d'accéder à la meilleure induction énantiosélective, avec un rapport énantiomérique de 98:2. L'installation d'un groupement électroattracteur *mé*ta-cyano a fait chuter drastiquement la diastéréosélectivité de la transformation et le cycloadduit **389** a été obtenu sous la forme d'un mélange 77:23 de diastéréoisomères. Des groupements électroattracteurs en position *para* sont cependant bien tolérés et les benzylidènemalononitriles **381** ($R^3 = p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) et **382** ($R^3 = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$) ont efficacement généré les cycloadduits correspondants **390** et **391**, respectivement, sans altération de la diastéreo- et énantiosélectivité. Un très encombrant 1-naphtyle a permis d'atteindre l'excellent excès énantiomérique de 98%. L'installation d'un hétéroaromatique est également tolérée par notre méthode et le γ -lactame **383** optiquement enrichi (re = 97:3) portant un 2-furyle a été synthétisé avec le très bon rendement de 81%. Nous sommes également parvenus à former le cycloadduit **394** ($R^3 = \text{ferrocényle}$) efficacement, sans altération de la sélectivité (Schéma 154).

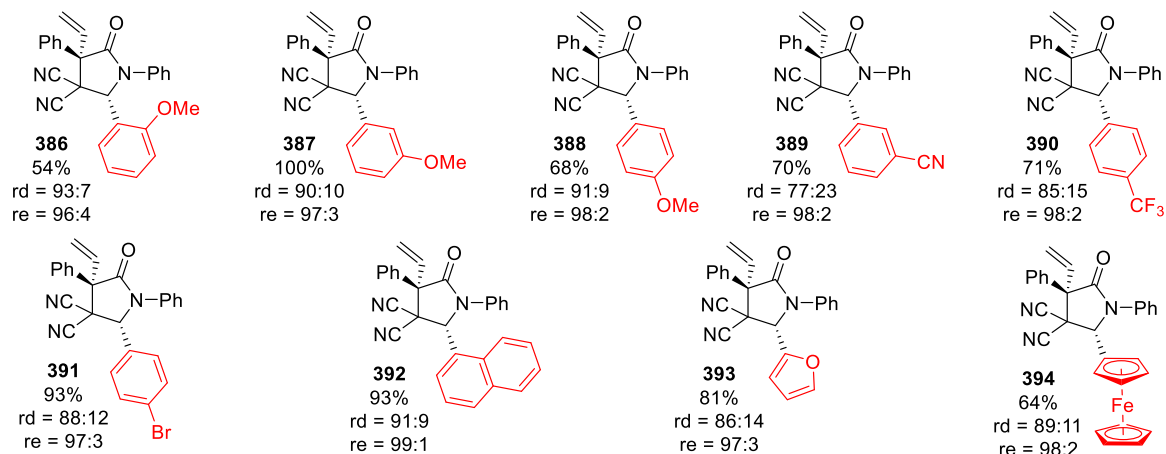
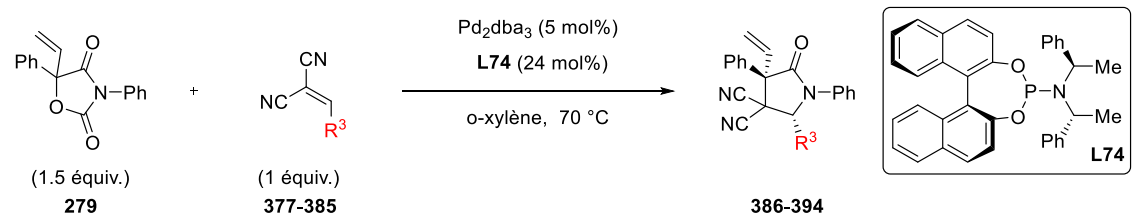
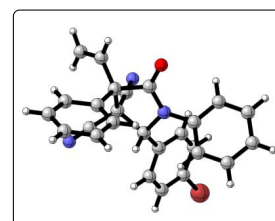


Schéma 154

La configuration absolue de ces cycloadduits a été déterminée par une analyse par diffraction des rayons du cycloadduit **391**, portant un *para*-bromophényle en position R^3 . Les γ -lactames obtenus possèdent une configuration (*R*) sur les deux centres asymétriques.



Les alcènes activés **395** et **396**, dérivés du cinnamaldéhyde et de l'hexanal, respectivement, se sont comportés comme de bons précurseurs des cycloadduits racémiques [PPh_3 , DCE, 70 °C]. Toutefois, en présence de la phosphoramidite (*S,R,R*)-**L74**, un mélange complexe, dans lequel se trouve une faible proportion des γ -lactames **397** et **398**, a été obtenu dans les deux cas (Schéma 155, éq. 1 et 2).

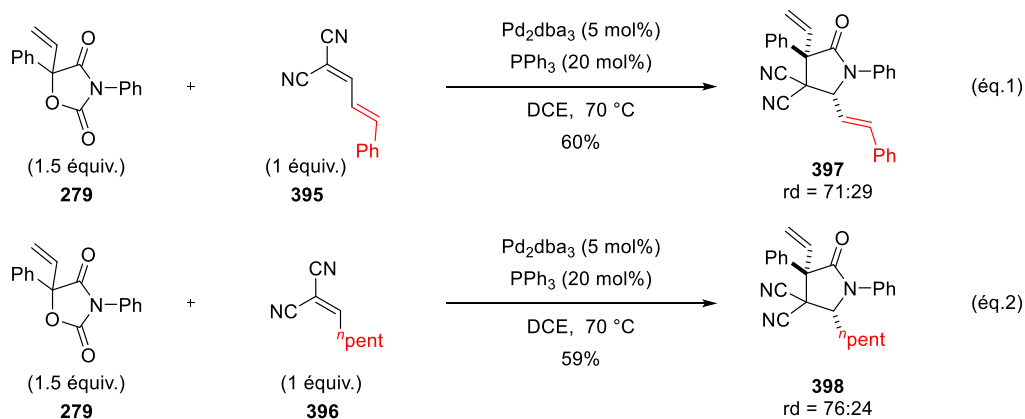
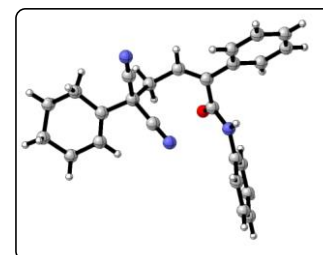


Schéma 155

Nous avons ensuite voulu voir si notre méthodologie pouvait tolérer des alcènes activés β,β -disubstitués dérivés du malononitrile et de cétones. L'oléfine **399**, obtenue à partir de la cyclohexanone, n'a pas conduit au γ -lactame racémique attendu [PPh₃, DCE, 70 °C]. En effet, à l'issue de cette transformation seul l'amide α,β -insaturé **400** a été obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères, avec une légère sélectivité en faveur de l'alcène (*E*). Le dipolarophile **399**, contrairement à ceux présentés précédemment, possède un proton acide en position α de l'alcène pouvant être déprotoné par l'intermédiaire zwitterionique **401**, menant ainsi à l'intermédiaire **402** et à l'anion **403**, stabilisé par les deux groupements cyano. Ce dernier, après une attaque nucléophile sur le carbone terminal du π -allylpalladium(II), forme le composé linéaire **400**. Nous avons pu confirmer cette structure par analyse de diffraction des rayons X (Schéma 156, éq.1). Lorsque l'alcène dérivé de la 4-heptanone **404** a été engagé en cycloaddition dans ces mêmes conditions, l'adduit **405** a été obtenu sous la forme d'un mélange d'isomère 58:42, avec toutefois une faible conversion. Notons que seuls deux isomères ont été observés dans le brut réactionnel, sur les quatre ici possibles. Nous pensons qu'il s'agit des alcènes (*E*) et (*Z*) obtenus à l'issue de l'addition nucléophile sur le π -allylpalladium(II) et que l'étape de déprotonation du proton en α conduit uniquement à l'alcène (*Z*) à cause de la contrainte allylique liée à la formation de l'alcène (*E*) défavorable (Schéma 156, éq.2).



Cette réactivité des ylidènemalononitriles β,β -disubstitués a été observée et exploitée par Greening en présence de *tert*-butyle carbonate allylique [catalyse au palladium(0)].²⁰⁴

²⁰⁴ Lahtigui, O.; Emmetiere, F.; Zhang, W.; Jirmo, L.; Toledo-Roy, S.; Hershberger, J. C.; Macho, J. M. and Greening, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15792-15796. (b) Vertesaljai, P.; Navaratne, P. V. and Greening, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 317-320. (c) Fereyduni, E.; Sanders, J. N.; Gonzalez, G.; Houk, K. N. and Greening, A. J. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8760-8761.

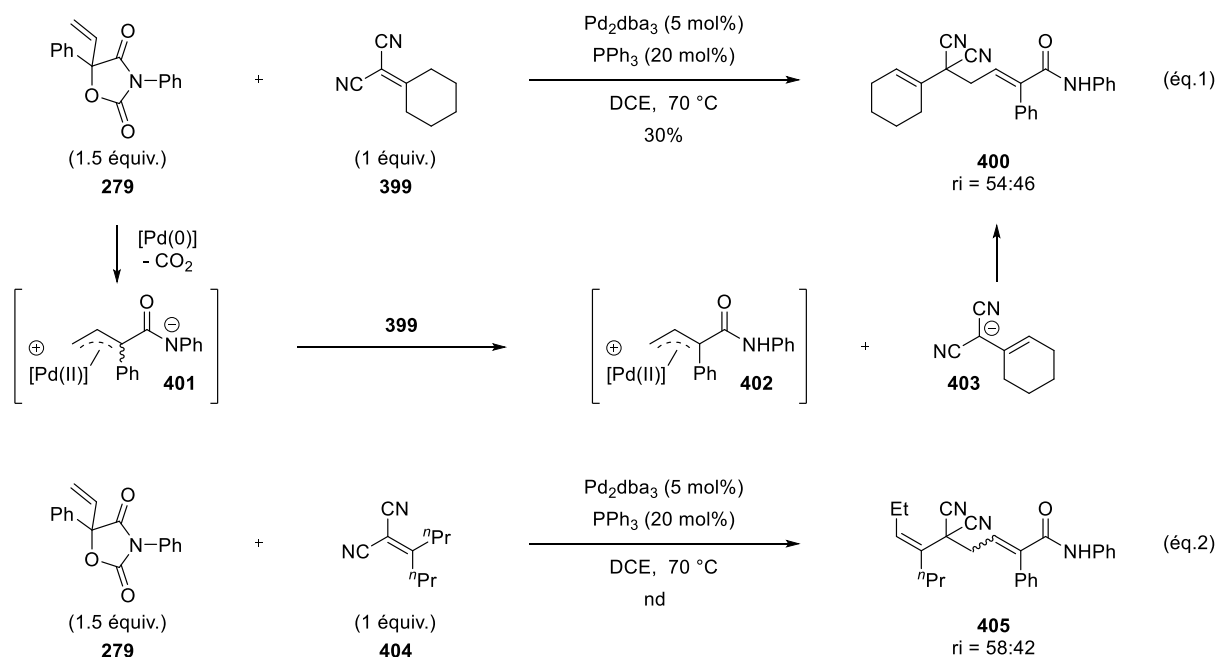


Schéma 156

Au vu des très bons résultats obtenus précédemment impliquant des benzylidènemalonitriles dérivés d'aldéhydes aromatiques, il aurait été pertinent d'interroger la réactivité d'alcènes activés dérivés de la benzophénone ou de l'acétophénone, mais nous n'avons pas réussi à préparer ces produits de départ.

e. Fonctionnalisation

Une fois l'étude du champ d'application terminée nous avons étudié les différentes modifications structurales qu'il est possible de réaliser sur ces γ -lactames afin d'étendre leur intérêt synthétique. Le premier objectif de cette fonctionnalisation a été de préparer le γ -lactame **362**, portant un hydrogène sur l'azote, puisque comme nous l'avons vu nos conditions optimisées de cycloaddition ne permettent pas d'y accéder à partir de la VOxD **345** correspondante. Le groupement *para*-méthoxybenzyle du γ -lactame **355** a été facilement clivé en présence de nitrate de cérium et d'ammonium [MeCN/H₂O, ta] pour conduire au cycle à cinq chaînons **362** (90%) avec une conservation de l'information chirale (Schéma 157).

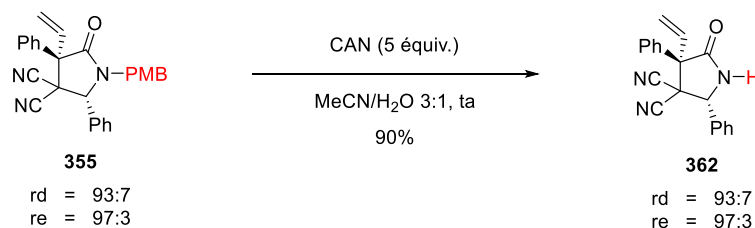


Schéma 157

Une fois ce composé **362** préparé, il est possible d'installer des groupements sur l'azote qu'il ne serait pas possible d'obtenir par cycloaddition. Nous avons tout d'abord souhaité installer un allyle. Les premières conditions mises en place, impliquant un léger excès de bromure d'allyle (1.1 équiv.) et d'hydrure de sodium (1.1 équiv.) [THF, 0 °C à ta], ont permis l'installation efficace de ce groupement sur l'azote nucléophile avec un rendement de 76%. Toutefois une détérioration du rapport diastéréoisomérique a été observée et un rapport diastéréoisomérique de 67:33 a été obtenu alors que nous partions d'un mélange 93:7, sans toutefois qu'il y ait une perte d'énantiosélectivité sur le diastéréoisomère majoritaire. Ce résultat laisse supposer qu'une isomérisation est possible en présence d'une base (Schéma 158). Nous avons essayé de mettre l'hydrure de sodium (1 équiv.) et le bromure d'allyle (1 équiv.) en défaut par rapport au γ -lactame **362** (1.2 équiv.) mais l'isomérisation s'est tout de même produite et le rapport diastéréoisomérique a également diminué drastiquement. L'utilisation d'une base moins forte a été testée avec le carbonate de potassium, malheureusement elle n'a pas permis de résoudre ces problèmes d'isomérisation.

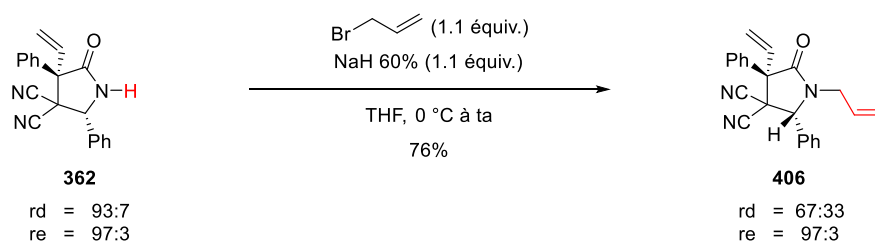


Schéma 158

Nous avons tourné notre attention vers l'installation d'autres groupements fonctionnels sur l'azote. L'installation d'un groupement tosyle s'est avérée plus difficile que sur l'oxazolidin-2,4-dione **345**, ce qui pourrait s'expliquer par l'acidité moindre du proton sur l'azote du γ -lactame **362**. L'utilisation de conditions usuelles [TsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C à ta] n'a mené qu'à l'obtention d'un mélange complexe (Schéma 159, éq.1). En présence d'anhydride acétique [4-DMAP, MeCN, ta], le γ -lactame **408** a pu être isolé efficacement (96%). Aucun problème d'isomérisation n'a été ici détecté et nous avons pu conserver une excellente diastéréo- et énantiosélectivité (Schéma 159, éq.2).

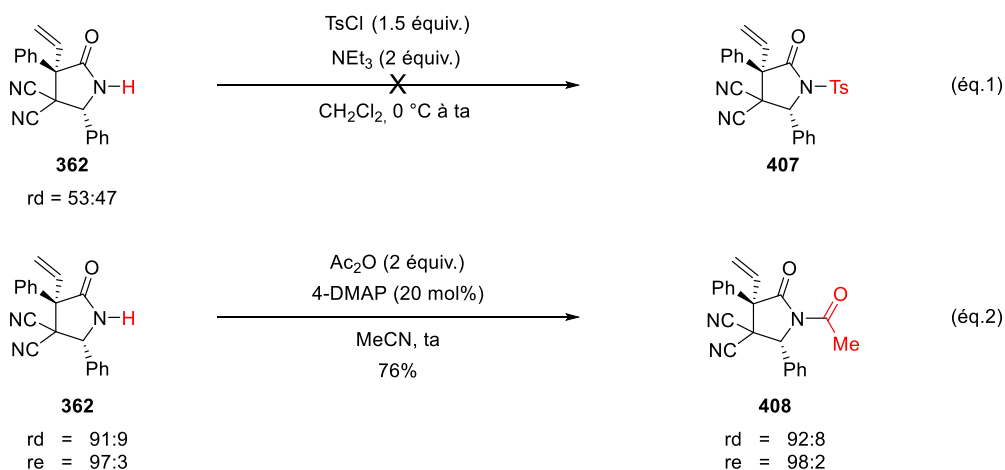


Schéma 159

Nous avons par la suite essayé d'impliquer le groupement vinylique du composé **353** dans diverses transformations. Une hydrogénation [Pd/C, H₂, MeOH, ta] a été réalisée sur le composé racémique et le cycle à cinq chaînons **409** a pu être observé mais seulement à l'état de traces, malgré une consommation totale du produit de départ. En effet, une grande quantité d'impuretés aromatiques a été observé dans le brut réactionnel (Schéma 160).

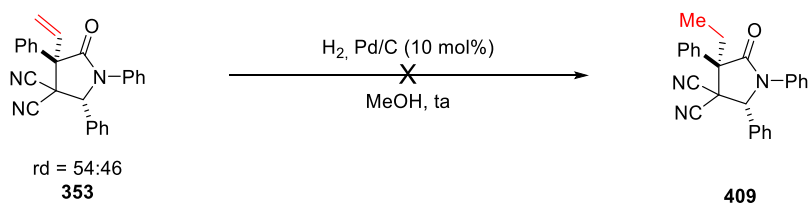


Schéma 160

Pour poursuivre cette fonctionnalisation sur le groupement vinylique de **353** nous avons souhaité réaliser une hydroboration en utilisant du 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (2 équiv.) pour la préparation de l'alcool primaire **410**. Malheureusement seul un mélange complexe a été obtenu à l'issue de cette transformation (Schéma 161, éq.1). Toutefois, l'aldéhyde **411** a pu être préparé efficacement par une réaction d'ozonolyse réductrice et un excellent rendement de 82% a été obtenu. Cette transformation s'est accompagnée d'une conservation de l'information chirale puisqu'un excellent rapport énantiomérique de 98:2 a été obtenu (Schéma 161, éq.2). L'aldéhyde **411** est un composé intéressant pouvant subir de nombreuses modifications synthétiques, comme des réactions d'oléfination, pouvant permettre d'étendre la diversité structurale de nos γ -lactames optiquement purs.

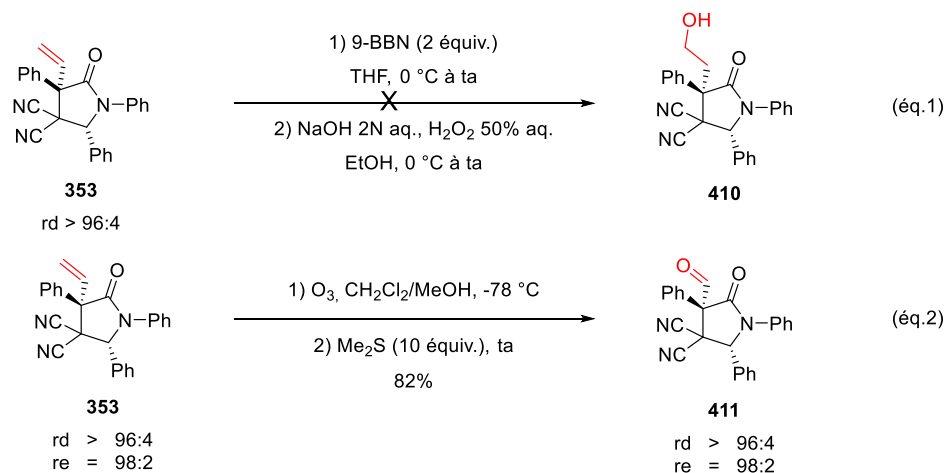


Schéma 161

4. Extension à d'autres alcènes activés

a. Cycloadditions (3+2) d'alcènes possédant deux groupements attracteurs

Face à ces résultats très encourageants avec le benzylidènemalononitrile **352** nous avons voulu poursuivre l'étude de cette nouvelle cycloaddition en présence d'autres alcènes activés. Dans les conditions usuelles, aucune réactivité n'a été observée en présence de l'alcène **412** activé par deux groupements ester de méthyle et un chauffage à 110 °C n'a pas permis de résoudre ce problème. Cette observation découle probablement du caractère électroattracteur moindre des esters n'autorisant pas l'addition de Michael de l'intermédiaire π -allylpalladium(II) nucléophile. L'alcène **413** portant un ester méthylique et un groupement nitro, plus électroattracteur, a donc été préparé. Les conditions racémiques ont conduit à un mélange complexe, ce dipolarophile n'a donc pas été engagé dans nos conditions asymétriques. Le 2-benzylidène-1,3-diphénylpropane-1,3-dione **414** et le benzylidènebis(phénylsulfone) **415** possédants des groupements électroattracteurs cétone et sulfone, plus électroattracteurs que les esters -mais moins que les cyano-, ne se sont pas révélés réactifs dans les conditions de cycloaddition énantiosélectives (Schéma 162).

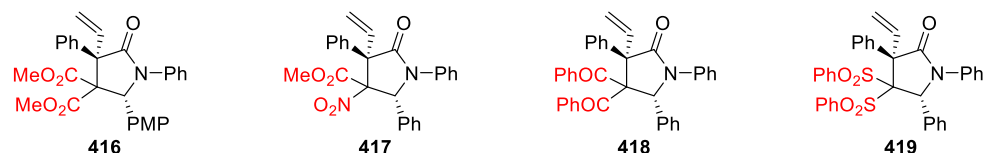
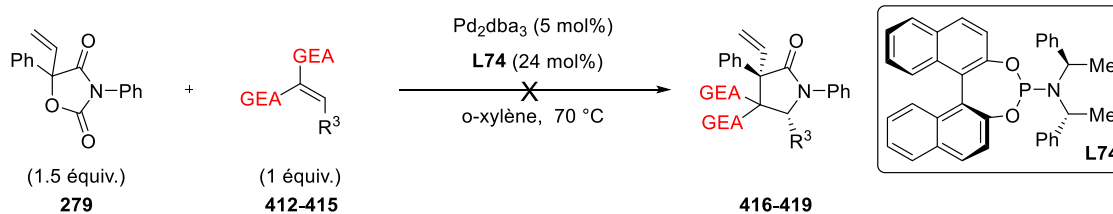


Schéma 162

L'alcène α,α -disubstitué par deux esters **420** a également été traité dans nos conditions optimisées, avec une modification de la température de réaction. En effet, nous avons choisi de travailler à température ambiante car nous craignons d'avoir des problèmes de polymérisation avec le 2-méthylènemalonate diméthyle **420** à plus haute température. Malheureusement, aucune formation de cycloadduit n'a pu être observée, malgré le fait que le dipolarophile ait été consommé intégralement (Schéma 163).

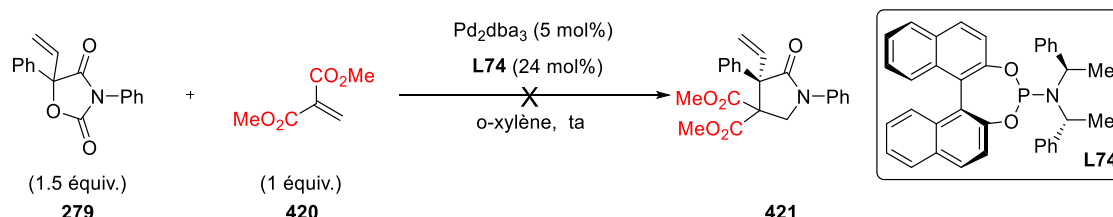
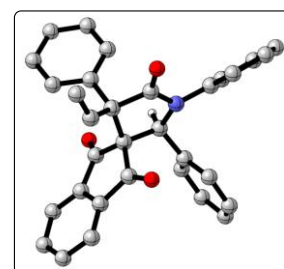


Schéma 163

La réactivité d'alcènes activés cycliques, plus électrophiles que leurs homologues linéaires, a également été interrogée dans le but d'accéder à des cycloadduits spirocycliques. Ainsi, une cycloaddition (3+2) a été observée entre le dérivé de l'acide barbiturique **422** et la VOxD **279**. Toutefois, le spirocycle **423** a été obtenu sous la forme d'un mélange 60:40 de diastéréoisomères et un très rapide criblage de phosphoramidites n'a malheureusement pas permis d'augmenter ce ratio (Schéma 164, éq.1).

La cycloaddition de l'alcène **424** dérivé de l'indane-1,3-dione s'est révélée beaucoup plus prometteuse. Dans nos conditions optimisées, le cycloadduit spirocyclique **425** a été isolé avec un excellent rendement de 93%, un bon rapport diastéréoisomérique de 88:12 et un excellent rapport énantiomérique de 98:2 (Schéma 164, éq.2). La structure et la configuration relative du diastéréoisomère majoritaire de ce nouveau cycle à cinq



chaînes spirocyclique ont été déterminées grâce à une analyse par diffraction des rayons X. La configuration des deux centres formés reste à déterminer.

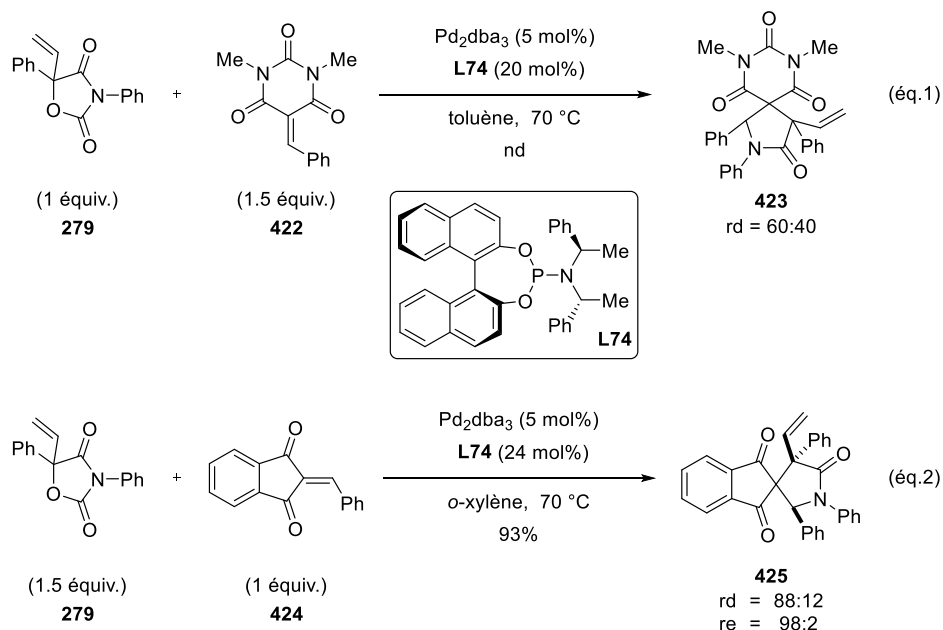


Schéma 164

Suite à ce résultat intéressant, nous avons réalisé une rapide étude du champ d'application impliquant des alcènes dérivés d'indane-1,3-dione portant des aromatiques diversement substitués. Dans ces mêmes conditions réactionnelles, les dipolarophiles possédant un aryle substitué en position *para* par un méthoxy (**426**) électrodonneur et un trifluorométhyle (**427**) électroattracteur ont été convertis en spirocycloadduits **432** et **433**, respectivement, avec une excellente diastéréo- et énantiosélectivité. Cette méthodologie ne semble pas être limitée par la gêne stérique, puisque le γ -lactame **434** portant un groupement encombrant 1-naphtyle a été préparé (67%) avec une excellente énantiosélectivité (re = 98:2). Les atomes d'halogène sont également bien tolérés et les composés **435** (Ar = *o*-BrC₆H₄), **436** (Ar = *p*-BrC₆H₄), **437** (Ar = *p*-ClC₆H₄) ont tous été isolés avec l'obtention d'excellents résultats (Schéma 165).

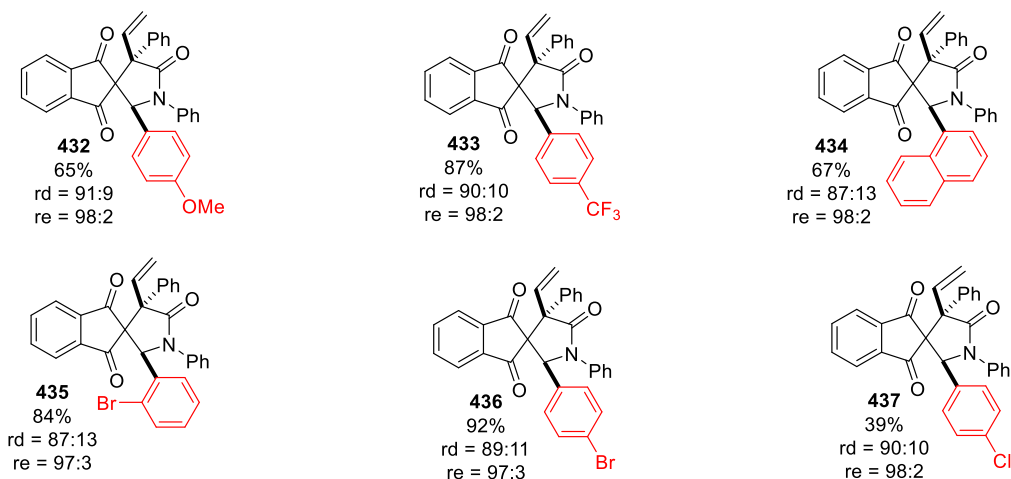
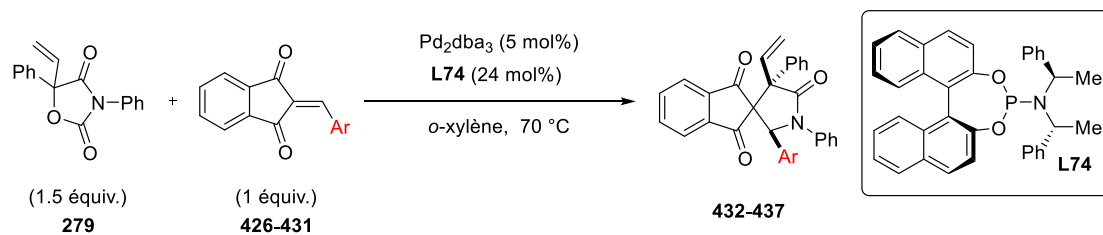


Schéma 165

b. Cycloadditions d'alcènes substitués par un unique groupement attracteur

Nous avons également porté notre attention sur des alcènes substitués par un unique groupement attracteur. La cycloaddition attrayante de ces électrophiles s'accompagnerait de la création de trois centres asymétriques contigus. Le cinnamonitrile **438**, disponible commercialement, a été mis en présence de l'oxazolidin-2,4-dione vinylique **279** dans nos conditions optimisées racémiques. Malheureusement aucune réactivité n'a pu être observée (Schéma 166, éq.1). Nous avons consacré un peu plus de temps à l'étude du β -nitrostyrène **440**. Des criblages de ligands [PPh₃, dppe, XantPhos, PCy₃, P(o-furyl)₃] et de solvants [CH₂Cl₂ (ta à 40 °C), DCE (80 °C), toluène (ta à 50 °C)] ont été réalisés mais des mélanges complexes ont été obtenus dans tous les cas (Schéma 166, éq.2).

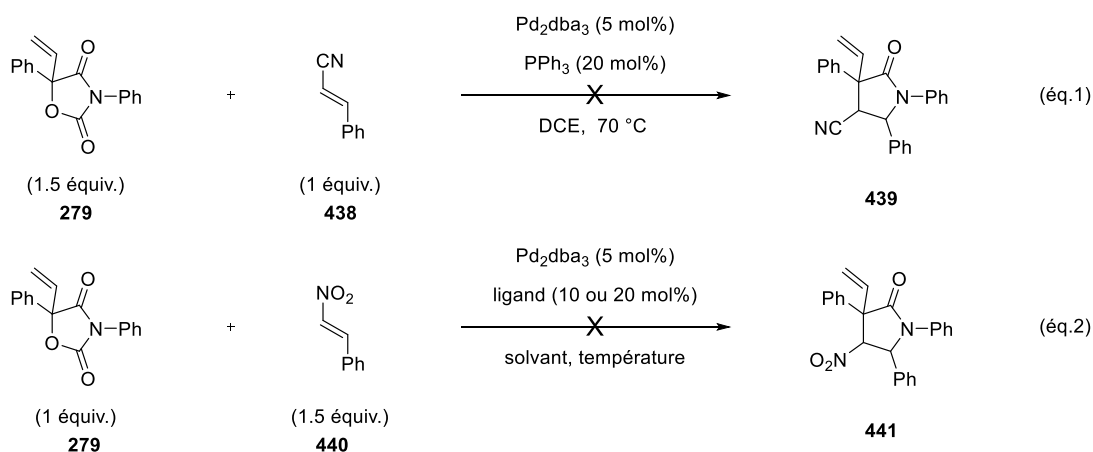
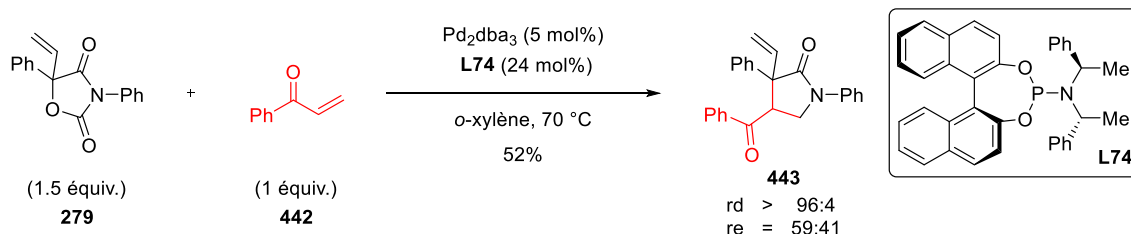


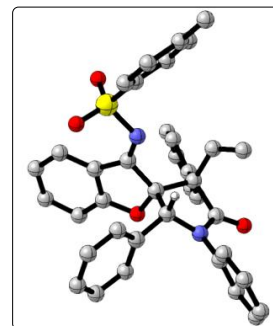
Schéma 166

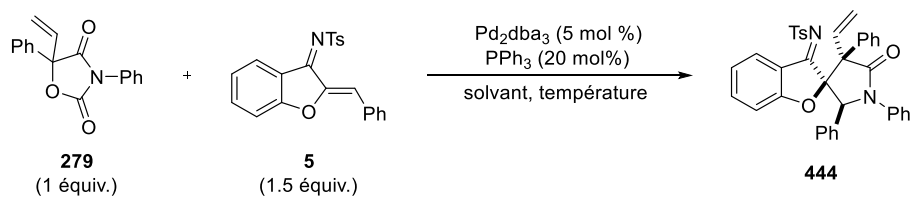
La phényle vinyle cétone **442** a été engagée en cycloaddition dans les conditions asymétriques optimisées. Nous avons été heureux d'observer la formation du γ -lactame **443** sous la forme d'un unique diastéréoisomère, avec un rendement correct de 52%. Toutefois un faible rapport énantiomérique de 59:41 a été obtenu. Ce résultat encourageant nécessiterait un criblage d'autres familles de ligands (Schéma 167).



c. Cycloadditions (3+2) d'azadiènes

En parallèle du développement d'une cycloaddition (3+2) avec le benzyldènemalonitrile et ses dérivés, nous nous sommes intéressés à la réactivité de la VOxD **279** en présence de l'azadiène benzofuranique **5**, un électrophile que nous connaissons bien et pouvant impliquer deux ou quatre de ses atomes dans des réactions d'annélation. En utilisant la triphénylphosphine comme ligand [CH_2Cl_2 , ta], une très faible conversion a été observée mais des signaux intéressants nous ont poussé à persévérer (Tableau 19, entrée 1). L'emploi du toluène a autorisé une transformation plus efficace (56%) et un rapport diastéréoisomérique très encourageant de 94:6 a été obtenu (Tableau 19, entrée 2). Nous avons été très heureux d'observer la formation diastéréosélective du composé spirocyclique **444** avec le bon rendement de 74% lorsque la température a été augmentée à 70 °C. En effet cette transformation, permettant la préparation du γ -lactame **444** possédant trois centres asymétriques contigus, a été accompagnée d'une très haute diastéréosélectivité. Nous avons été en mesure de déterminer la structure du cycloadduit et la configuration de ses centres grâce à une analyse de diffraction des rayons X (Tableau 19, entrée 3).





Entrée	Solvant	T (°C)	Rdt	rd
1	CH ₂ Cl ₂	ta	nd	nd
2	toluène	ta	56%	94:6
3	toluène	70 °C	74%	>96:4

Tableau 19

Un criblage de plusieurs familles de ligands chiraux a permis d'identifier la phosphoramidite (S)-**L34** comme adéquate pour catalyser cette réaction. Le spiroactam **444** a alors été obtenu avec un rendement faible (37%) sous la forme d'un unique diastéréoisomère parmi les quatre possibles mais avec une énantiosélectivité parfaite ($re = 86:14$). Un criblage de plusieurs phosphoramidites commerciales ou préparées au laboratoire n'a pas permis d'améliorer ce ratio tout en conservant une excellente diastéréosélectivité. Ainsi, une très bonne énantiosélectivité ($re = 95.5:4.5$) a été obtenue en utilisant le ligand de Feringa (S,R,R)-**L74**, malheureusement au détriment de la diastéréosélectivité ($rd = 65:35$).

Au cours de ce criblage, aucune condition testée n'a permis de réaliser une transformation à la fois hautement diastéréosélective mais aussi hautement énantiosélective. Cette optimisation des conditions réactionnelles est actuellement poursuivie au laboratoire (Schéma 168).

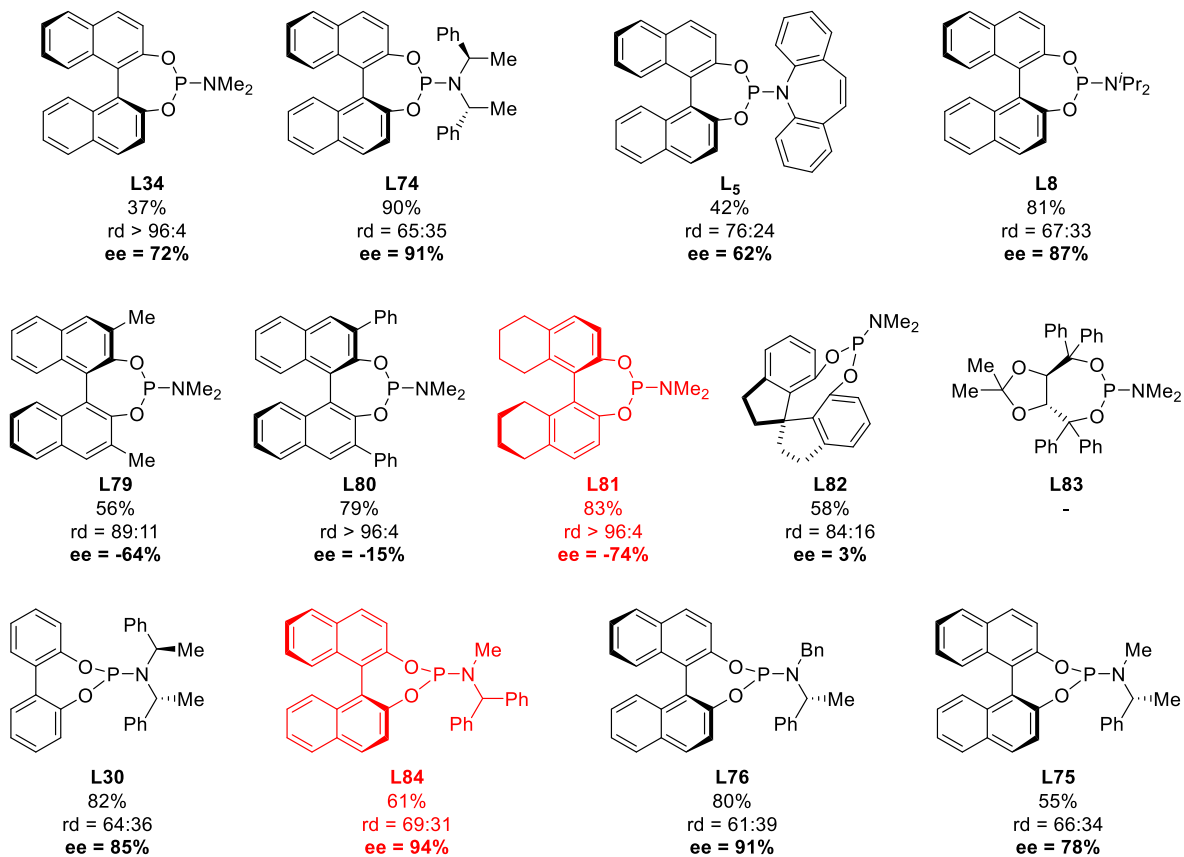
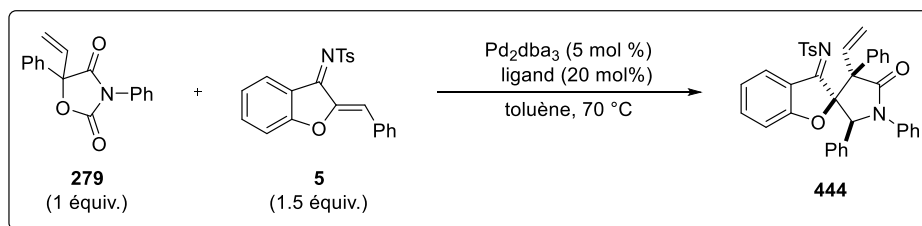


Schéma 168

5. Conclusion et perspectives

Au cours de cette troisième et dernière partie, nous sommes parvenus à développer un nouveau précurseur de dipôle -1,3, qui sous une catalyse au palladium(0) s'est révélé être un équivalent synthétique du synthon C-(C=O)-N. Ce dernier n'était pas encore représenté parmi les outils synthétiques apportés par la chimie des complexes zwitterioniques π -allylpalladium(II).

Le principal objectif de notre démarche a été de développer une préparation de molécules d'intérêt optiquement actives. Nous y sommes parvenus en impliquant des alcènes doublement activés pour préparer efficacement des γ -lactames avec un haut degré de diastéréo- et énantiosélectivité grâce à l'utilisation de la phosphoramidite de Feringa.

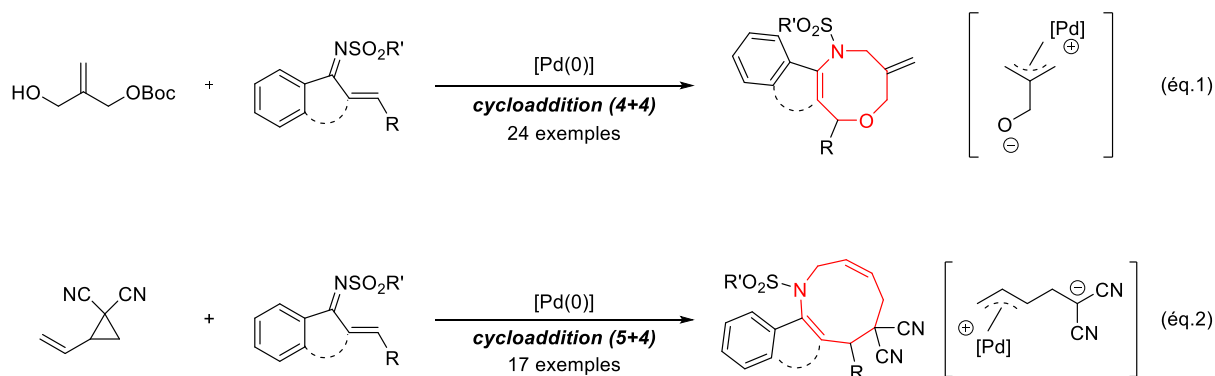
Des résultats très encourageants ont également été obtenus avec d'autres types d'alcènes électrophiles, permettant ainsi la préparation de γ -lactames diversement substitués. Les azadiènes benzofuraniques se sont montrés particulièrement prometteurs pour la préparation de spiro- γ -lactames hautement substitués. L'étude de leur réactivité en présence d'oxazolidin-2,4-diones est poursuivie au laboratoire.

Les perspectives apportées par ce projet sont nombreuses et déboucheront sur une meilleure compréhension et sur la mise à profit de la réactivité de ce nouveau précurseur oxazolidine-2,4-dione vinylique. De nombreux partenaires électrophiles différents pourraient être utilisés. Le projet CYCADA financé en 2022 par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) repose sur ces résultats préliminaires et permettra de continuer cette étude.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Au cours de ce doctorat, nous nous sommes intéressés à des réactions de cycloaddition impliquant des intermédiaires zwitterioniques de type π -allylpalladium(II) pour la préparation d'hétérocycles azotés, qui sont des motifs biologiques importants.

Nous avons dans un premier temps porté une attention particulière à la préparation de cycloadduits de taille moyenne, dont la préparation reste peu décrite par comparaison aux cycles à cinq et six chaînons. Nous sommes parvenus à préparer des oxazocines, des cycles à huit chaînons, en utilisant un précurseur de dipôle -1,4 oxygéné en présence d'azadiènes benzofuraniques et linéaires. La synthèse sélective de ces cycloadduits a pu être expliquée par des calculs utilisant la théorie de la densité fonctionnelle (Schéma 169, éq.1). Des azonanes, des cycles azotés à neuf chaînons, ont pu être préparés grâce à la découverte d'une nouvelle réactivité des cyclopropanes vinyliques sous une catalyse au palladium(0), qui se comportent alors en tant que dipôles -1,5 carbonés (Schéma 169, éq.2).



Nous avons pu contribuer à l'enrichissement de cette famille de cycloaddition grâce à la préparation d'un nouveau précurseur de dipôle -1,3. Les oxazolidin-2,4-diones sont alors des équivalents synthétiques du synthon C-(C=O)-N, présent dans un grand nombre de molécules biologiquement actives. Nous sommes parvenus à montrer leur potentiel et des γ -lactames optiquement purs ont pu être préparés par cycloaddition (3+2) avec des alcènes activés électrophiles. Une haute diastéreo- et énantiosélectivité a été observée en utilisant un ligand phosphoramidite encombré (Schéma 170).

Conclusion générale

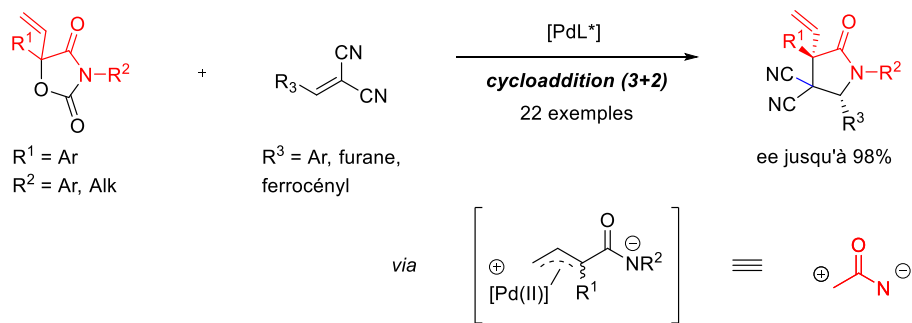


Schéma 170

Ces derniers travaux ouvrent la voie au développement de cycloadditions asymétriques impliquant d'autres dipolarophiles pour accéder à diverses structures cycliques azotées particulièrement importantes en chimie médicinale et cette méthodologie pourrait donc être appliquée à la synthèse énantiosélective de molécules complexes biologiquement actives.

SUPPORTING INFORMATION

TABLE OF CONTENTS

Supporting information

GENERAL EXPERIMENTAL METHODS	184
1. Preparation of azadienes.....	185
a. Preparation of benzofuran-derived azadienes	185
i. Preparation of substituted benzofuran-(2H)-ones.....	185
ii. Preparation of aurones.....	186
iii. Preparation of benzofuran-derived azadienes	190
b. Preparation of acyclic azadienes.....	197
i. Preparation of chalcones	197
ii. Preparations of azadienes	198
2. CHAPTER 1 : (4+4) Cycloadditions towards oxazocines	203
a. Preparation of carbonate precursors.....	203
b. Synthesis of benzofuran-fused 1,5-oxazocines.....	205
c. Synthesis of 1,5-oxazocines	216
d. Functionalization.....	224
3. CHAPTER 2 : (5+4) Cycloadditions towards azonanes.....	225
a. Preparation of vinylcyclopropanes	225
b. Synthesis of benzofused-azonanes.....	226
c. Preparations of monocyclic azonanes	241
d. Preparation of the (3+2) cycloadducts.....	246
e. Functionalization.....	248
4. CHAPTER 3: (3+2) Cyloadditions of vinyloxazolidine-2,4-diones.....	251
a. Preparation of starting materials.....	251
i. Preparation of vinyl oxazolidine-2,4-diones	251
ii. Preparation of 2-benzylidenemalononitrile derivatives	264
iii. Preparation of 2-benzylidene-1H-1,3(2H)-dione derivatives	264
iv. Preparations of various electrophiles	265
b. Preparation of phosphoramidites.....	268
c. Synthesis of γ -lactams.....	269
d. Functionalization.....	315
5. DFT Calculations	321
6. X-Ray crystallographic data	322

GENERAL EXPERIMENTAL METHODS

Reactions run under anhydrous conditions were realized in oven- or flame-dried flasks under an atmosphere of argon. THF, Et₂O and CH₂Cl₂ were purified using a MBraun SPS-800 apparatus. Toluene, *o*-xylene, MeCN, DCE and NEt₃ were distilled over CaH₂ and stored under argon atmosphere with 3 Å molecular sieves. Other solvents and reagents were obtained from commercial suppliers and used as received.

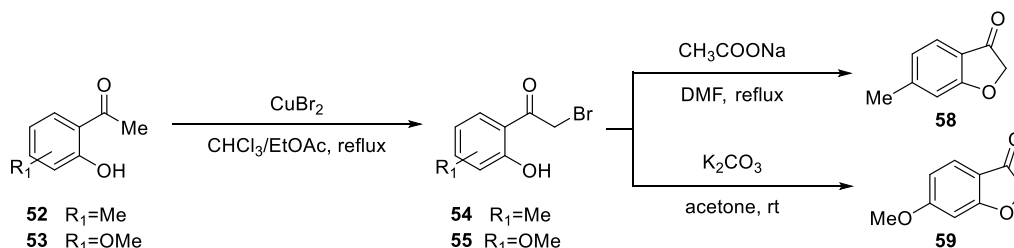
Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on silica gel plates visualized with a UV lamp (254 nm) and/or by staining with *p*-anisaldehyde-sulfuric acid-acetic acid in EtOH or KMnO₄-K₂CO₃ in water followed by heating. Flash column chromatography was carried out on silica gel (40-63 μm).

Infrared (IR) spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum Two with attenuated total reflectance (ATR). Melting points (Mp) were recorded on a Stuart SMP40 apparatus and on a Reichert Austria heated stage microscope. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) were recorded on a Bruker Avance DPX 400 instrument. ¹H NMR were recorded at 400 MHz and data are reported as follows: chemical shift (δ) in ppm from tetramethylsilane as an internal standard, multiplicity (br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, hept = heptuplet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances), coupling constant (*J* in Hz), integration. ¹³C NMR spectra were recorded at 101 MHz and data are reported as follows: chemical shift (δ) in ppm from tetramethylsilane with deuterated solvent signal used for calibration. ¹⁹F NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 300 at 282 MHz and data are reported as follows: chemical shift (δ) in ppm, multiplicity. High-Resolution Mass Spectrometry experiments were performed on a Tims-TOF mass spectrometer (Bruker, France). Electrospray source has been used in positive mode.

1. Preparation of azadienes

a. Preparation of benzofuran-derived azadienes

i. Preparation of substituted benzofuran-(2H)-ones



2-Bromo-1-(2-hydroxy-4-methylphenyl)ethan-1-one (54)

To a solution of commercially available 4'-hydroxy-2'-methylacetophenone **52** (2.15 g, 14.3 mmol, 1 equiv.) in CHCl_3 (20 mL), was added a solution of CuBr_2 (5.34 g, 23.9 mmol, 1.67 equiv.) in EtOAc (20 mL). After 16 hours of stirring under reflux, the reaction mixture was filtrated through Celite® (CH_2Cl_2), quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) to afford 1.03 g of **54** (31%) as a yellow solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁰⁵

2-Bromo-1-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethan-1-one (55)

To a solution of commercially available 4'-hydroxy-2'-methoxyacetophenone **53** (2.15 g, 14.3 mmol, 1 equiv.) in CHCl_3 (20 mL), was added a solution of CuBr_2 (5.34 g, 23.9 mmol, 1.67 equiv.) in EtOAc (20 mL). After 16 hours of stirring under reflux, the reaction mixture was filtrated through Celite® (CH_2Cl_2), quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) to afford 1.03 g of **54** (31%) as a yellow solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁰⁶

6-Methoxybenzofuran-3(2H)-one (58)

To a solution of sodium acetate (959 mg, 11.7 mmol, 2.6 equiv) in DMF (10 mL) was added a solution of 2-bromo-1-(2-hydroxy-4-methylphenyl)ethenone **54** (1.03 g, 4.50 mmol, 1 equiv.) in DMF (5 mL). After 16 hours of stirring under reflux, the reaction mixture was washed with water and extracted with

²⁰⁵ Jovana, T.; Marija, B.; Milovan, S. and Rade, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 700-703.

²⁰⁶ Dan, W. J.; Tuong, T. M. L.; Wang, D. C.; Li, D.; Zhang, A. L. and Gao, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2861-2864.

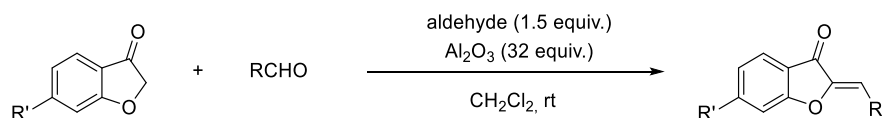
EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 97:3 to 95:5) to afford 233 mg of **58** (35%) as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁰⁷

6-Methoxybenzofuran-3(2H)-one (**59**)

To a solution of 2-bromo-1-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethan-1-one **55** (1.22 g, 5.00 mmol, 1 equiv.) in acetone (25 mL) was added K_2CO_3 (826 mg, 6.00 mmol, 1.2 equiv.). After 3 hours of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, taken up in EtOAc, washed with brine and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 85:15) to afford 462 mg of **59** (57%) as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁰⁸

ii. Preparation of aurones

All aurones derivatives were prepared according to this representative procedure **A**.



(Z)-2-Benzylidenebenzofuran-3(2H)-one (**8**)

To a solution of benzofuran-3(2H)-one **11** (1.50 g, 11.2 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (30 mL) were successively added Al_2O_3 (36.5 g, 357 mmol, 32 equiv.) and benzaldehyde (1.78 g, 16.8 mmol, 1.5 equiv.). After 4 hours of stirring at rt, the reaction mixture was filtered over Celite® (CH_2Cl_2) and concentrated under reduced pressure. The obtained solid was triturated with petroleum ether and a few drops of Et_2O to afford 2.14 g of **8** (86%) as a yellow solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁰⁹

²⁰⁷ Deshpande, A. R. and Paradkar, M. V. *Synthetic Commun.* **1990**, *20*, 809-816.

²⁰⁸ Olleik, H.; Yahiaoui, S.; Roullet, B.; Courvoisier-Dezord, E.; Perrier, J.; Pérès, B.; Hikazi, A.; Baydoun, E.; Raymond, J.; Boumendjel, A.; Maresca, M. and Haudecoeur, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *165*, 133-141.

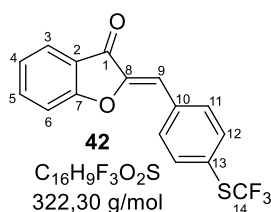
²⁰⁹ Liu, C.; Z. Zhang, J. Zhang, X. Liu and M. Xie, *Chin. J. Chem.*, **2014**, *32*, 1233-1237.

Aurones, **33**,²¹⁴ **34**,²¹⁰ **35**,²¹⁰ **37**,²¹¹ **38**,²¹² **39**,²¹³ **40**,²⁰⁹ **41**,²¹⁴ **44**,²¹⁹ **46**,²¹⁵ **47**,²¹⁷ **48**,²¹⁷ **62**,²¹⁶ **63**²¹⁷ and **65**²¹⁷ were prepared following this general procedure and their NMR spectra match with the data reported in the literature.

Belows are reported characterization data for the newly synthesized aurones.

(Z)-2-(4-((Trifluoromethyl)thio)benzylidene)benzofuran-3(2H)-one (**42**)

Following general procedure **A**, aurone **42** was prepared by reaction of commercially available benzofuran-3(2H)-one (268 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv.), 4-(trifluoromethylthio)benzaldehyde (0.47 mL, 3.00 mmol, 1.5 equiv.) and Al₂O₃ (6.52 g, 64.0 mmol, 32 equiv.) in CH₂Cl₂ (20 mL). Purification by trituration in a petroleum ether/Et₂O mixture afforded 156 mg of aurone **42** (24%) as an orange solid.



Mp = 138 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 3670, 2672, 2902, 1701, 1649, 1598, 1476, 1460, 1404, 1299, 1208, 1188, 1152, 1105, 1066, 1024, 884, 828, 752.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.95 (m, 2H, H₁₂), 7.82 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H₅), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₁), 7.69 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.5 Hz, 1H, H₄), 7.35 (dd, apparent t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₃), 7.28-7.24 (m, 1H, H₆), 6.86 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 184.6 (C_q, C₁), 166.2 (C_q), 147.7 (C_q), 137.3 (CH, C₄), 136.3 (CH x 2, C₁₁), 134.7 (C_q), 132.0 (CH x 2, C₁₂), 131.5 (C_q), 124.9 (CH, C₅), 123.8 (CH, C₆), 121.3 (C_q), 112.6 (C_q), 113.0 (CH, C₃), 110.8 (CH, C₉).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₆H₁₀F₃O₂S⁺ (M+H⁺): 323.0348. Found: 323.0351.

(Z)-2-(5-Bromo-2-methoxybenzylidene)benzofuran-3(2H)-one (**43**)

Following general procedure **A**, aurone **43** was prepared by reaction of commercially available benzofuran-3(2H)-one (67.1 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 5-bromo-2-methoxybenzaldehyde (161 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) and Al₂O₃ (1.63 g, 16.0 mmol, 32 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 40:60) afforded 73.0 mg of aurone **43** (44%) as a yellow solid.

²¹⁰ Sim, H. M.; Loh, K. Y.; Yeo, W. K.; Lee, C. Y.; Go, M. L. *Chem. Med. Chem.* **2011**, *6*, 713–724.

²¹¹ Taylor, K. M.; Taylor, Z. E.; Handy, S. T. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 240-241

²¹² Weng, Y.; Chen, Q. and Su, W. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4218-4224.

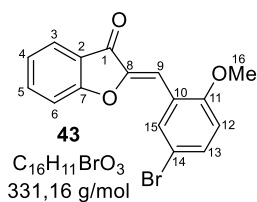
²¹³ Rao, M. L. N. and Ramakrishna, B. S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1402-1411.

²¹⁴ Kadayat, T. M.; Banskota, S.; Gurung, P.; Bist, G.; Magar, T. B. T.; Shrestha, A.; Kim, J. and Lee, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *137*, 575-597.

²¹⁵ Saito, K.; Yoshida, M. and Doi, T. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 141-143.

²¹⁶ Li, S.; Jin, F.; Viji, M.; Jo, H.; Sim, J.; Kim, H. S.; Lee H.; Jung, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1417-1420.

²¹⁷ Wang, Z.; He, Y.; Shao, P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5422-5426.

**Mp** = 206 °C.**IR** (neat, cm⁻¹) 2946, 1701, 1645, 1597, 1584, 1470, 1456, 1435, 1297, 1277, 1251, 1179, 1136, 1093, 1026, 954, 884, 796, 751, 698.

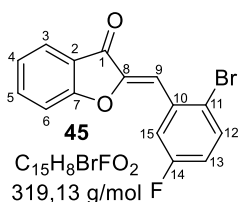
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (br d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₁₅), 7.81 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H₅), 7.67 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.4 Hz, 1H, H₄), 7.45 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H₁₃), 7.38 (dd, apparent d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₃), 7.35 (s, 1H, H₉), 7.26-7.20 (m, 1H, H₆), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₁₂), 3.89 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 184.6 (C_q, C₁), 166.0 (C_q, C₇), 157.8 (C_q, C₁₁), 147.2 (C_q, C₈), 136.9 (CH), 134.1 (CH), 133.8 (CH), 124.7 (CH), 123.6 (CH), 123.2 (C_q), 121.6 (C_q), 113.2 (C_q), 113.1 (CH), 112.4 (CH), 105.5 (CH, C₉), 55.9 (CH₃, C₁₆).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₆H₁₂⁷⁹BrO₃⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 330.9964. Found: 330.9969. Calculated for C₁₆H₁₂⁸¹BrO₃⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 332.9944. Found: 332.9950.

(Z)-2-(2-Bromo-5-fluorobenzylidene)benzofuran-3(2H)-one (45)

Following general procedure **A**, aurone **45** was prepared by reaction of commercially available benzofuran-3(2H)-one (268 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv.), 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde (609 mg, 3.00 mmol, 1.5 equiv.) and Al₂O₃ (6.52 g, 64.0 mmol, 32 equiv.) in CH₂Cl₂ (20 mL). Purification by trituration in a petroleum ether/Et₂O mixture afforded 340 mg of aurone **45** (53%) as an orange solid.

**Mp** = 174 °C.**IR** (neat, cm⁻¹) 1708, 1659, 1604, 1476, 1453, 1407, 1343, 1297, 1270, 1236, 1181, 1156, 1126, 1095, 1034, 988, 933, 874, 803, 765, 751.

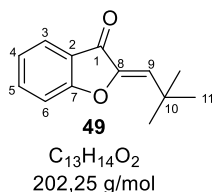
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1H, H₁₅), 7.83 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, H₄), 7.69 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.4 Hz, 1H, H₅), 7.61 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 1H, H₁₂), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₆), 7.28-7.24 (m, 2H, H₃ + H₉), 6.98 (ddd, *J* = 8.8, 7.6, 3.0 Hz, 1H, H₁₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 184.4 (C_q, C₁), 166.2 (C_q, C₇), 161.7 (C_q, d, C-F, ¹*J*_{C-F} = 246.4 Hz, C₁₄), 147.9 (C_q, C₈), 137.3 (CH, C₄), 134.4 (CH, d, C-F, ³*J*_{C-F} = 8.1 Hz, C₁₂), 133.6 (C_q, d, C-F, ³*J*_{C-F} = 8.9 Hz, C₁₀), 124.9 (CH, C₄), 124.0 (CH, C₃), 121.2 (C_q, C₂), 120.7 (C_q, d, C-F, ⁴*J*_{C-F} = 3.2 Hz, C₁₁), 118.9 (CH, d, C-F, ²*J*_{C-F} = 24.6 Hz, C₁₅), 118.0 (CH, d, C-F, ²*J*_{C-F} = 22.9 Hz, C₁₃), 113.0 (CH, C₆), 109.5 (CH, d, C-F, ⁴*J*_{C-F} = 2.5 Hz, C₉).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₅H₉⁷⁹BrFO₂⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 318.9764. Found: 318.9764.

(Z)-2-(2,2-Dimethylpropylidene)benzofuran-3(2H)-one (49)

Following general procedure **A**, aurone **49** was prepared by reaction of commercially available benzofuran-3(2H)-one (335 mg, 2.50 mmol, 1.0 equiv), pivalaldehyde (690 μ L, 6.25 mmol, 2.5 equiv) and Al_2O_3 (8.16 g, 80.0 mmol, 32 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 366 mg of aurone **49** (72%) as a yellow oil.



IR (neat, cm^{-1}) 2924, 1710, 1663, 1602, 1495, 1454, 1301, 1135, 1116, 879, 746, 698.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (ddd, $J = 7.7, 1.5, 0.7$ Hz, 1H, H_3), 7.62 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.5$ Hz, 1H, H_5), 7.22 (dd, apparent t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_4), 7.16 (d, $J = 7.3$ Hz, H_6),

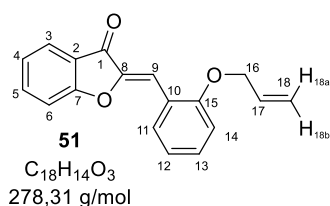
6.13 (s, 1H, H_9), 1.31 (s, 9H, H_{11}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 185.0 (C_q , C_1), 166.1 (C_q , C_7), 146.6 (C_q , C_8), 136.9 (CH, C_5), 126.1 (CH), 124.5 (CH), 122.8 (CH), 121.6 (C_q , C_2), 112.8 (CH, C_6), 32.6 (C_q , C_{10}), 29.8 ($\text{CH}_3 \times 3$, C_{11}).

HRMS m/z (ESI^+) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 203.1067. Found: 203.1076.

(Z)-2-(2-(Allyloxy)benzylidene)benzofuran-3(2H)-one (51)

Following general procedure **A**, aurone **51** was prepared by reaction of commercially available benzofuran-3(2H)-one (268 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv.), 2-prop-2-enoxybenzaldehyde (0.45 mL, 3.00 mmol, 1.5 equiv.) and Al_2O_3 (6.52 g, 64.0 mmol, 32 equiv.) in CH_2Cl_2 (20 mL). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 95:5) afforded 307 mg of aurone **51** (55%) as a red solid.

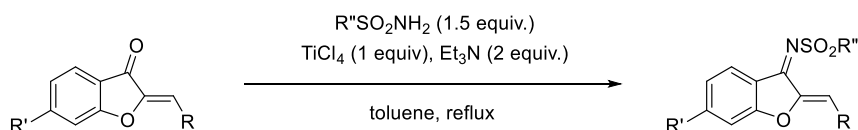


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.52 (s, 1H, H_9), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.21 (dd, apparent t, 7.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, apparent t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.15 (m, 1H, H_{17}), 5.45 (ddt, apparent dq, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H, H_{18a}), 5.33 (ddt, apparent dq, $J = 10.6, 1.4$ Hz, 1H, H_{18b}), 4.66-4.64 (m, 2H, H_{16})

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 184.6 (C_q , C_1), 165.9 (C_q , C_2), 157.8 (C_q), 147.0 (C_q), 136.6 (CH), 132.9 (CH, C_{17}), 132.1 (CH), 131.3 (CH), 124.6 (CH), 123.3 (CH), 121.9 (C_q), 121.6 (C_q), 121.0 (CH), 117.9 (CH_2 , C_{18}), 112.9 (CH), 112.1 (CH), 107.3 (CH, C_9), 69.3 (CH_2 , C_{16}).

iii. Preparation of benzofuran-derived azadienes

All benzofuran-derived azadienes were prepared according to this representative procedure **B**.



***N*-((*Z*)-2-((*Z*)-Benzylidene)benzofuran-3(2*H*)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**5**)**

To a solution of (*Z*)-2-benzylidenebenzofuran-3(2*H*)-one **8** (1.30 g, 5.80 mmol, 1 equiv.) and TsNH₂ (1.49 g, 8.70 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (80 mL) was added NEt₃ (1.17 g, 11.6 mmol, 2 equiv.). The reaction was cooled to 0 °C and TiCl₄ (5.80 mL, 1 M in toluene, 5.80 mmol, 1 equiv.) was added dropwise. After 16 hours of stirring under reflux, the mixture was quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 65:35) to afford 1.46 g (67%) of azadiene **5** as a yellow solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²¹⁸

Following this general procedure **B**, azadienes **15**²¹⁸, **17**²¹⁹, **18**²¹⁹, **19**²²⁰, **20**²²¹, **21**²¹⁰, **22**²²², **25**²¹⁹, **29**²²³, **66**²²⁴ and **67**²²⁵ were prepared and their NMR spectra match with the data reported in the literature. Belows are reported characterization data for the newly synthesized benzofuran-derived azadienes.

NOTE: Pure TiCl₄ has also been used to prepare these azadienes as it furnishes the desired product in similar yields.

***N*-((*E*)-2-((*Z*)-Benzylidene)benzofuran-3(2*H*)-ylidene)-2-nitrobenzenesulfonamide (**12**)**

Following general procedure **B**, azadiene **12** was prepared by reaction of aurone **8**²⁰⁹ (800 mg, 3.60 mmol, 1 equiv.), 2-nitrobenzenesulfonamide (1.09 g, 5.40 mmol, 1.5 equiv.), TiCl₄ (3.60 mL, 1 M solution in toluene, 3.60 mmol, 1 equiv.) and NEt₃ (1.00 mL, 7.20 mmol, 2 equiv.) in toluene (40 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 50:50) afforded 238 mg (16%) of azadiene **12** as a yellow solid.

²¹⁸ Z. Rong, C. Wang, C. Chow and Y. Zhao, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 9483–9487.

²¹⁹ Wang, C.-S.; Li, T.-Z.; Chen, Y.-C.; Zhou, J.; Mei, G.-J.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3214-3222.

²²⁰ Fang, Q.-Y.; Yi, M.-H.; Wu, X.-X.; Zhao, L.-M. *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 5266-5270.

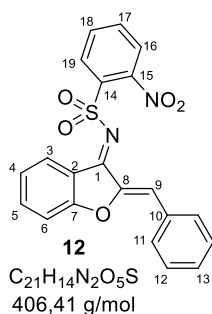
²²¹ Verma, K.; Taily, I. M.; Banerjee, P. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8149-8152.

²²² Xie, H.-P.; Sun, L.; Wu, B.; Zhou, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15498-15507.

²²³ Ni, H.; Tang, X.; Zheng, W.; Yao, W.; Ullah, N.; Lu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14222-14226.

²²⁴ Wang, Y.; Yang, L.; Rong, Z.; Liu, T.; Liu R.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1596-1600.

²²⁵ Gu, Z.; Xie, J.; Jiang G.; Zhou, Y. *Asian. J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1561-1564.



Mp = 174 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3064, 1662, 1536, 1474, 1458, 1450, 1353, 1301, 1196, 1151, 1118, 1100, 1056, 899, 851, 688, 635.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₃), 8.37 (m, 1H, H₁₆), 7.94 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H, H₁₁), 7.85-7.74 (m, 3H, H₁₇ + H₁₈ + H₁₉), 7.72 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H, H₅), 7.49-7.40 (m, 3H, H₁₂ + H₁₃), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₆), 7.29 (dd,

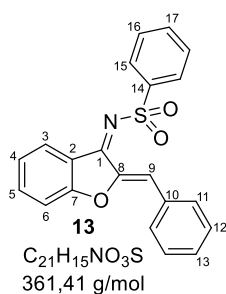
J = 8.2, 7.2 Hz, 1H, H₄), 7.19 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (C_q, C1 or C7), 165.0 (C_q, C1 or C7), 149.3 (C_q), 148.1 (C_q), 138.3 (CH, C5), 135.0 (C_q), 133.4 (CH, C₁₇ or C₁₈ or C₁₉), 132.3 (CH, C₁₇ or C₁₈ or C₁₉), 132.1 (CH x 2, C₁₁), 132.1 (C_q, C₁₄), 132.1 (C_q), 130.8 (CH, C₁₃), 130.6 (CH, C₃), 129.5 (CH, C₁₆), 129.0 (CH x 2, C₁₂), 124.4 (CH, C₁₇ or C₁₈ or C₁₉), 124.0 (CH, C₄), 118.5 (C_q), 118.2 (CH, C₉), 112.5 (CH, C₆).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₁H₁₅N₂O₅S⁺ (M+H⁺): 407.0696. Found: 407.0702.

***N*-((*Z*)-2-((*Z*)-Benzylidene)benzofuran-3(2*H*)-ylidene)benzenesulfonamide (**13**)**

Following general procedure **B**, azadiene **13** was prepared by reaction of aurone **8**²⁰⁹ (444 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv.), TsNH₂ (314 mg, 2.00 mmol, 1 equiv.), TiCl₄ (264 μL, 1 M in toluene, 2.40 mmol, 1.2 equiv.) and NEt₃ (557 μL, 4.00 mmol, 2 equiv.) in toluene (25 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 + 1% *i*PrOH) afforded 546 mg (76%) of azadiene **13** as a yellow solid.



Mp = 164 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3058, 1660, 1583, 1307, 1279, 1185, 1140, 1085, 900, 852, 747, 682, 637, 606, 559, 529, 498, 467.

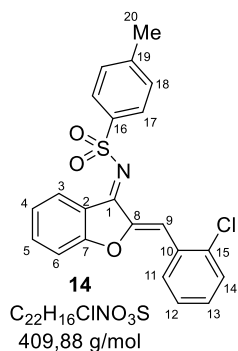
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.0 Hz, 1H, H₄), 7.13 (s, 1H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.4 (C_q), 164.8 (C_q), 149.6 (C_q), 141.8 (C_q), 137.7 (CH), 132.6 (C_q), 132.3 (C_q), 131.7 (CH x 2), 131.1 (CH), 130.3 (CH), 129.0 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 127.0 (CH x 2), 126.4 (CH), 123.9 (CH), 115.9 (CH, H₉), 112.4 (CH).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₁H₁₆NO₃S⁺ (M+H⁺): 362.0845. Found: 362.0858.

***N*-((*E*)-2-((*Z*)-2-Chlorobenzylidene)benzofuran-3(*2H*)-ylidene)-4-methyl-benzene-sulfonamide (**14**)**

Following general procedure **B**, azadiene **14** was prepared by reaction of aurone **33**²¹⁴ (758 mg, 2.95 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (758 mg, 4.43 mmol, 1.5 equiv.), TiCl₄ (3.54 mL, 1 M solution in toluene, 3.54 mmol, 1.2 equiv.) and NEt₃ (822 μL, 5.90 mmol, 2 equiv.) in toluene (45 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 50:50) afforded 462 mg (38%) of azadiene **14** as a yellow solid.



Mp = 174 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2976, 2913, 1651, 1549, 1459, 1317, 1304, 1150, 1106, 1055, 894, 839, 821, 748, 711, 687, 663, 625.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₃), 8.33 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H₁₄), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₁₇), 7.72-7.66 (m, 1H, H₅), 7.58 (br s, 1H, H₉), 7.44 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H₁₁), 7.40-7.35 (m, 3H, H₁₈ + H₁₂ or H₁₃), 7.34-7.27 (m, 3H, H₄ + H₆ or H₁₂ or H₁₃), 2.47 (s, 3H, H₂₀).

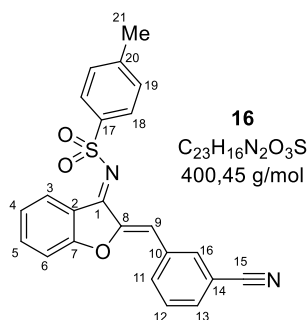
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (C_q), 164.7 (C_q), 143.4 (C_q), 138.7 (C_q), 137.7 (CH, C₅), 135.7 (C_q), 132.3 (CH, C₁₄), 131.2 (CH, C₃), 130.8 (CH, C₁₂ or C₁₃), 130.4 (C_q), 130.0 (CH, C₁₁), 129.8 (C_q), 129.4 (CH x 2, C₁₈), 127.1 (CH, C₁₂ or C₁₃), 127.0 (CH x 2, C₁₇), 124.0 (CH, C₄), 112.2 (CH, C₆), 110.2 (CH, C₉), 21.6 (CH₃, C₂₀).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₂H₁₇³⁵ClNO₃S⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 410.0612. Found: 410.0617.
C₂₂H₁₇³⁷ClNO₃S⁺ (M[³⁷Cl]+H⁺): 412.0583. Found: 412.0581.

***N*-((*E*)-2-((*Z*)-3-Cyanobenzylidene)benzofuran-3(*2H*)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**16**)**

Following general procedure **B**, azadiene **16** was prepared by reaction of aurone **35**²²⁶ (1.11 g, 4.51 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (772 mg, 4.51 mmol, 1 equiv.), TiCl₄ (5.41 mL, 1 M solution in toluene, 5.41 mmol, 1.2 equiv.) and NEt₃ (1.26 mL, 9.02 mmol, 2 equiv.) in toluene (56 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) afforded 772 mg (43%) of azadiene **16** as a yellow solid.

²²⁶ H. M. Sim, K. Y. Loh, W. K. Yeo, C. Y. Lee and M. L. Go, *ChemMedChem*, 2011, **6**, 713–724.



Mp = 78 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2978, 2231, 1654, 1606, 1548, 1459, 1289, 1192, 1140, 1086, 1018, 898, 849, 815, 801, 754, 682.

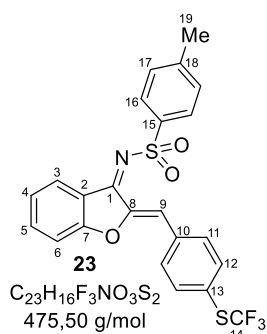
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₃), 8.24-8.23 (m, 1H, H₁₆), 8.03-7.99 (m, 1H, H₁₂), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₈), 7.73 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.4, 1H, H₅), 7.65 (ddd, apparent dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H₁₃), 7.54 (dd, apparent t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁₁), 7.41-7.36 (m, 3H, H₆ + H₁₉), 7.33 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.0 Hz, 1H, H₄), 7.00 (br s, 1H, H₉), 2.49 (s, 3H, H₂₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (C_q), 143.7 (C_q), 138.4 (C_q), 138.1 (C_q), 135.1 (CH, C₅), 134.3 (CH, C₁₆), 133.5 (C_q), 132.6 (CH, C₁₃), 131.3 (CH, C₃), 129.7 (CH, C₁₁), 129.5 (CH x 2, C₁₉), 127.1 (CH x 2, C₁₈), 124.3 (CH, C₄), 118.3 (C_q), 113.3 (C_q), 112.4 (CH, C₆), 21.6 (CH₃, C₂₁).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₃H₁₇N₂O₃S⁺ (M+H⁺): 401.0954. Found: 401.0958.

4-Methyl-*N*-((*Z*)-2-((*Z*)-4-((trifluoromethyl)thio)benzylidene)benzofuran-3(2*H*)-ylidene)-benzenesulfonamide (**23**)

Following general procedure **B**, azadiene **23** was prepared by reaction of aurone **42** (156 mg, 0.48 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (99.6 mg, 0.58 mmol, 1.2 equiv.), TiCl₄ (63.7 μL, 1 M in toluene, 0.58 mmol, 1.2 equiv.) and NEt₃ (148 μL, 1.06 mmol, 2.2 equiv.) in toluene (6 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 60:40) afforded 92.3 mg (40%) of azadiene **23** as a yellow oil.



Mp = 138 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2923, 1658, 1609, 1590, 1548, 1477, 1461, 1405, 1346, 1303, 1213, 1188, 1108, 1080, 1014, 896, 839, 814, 747.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₃), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₆), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₁ or H₁₂), 7.71-7.67 (m, 3H, H₅ + H₁₁ or H₁₂), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₇), 7.30 (dd, apparent t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₄), 7.33-7.27 (m, 1H, H₆), 7.02 (s, 1H, H₉), 2.48 (s, 3H, H₁₉)

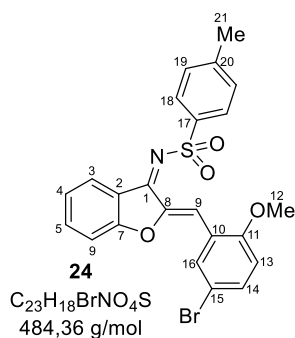
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.8 (C_q), 164.7 (C_q), 150.7 (C_q), 143.6 (C_q), 138.6 (C_q), 137.9 (CH, C₅), 136.1 (CH x 2, C₁₁ or C₁₂), 134.6 (C_q), 132.0 (CH x 2, C₁₁ or C₁₂), 131.2 (CH, C₃), 129.7 (CH x 2, C₁₇), 129.3 (C_q, q, C-F, ¹J_{C-F} = 308.5 Hz, C₁₄), 127.0 (CH x 2, C₁₆), 126.0 (C_q, q, C-F, ²J_{C-F} = 2.2 Hz, C₁₃), 124.1 (CH, C₄), 113.0 (CH, C₉), 112.3 (CH, C₆), 21.6 (CH₃, C₁₉).

¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ 42.1 (s).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₃H₁₇F₃NO₃S₂⁺ (M+H⁺): 476.0596. Found: 476.0598.

***N*-((*Z*)-2-((*Z*)-5-Bromo-2-methoxybenzylidene)benzofuran-3(*2H*)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**24**)**

Following general procedure **B**, azadiene **24** was prepared by reaction of aurone **43** (880 mg, 1.42 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (267 mg, 1.56 mmol, 1.1 equiv.), TiCl₄ (156 μL, 1 M in toluene, 1.42 mmol, 1.1 equiv.) and NEt₃ (396 μL, 2.84 mmol, 2 equiv.) in toluene (15 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc= 80:20 + 1% *i*PrOH) afforded 249 mg (36%) of azadiene **24** as a red solid.



Mp = 200 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2937, 2838, 1721, 1599, 1539, 1476, 1460, 1281, 1253, 1181, 1163, 1141, 1086, 1026, 897, 847, 802, 739, 665.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₃), 8.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₁₆), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₈), 7.69 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H, H₉), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H₁₄), 7.38-7.34 (m, 3H, H₁₇), 7.28 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₁₃), 3.84 (s, 3H, H₁₁),

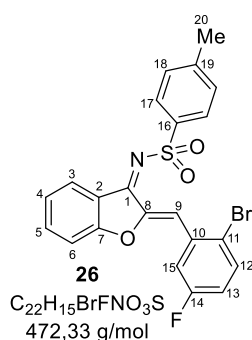
2.47 (s, 3H, H₂₀)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C_q, C₁ or C₇), 164.6 (C_q, C₁ or C₇), 157.6 (C_q, C₁₁), 150.1 (C_q), 143.3 (C_q), 138.9 (C_q), 137.6 (CH), 134.2 (CH), 134.1 (CH), 131.1 (C_q), 129.4 (CH x 2, C₁₉), 127.0 (CH x 2, C₁₈), 123.8 (CH), 123.3 (C_q), 118.3 (C_q), 113.3 (C_q), 112.4 (CH, C₆ or C₁₃), 112.4 (CH, C₆ or C₁₃), 55.9 (CH₃, C₁₂), 21.6 (CH₃, C₂₁).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₃H₁₇⁷⁹BrNO₄S⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 484.0213. Found: 484.0210. C₂₃H₁₇⁸¹BrNO₄S⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 486.0192. Found: 486.0210.

***N*-((*Z*)-2-((*Z*)-2-Bromo-5-fluorobenzylidene)benzofuran-3(*2H*)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**26**)**

Following general procedure **B**, azadiene **26** was prepared by reaction of aurone **45** (291 mg, 0.91 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (187 mg, 1.09 mmol, 1.2 equiv.), TiCl₄ (120 μL, 1 M in toluene, 1.09 mmol, 1.2 equiv.) and NEt₃ (279 μL, 2.00 mmol, 2.2 equiv.) in toluene (11 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 40:60) afforded 163 mg (63%) of azadiene **26** as a yellow solid.



Mp = 162 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3104, 3066, 1658, 1588, 1549, 1477, 1458, 1409, 1349, 1313, 1274, 1246, 1216, 1190, 1145, 1107, 1085, 1026, 1018, 995, 970, 945, 893, 882, 836, 813, 760, 744, 711.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₃), 8.04 (dd, *J* = 10.0, 3.1 Hz, 1H, H₁₅), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₇), 7.70 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H, H₅), 7.57 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 1H, H₁₂), 7.44 (br s, 1H, H₉), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₈), 7.34-7.28 (m, 1H, H₆ + H₄), 6.95 (ddd, *J* = 8.8, 7.6, 3.0 Hz, 1H, H₁₃), 2.47 (s, 3H, H₁₉)

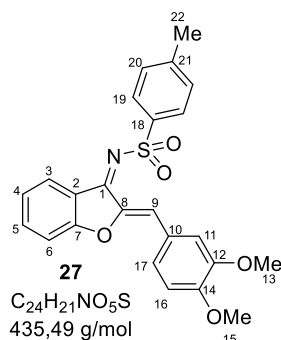
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.6 (C_q, d, C-F, ⁴*J*_{C-F} = 2.9 Hz, C₁₁), 161.7 (C_q, d, C-F, ¹*J*_{C-F} = 246.8 Hz, C₁₄), 157.3 (C_q), 151.1 (C_q), 143.5 (C_q), 138.6 (C_q), 138.0 (CH, C₅), 134.4 (CH, d, C-F, ³*J*_{C-F} = 8.1 Hz, C₁₂), 133.5 (C_q, d, C-F, ³*J*_{C-F} = 8.8 Hz, C₁₀), 131.3 (CH, C₃), 129.5 (CH x 2, C₁₈), 127.0 (CH x 2, C₁₇), 124.2 (CH, C₄), 120.6 (C_q), 120.5 (C_q), 118.9 (CH, d, C-F, ²*J*_{C-F} = 24.6 Hz, C₁₅), 118.2 (CH, d, C-F, ²*J*_{C-F} = 23.0 Hz, C₁₃), 112.3 (CH, C₆), 111.4 (CH, C₉), 21.6 (CH₃, C₂₀).

¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -113.5 (s).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₂H₁₆⁷⁹BrFNO₃S⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 472.0013. Found: 472.0012.

***N*-((*Z*)-2-((*Z*)-3,4-Dimethoxybenzylidene)benzofuran-3(2*H*)-ylidene)-4-methyl-benzene-sulfonamide (**27**)**

Following general procedure **B**, azadiene **27** was prepared by reaction of aurone **46**²²⁷ (1.16 g, 4.12 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (776 mg, 4.53 mmol, 1.1 equiv.), TiCl₄ (4.12 mL, 1 M solution in toluene, 4.12 mmol, 1.2 equiv.) and NEt₃ (1.15 mL, 8.24 mmol, 2 equiv.) in toluene (57 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc + 1% *i*PrOH = 80:20) afforded 992 mg (55%) of azadiene **27** as a red solid.



Mp = 137 °C

IR (neat, cm⁻¹) 1929, 1651, 1597, 1532, 1505, 1461, 1269, 1209, 1139, 1108, 1083, 1018, 895, 848, 811, 476, 664.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₃), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₉), 7.64 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H, H₅), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H₁₇), 7.46-7.44 (m, 1H, H₁₁), 7.38-7.34 (m, 2H, H₂₀), 7.28 (dd, apparent t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₆), 7.26-7.23 (m, 1H, H₄), 7.09 (s, 1H, H₉), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁₆), 3.93 (s, 3H, H₁₃ or H₁₅), 3.92 (s, 3H, H₁₃ or H₁₅), 2.45 (s, 3H, H₂₂).

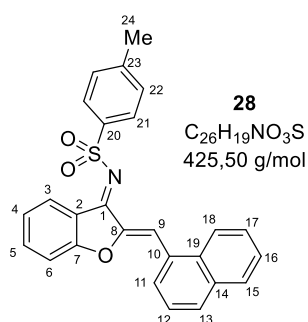
²²⁷ Saito, K.; Yoshida, M.; Doi, T. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 141-143.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (C_q, C₁ or C₇), 164.3 (C_q, C₁ or C₇), 151.3 (C_q), 149.0 (C_q), 148.3 (C_q), 143.2 (C_q), 139.2 (C_q), 137.1 (CH, C₅), 130.8 (CH, C₃), 129.4 (CH x 2, C₂₀), 126.9 (CH x 2, C₁₉), 126.5 (CH, C₁₇), 125.4 (C_q), 123.6 (CH, C₄), 118.5 (C_q), 116.7 (CH, C₉), 113.8 (CH, C₁₁), 112.2 (CH, C₆), 111.2 (CH, C₁₆), 55.9 (CH₃, C₁₃ or C₁₅), 55.8 (CH₃, C₁₃ or C₁₅), 21.6 (CH₃, C₂₂).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₄H₂₂NO₅S⁺ (M+H⁺): 436.1213. Found: 436.1231.

4-Methyl-*N*-((2*Z*,3*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)benzofuran-3(2*H*)-ylidene)-benzene-sulfonamide (**28**)

Following general procedure **B**, azadiene **28** was prepared by reaction of aurone **46**²²⁸ (1.08 g, 4.00 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (682 mg, 4.00 mmol, 1 equiv.), TiCl₄ (527 μL, 1 M in toluene, 4.80 mmol, 1.2 equiv.) and NEt₃ (1.11 mL, 8.00 mmol, 2 equiv.) in toluene (50 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/petroleum ether = 60:40) afforded 423 mg (25%) of azadiene **28** as a red solid.



Mp = 174 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2970, 1643, 1584, 1526, 1458, 1307, 1288, 1198, 1144, 1084, 1038, 896, 843, 794, 771, 745.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₃), 8.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₂₁), 7.98 (br s, 1H, H₉), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H, H₄/H₅), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₂₂), 7.34-7.28 (m, 2H, H₆ + H₄ or H₅), 2.50 (s, 3H, H₂₄).

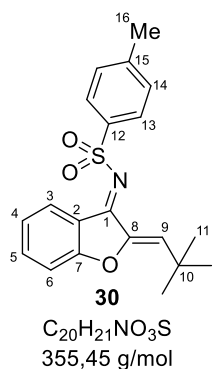
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C_q, C₁ ou C₇), 164.9 (C_q, C₁ ou C₇), 150.3 (C_q), 143.4 (C_q), 139.0 (C_q), 137.6 (CH, C₄ ou C₅), 133.7 (C_q), 132.1 (C_q), 131.1 (CH, C₃), 130.7 (CH), 129.5 (CH x 2, C₂₂), 129.0 (CH), 128.4 (C_q), 127.2 (CH), 127.0 (CH x 2, C₂₁), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 123.8 (CH), 123.4 (CH), 112.3 (C₆), 21.7 (CH₃, C₂₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₆H₂₀NO₃S⁺ (M+H⁺): 426.1158. Found: 426.1163.

N-((2*Z*,3*Z*)-2-(2,2-Dimethylpropylidene)benzofuran-3(2*H*)-ylidene)-4-methyl-benzene-sulfonamide (**30**)

²²⁸ Z. Wang, Y. He and P. Shao, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *19*, 5422–5426.

Following general procedure **B**, azadiene **30** was prepared by reaction of aurone **49** (366 mg, 1.81 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (310 mg, 1.81 mmol, 1 equiv.), TiCl₄ (2.17 mL, 1 M solution in toluene, 2.17 mmol, 1.2 equiv.) and NEt₃ (505 μ L, 3.62 mmol, 2.0 equiv.) in toluene (23 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 95:5) afforded 131 mg (20%) of azadiene **30** as an orange solid.



Mp = 132 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 3671, 2962, 1564, 1556, 1460, 1335, 1294, 1209, 1194, 1147, 1087, 893, 847, 814, 750, 738, 664.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₃), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₃), 7.64 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.4 Hz, 1H, H₅), 7.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₁₄), 7.22 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.0 Hz, 1H, H₄), 7.20 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₆), 6.35 (br s, 1H, H₉), 2.46 (s, 3H, H₁₆), 1.28 (s, 9H, H₁₁).

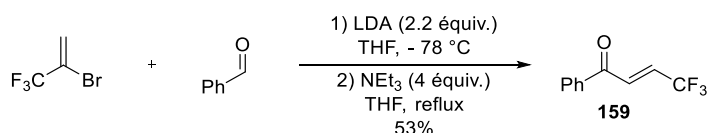
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.4 (C_q, C₁ or C₇), 164.9 (C_q, C₁ or C₇), 149.2 (C_q), 143.2 (C_q), 139.0 (C_q), 137.7 (CH, C₅), 131.1 (CH, C₃), 129.5 (C_q), 129.4 (C_q), 129.0 (CH x 2, C₁₄), 127.0 (CH x 2, C₁₃), 123.2 (CH, C₄), 112.2 (CH, C₆), 33.1 (C_q, C₁₀), 29.9 (CH₃ x 3, C₁₁), 21.6 (CH₃, C₁₆).

HRMS *m/z* (ESI⁺) [calculated for C₂₀H₂₂NO₃S⁺ (M+H⁺): 356.1315. Found: 356.1306.

b. Preparation of acyclic azadienes

i. Preparation of chalcones

Preparation of (*E*)-4,4,4-trifluoro-1-phenylbut-2-en-1-one (**159**)



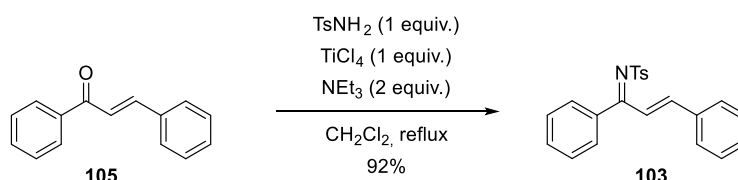
To a solution of DIPA (3.08 mL, 22.0 mmol, 2.2 equiv.) in THF (26 mL) at -78 °C was added ⁿBuLi (8.8 mL, 22.0 mmol, 2.5 M in hexanes, 2.2 equiv.). After 20 minutes of stirring at -78 °C, a pre-cooled solution of 2-bromo-3,3,3-trifluoropropane (1.06 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.) in THF (18 mL) was then added dropwise followed, 5 min after, by benzaldehyde (1.22 mL, 12.0 mmol, 1.2 equiv.). After 30 minutes of stirring at -78 °C, the reaction mixture was quenched with a 1 M HCl aqueous solution, warmed up to rt and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

The resulting brown oil was taken up in THF (57 mL) and triethylamine was added (5.54 mL, 40.0 mmol, 4 equiv.). After 16 hours of stirring under reflux, the reaction mixture was quenched with a 1.0 M HCl aqueous solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column

chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 95:5) to afford **159** as a white solid (1.06 mg, 58%). The NMR spectra were in accordance with those reported in the literature.²²⁹

ii. Preparations of azadienes

All the linear azadienes were prepared according to this general procedure **C**, unless otherwise noticed.



To a solution of (*E*)-chalcone **105** (1.04 g, 5.00 mmol, 1 equiv.) and *p*-toluenesulfonamide (856 mg, 5.00 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (62.5 mL) at 0 °C, NEt₃ (1.39 mL, 10.0 mmol, 2 equiv.) and TiCl₄ (0.55 mL, 1 M in CH₂Cl₂, 5.00 mmol, 1 equiv.) were successively added dropwise. After 16 hours of stirring under reflux, the mixture was quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂. The combine organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford azadiene **103** as a yellow solid (1.66 g, 92%). The NMR spectra were in accordance with those reported in the literature.²³⁰

Following this general procedure linear azadienes **76**,²³¹ **77**²³², **78**²³¹ **107**²³³, **108**²³⁴, **110**²³⁰, **112**²³⁰, **113**²³⁰, **117**²³⁰, **120**²³⁰, **121**²³⁰ **122**²³⁵, **124**²³⁰ and **160**²²⁹.

N-((1*Z*,2*E*)-1-(Chroman-5-yl)-3-phenylallylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**76**)

Following general procedure **C**, azadiene **76** was prepared by reaction of **82** (876 mg, 3.71 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (635 mg, 3.71 mmol, 1 equiv.), TiCl₄ (448 μL, 1 M in CH₂Cl₂, 4.08 mmol, 1.1 equiv) and NEt₃ (1.14 mL, 8.16 mmol, 2.2 equiv) in CH₂Cl₂ (46 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 475 mg (33%) of azadiene **76** as a yellow solid.

²²⁹ Stark, D. G.; Morrill, L. C.; Yeh, P-P.; Slawin, A. M. Z.; O’Riordan, T. J. C. and Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 116242-11646.

²³⁰ Espinosa, M.; Blay, G.; Cardona, L.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14861-14866.

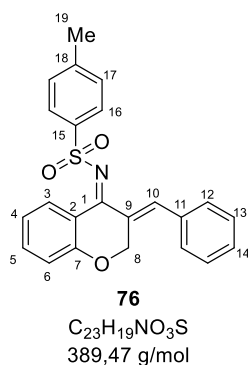
²³¹ Wang, W.; Peng, J.; Qi, X.; Ying, J.; Wu, X. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3521-3524.

²³² Fang, Q-Y.; Yi, M-H.; Wu, X-X. and Zhao, L-M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5266-5270.

²³³ Stukalov, A.; Suslonov, V. V. and Kuznetsov, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1634-1645.

²³⁴ Zhao, X.; Zhang, F.; Liu, K.; Zhang, X. and Lv, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8966-8969.

²³⁵ Tian, J.; Zhou, R.; Sun, H.; Song, H. and He, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2374-2378.



Mp: 104 °C

IR (neat, cm⁻¹): 3060, 2920, 1604, 1576, 1476, 1462, 1449, 1300, 1261, 1145, 1085, 1005, 868, 775, 746, 723, 669

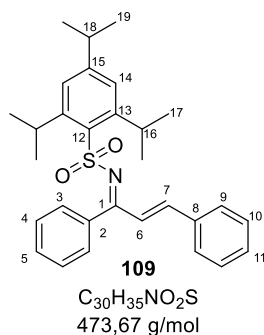
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H, H₁₀), 8.01 (ddd, *J* = 8.1, 1.7, 0.4 Hz, 1H, H₃), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₆), 7.47-7.41 (m, 4H, H₅ + H₁₄ + H₁₂ or H₁₃), 7.38-7.33 (m, 4H, H₁₇ + H₁₂ or H₁₃), 6.97 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H, H₄), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H, H₆), 5.11 (s, 2H, H₈), 2.46 (s, 3H, H₁₉)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (C_q, C₁), 160.2 (C_q, C₇), 144.5 (CH, C₁₀), 143.0 (C_q), 139.5 (C_q), 136.1 (CH, C₅), 134.1 (C_q), 129.7 (CH x 2), 129.5 (CH, C₁₁), 129.4 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 127.9 (CH, C₃), 127.3 (C_q), 126.8 (CH x 2, C₁₆), 121.6 (CH, C₄), 120.7 (C_q, C₂), 117.8 (CH, C₆), 65.8 (CH₂, C₈), 21.5 (CH₃, C₁₉).

HRMS *m/z* (EI⁺) calculated for C₂₃H₂₀NO₃S⁺ (M+H⁺): 390.1158, Found: 390.1151.

***N*-((1Z,2E)-1,3-diphenylallylidene)-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide (109)**

Following general procedure **C**, azadiene **109** was prepared by reaction of chalcone **105** (208 mg, 1.00 mmol, 1 equiv.), 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide (283 mg, 1.00 mmol, 1 equiv.), TiCl₄ (1.10 mL, 1 M in CH₂Cl₂, 1.10 mmol, 1.1 equiv.) and NEt₃ (0.30 mL, 2.2 mmol, 2.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (12.5 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 275 mg (97%) of azadiene **109** as a yellow solid.



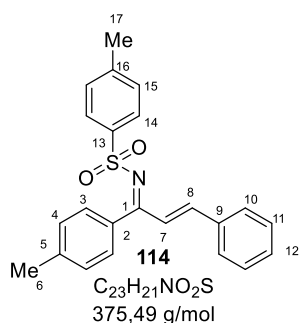
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.81 (m, 1H, H₇), 7.78-7.63 (m, 2H, H_{ar}), 7.57-7.34 (m, 8H, H_{ar}), 7.18 (s, 2H, H₁₄), 7.01 (d, *J* = 16.0 Hz, H₆), 4.44-4.26 (m, 2H, H₁₆), 2.89 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₁₈), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, H₁₇), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H₁₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (C_q, C₁), 152.6 (C_q), 149.4 (C_q), 148.0 (CH, C₆), 137.3 (C_q), 134.9 (C_q), 134.4 (C_q), 131.7 (CH), 130.8 (CH), 130.0 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 123.4 (CH x 2, C₁₄), 122.3 (CH, C₇), 34.1 (CH, C₁₈),

29.9 (CH x 2, C₁₆), 24.7 (CH₃ x 2, C₁₇), 23.5 (CH₃, C₁₉).

4-Methyl-N-((1Z,2E)-3-phenyl-1-(p-tolyl)allylidene)benzenesulfonamide (114)

Following general procedure C, azadiene **114** was prepared by reaction of chalcone **136**²³⁶ (679 mg, 3.05 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (523 mg, 3.05 mmol, 1 equiv.), TiCl₄ (369 μL, 1 M in CH₂Cl₂, 3.36 mmol, 1.1 equiv.) and NEt₃ (935 μL, 6.71 mmol, 2.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (38 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 834 mg (73%) of azadiene **114** as a pale yellow solid.



Mp: 142 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 1611, 1575, 1520, 1444, 1313, 1295, 1284, 1145, 1082, 977, 865, 820, 776, 763, 668.

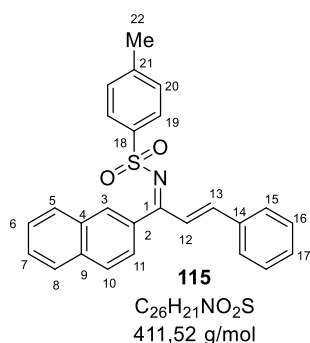
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15-7.98 (m, 1H, H₈), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.58-7.56 (m, 4H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₇), 2.41 (s, 6H, H₆ + H₁₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.5 (C_q, C₁), 148.2 (CH, C₇), 143.3 (C_q), 138.8 (C_q), 134.6 (C_q), 130.9 (CH), 130.3 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 21.5 (CH₃ x 2, C₆ + C₁₇).

HRMS *m/z* (EI⁺) calculated for C₂₃H₂₂NO₂S⁺ (M+H⁺): 376.1366, Found: 376.1360.

4-Methyl-N-((1Z,2E)-1-(naphthalen-2-yl)-3-phenylallylidene)benzenesulfonamide (115)

Following general procedure C, azadiene **115** was prepared by reaction of chalcone **137**²³⁷ (1.29 g, 5.00 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (856 mg, 5.00 mmol, 1 equiv.), TiCl₄ (115 μL, 1 M in CH₂Cl₂, 5.50 mmol, 1.1 equiv.) and NEt₃ (1.53 mL, 11.0 mmol, 2.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (63 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 1.09 g (53%) of azadiene **115** as an orange solid.



Mp: 131 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2979, 2915, 1613, 1528, 1291, 1146, 1080, 982, 868, 765, 751, 733, 702, 633.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26-8.11 (m, 1H, H₁₃), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.92-7.89 (m, 3H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.4-7.42 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H₁₂), 2.43 (s, 3H, H₂₂)

²³⁶ Shen, R.; Yang, J.; Zhu, S.; Chen C.; Wu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1259.

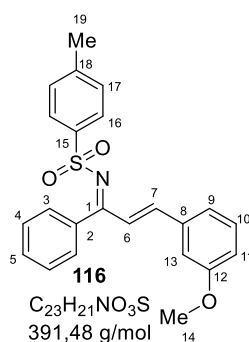
²³⁷ Shaykhutdinova P.; Oestreich, P. *Organometallics* **2016**, *35*, 2768–2771.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.5 (C_q, C₁), 148.6 (CH, C₁₂), 143.4 (C_q), 138.6 (C_q), 134.9 (C_q), 134.5 (C_q), 132.3 (C_q), 131.6 (CH), 131.0 (CH), 129.4 (CH x 2), 129.1 (CH), 129.0 (CH x 2 + CH), 128.7 (CH x 2), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH x 2), 126.2 (CH), 122.8 (C_q), 21.5 (CH₃, C₂₂).

HRMS *m/z* (EI⁺) calculated for C₂₆H₂₂NO₂S⁺ (M+H⁺): 412.1366, Found: 412.1353.

***N*-((1*Z*,2*E*)-3-(3-Methoxyphenyl)-1-phenylallylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**116**)**

Following general procedure **C**, azadiene **116** was prepared by reaction of chalcone **138** (540 mg, 2.16 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (369 mg, 2.16 mmol, 1 equiv.), TiCl₄ (261 μL, 1 M in CH₂Cl₂, 2.37 mmol, 1.1 equiv.) and NEt₃ (0.66 mL, 4.75 mmol, 2.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (27 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 60:40) afforded 409 mg (48%) of azadiene **116** as a yellow solid.



Mp: 114 °C

IR (neat, cm⁻¹): 1614, 1594, 1535, 1483, 1308, 1300, 1240, 1149, 1084, 827, 814, 777, 706, 681, 665

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17-8.07 (m, 1H, H₇), 7.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₃), 7.74-7.59 (m, 2H, H₁₇), 7.57-7.53 (m, 1H, H₁₀), 7.46-7.42 (m, 2H, H₁₆), 7.34-7.30 (m, 3H, H₄ + H₁₁), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₅), 7.07 (br s, 1H, H₁₃), 7.03 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₆), 6.97 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H₉), 3.84 (s, 3H, H₁₄), 2.43 (s,

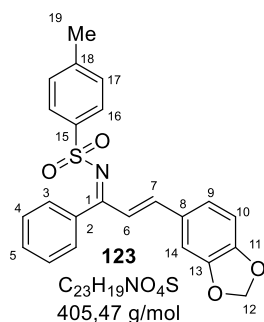
3H, H₁₉)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.5 (C_q, C₁), 159.9 (C_q, C₁₂), 148.7 (CH, C₆), 143.4 (C_q), 138.6 (C_q), 135.8 (C_q), 131.9 (CH, C₁₀), 130.1 (CH), 130.0 (CH x 2, C₄), 129.6 (CH x 2, C₁₇), 129.4 (C_q), 128.3 (CH x 2, C₁₆), 127.1 (CH x 2, C₃), 126.4 (C_q), 122.7 (CH, C₇), 121.4 (CH, C₅), 117.1 (CH, C₁₁), 113.4 (CH, C₁₃), 55.3 (CH₃, C₁₄), 21.5 (CH₃, C₁₉).

HRMS *m/z* (EI⁺) calculated for C₂₃H₂₂NO₃S⁺ (M+H⁺): 392.1315, Found: 392.1307.

***N*-((1*Z*,2*E*)-3-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-1-phenylallylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (123)**

Following general procedure **C**, azadiene **123** was prepared by reaction of chalcone **145**²³⁸ (1.20 g, 4.76 mmol, 1 equiv.), TsNH₂ (815 mg, 4.76 mmol, 1 equiv.), TiCl₄ (576 μL, 1 M in CH₂Cl₂, 5.24 mmol, 1.1 equiv.) and NEt₃ (1.46 mL, 10.5 mmol, 2.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (60 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 1.26 g (59%) of azadiene **123** as a yellow solid.



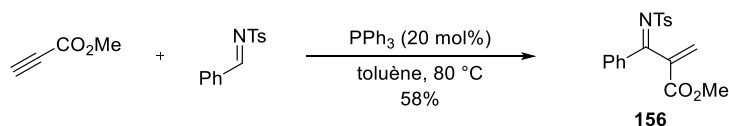
Mp: 141 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2897, 1614, 1593, 1502, 1443, 1299, 1285, 1254, 1239, 1147, 1083, 1032, 973, 927, 810, 683.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H, H₁₂), 2.42 (s, 3H, H₁₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 150.5 (C_q), 149.1 (CH), 148.6 (C_q), 143.3 (C_q), 138.8 (C_q), 131.7 (C_q), 130.7 (C_q), 129.4 (CH), 129.1 (C_q), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 125.8 (CH), 108.6 (CH), 107.0 (CH), 101.8 (CH₂, C₁₂), 21.6 (CH₃, C₁₉).

HRMS *m/z* (EI⁺) calculated for C₂₃H₂₀NO₄S⁺ (M+H⁺): 406.1108, Found: 406.1098.

Preparation of methyl (*Z*)-2-(phenyl(tosylimino)methyl)acrylate (156)

To a solution of (*E*)-*N*-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide (519 mg, 2.00 mmol, 1 equiv.) and triphenylphosphine (105 mg, 0.40 mmol, 20 mol%) in toluene (20 mL) at 80 °C was added dropwise a solution of methyl propiolate (0.21 mL, 2.40 mmol, 1.2 equiv.) in toluene (40 mL) over a period of 3 hours. The reaction mixture was then allowed to cool down to rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford azadiene as a white solid (687 mg, 58%). The NMR spectra were in accordance with those reported in the literature.²³⁹

²³⁸ Chiaradia, L. D.; Mascarello, A.; Purificação, M.; Vernal, J.; Cordeiro, M. N. S.; Zenteno, M. E.; Villarino, A.; Nunes, R. J.; Yunes R. A.; Terenzi, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6227.

²³⁹ Liu, H.; Zhang, Q.; Wang, L. and Tong, X. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1968-1972.

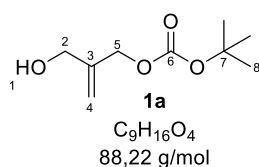
2. CHAPTER 1 : (4+4) Cycloadditions towards oxazocines

a. Preparation of carbonate precursors

Carbonates **1a**, **1b** and **1c** were prepared according to this representative procedure **D**.

tert-Butyl (2-(hydroxymethyl)allyl) carbonate (1a)

To a solution of freshly distilled 2-methylene-propane-1,3-diol (1.63 mL, 20.0 mmol, 1.2 equiv.), 4-DMAP (20.8 mg, 0.17 mmol, 10 mol%) and NEt₃ (2.31 mL, 16.6 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (200 mL) was added dropwise a 0.8 M solution of Boc₂O in CH₂Cl₂ (3.62 g, 16.6 mmol, 1 equiv.) at 0 °C. After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was quenched with HCl 1M and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 2.55 g (81%) of **1a** as a colourless oil. Spectral data match with those reported for this compound.

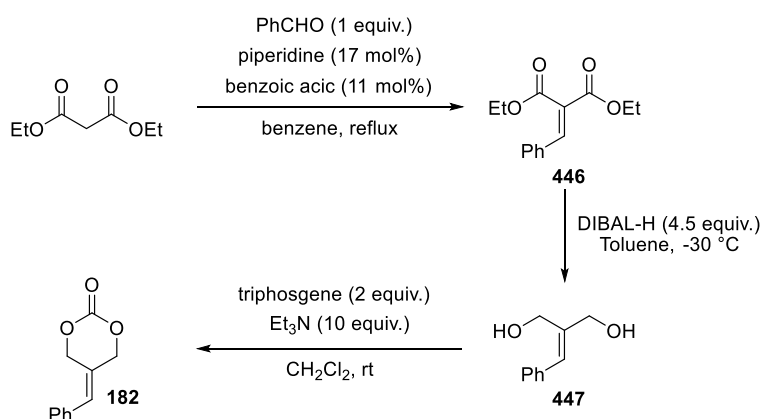


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (s, 1H, H₄ or H_{4'}), 5.21 (s, 1H, H₄ or H_{4'}), 4.63 (s, 2H, H₅), 4.17 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₂), 1.90 (br s, 1H, H₁), 1.49 (s, 9H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.6 (C_q, C₆), 143.2 (C_q, C₃), 114.9 (CH₂, C₄), 82.5 (C_q, C₇), 67.2 (CH₂, C₅), 63.7 (CH₂, C₂), 27.8 (CH₃ x 3, C₈).

Following general procedures, carbonates **1b**²⁴⁰ (Me) and **1c**²⁴¹ (Et) were prepared and their NMR spectra match with the data reported in the literature.

Preparation of 5-Benzylidene-1,3-dioxan-2-one (**182**)



To a solution of diethylmalonate (3.81 mL, 25.0 mmol, 1.04 equiv.) in benzene (25 mL) were added benzaldehyde (2.45 mL, 24.0 mmol, 1 equiv.), piperidine (0.39 mL, 4.00 mmol, 17 mol%) and benzoic acid (317 mg, 2.60 mmol, 0.11 equiv). After 16 hours of stirring under reflux, the mixture was quenched

²⁴⁰ Zuzana F.; Marcel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6735-6738.

²⁴¹ Lee, S.; Paek, S.; Yun, H.; Kim N.; Suh, Y. *Org. Lett.* **1996**, *13*, 3344.

with water and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with a 1 M aqueous solution of HCl, a 1 M aqueous solution of NaHCO₃, brine and concentrated under reduced pressure. The residue was concentrated under reduced pressure to afford crude **446** (3.31 g, 53%) as a colourless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁴²

To a solution of crude **446** (3.31 g, 13.3 mmol, 1 equiv.) in toluene (6 mL) was added dropwise at -30 °C DIBAL-H (40.2 mL, 59.9 mmol, 25wt% in toluene, 4.5 equiv.). After stirring at -30 °C for 3 hours, the reaction mixture was quenched with MeOH (7.5 mL) and poured into a solution of potassium sodium tartrate (1.9 M in H₂O). After stirring at rt for 1 hour, the reaction mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 35:65) to afford **447** (1.06 g, 49% yield) as a white solid. The NMR spectra matches with the data reported in the literature.²⁴³

To a solution of **447** (1.06 g, 6.45 mmol, 1 equiv.) and NEt₃ (8.94 mL, 64.5 mmol, 10 equiv.) in CH₂Cl₂ (120 mL) was added at 0 °C a solution of triphosgene (2.83 g, 12.9 mmol 2 equiv.) in CH₂Cl₂ (60 mL). The reaction mixture was stirred for 2 hours while gradually rising to room temperature, quenched with a NH₄Cl saturated aqueous solution and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) to afford **182** (873 mg, 4.59 mmol, 71%) as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁴⁴

²⁴² J. Gu, H. L. Holland, *Synthetic Communications*, **1998**, *28*, 3305-3315.

²⁴³ T. Miura, K. Okazaki, K. Ogawa, Y. Murakami, N. Imai, *Synthesis*, **2008**, *17*, 2695-2700.

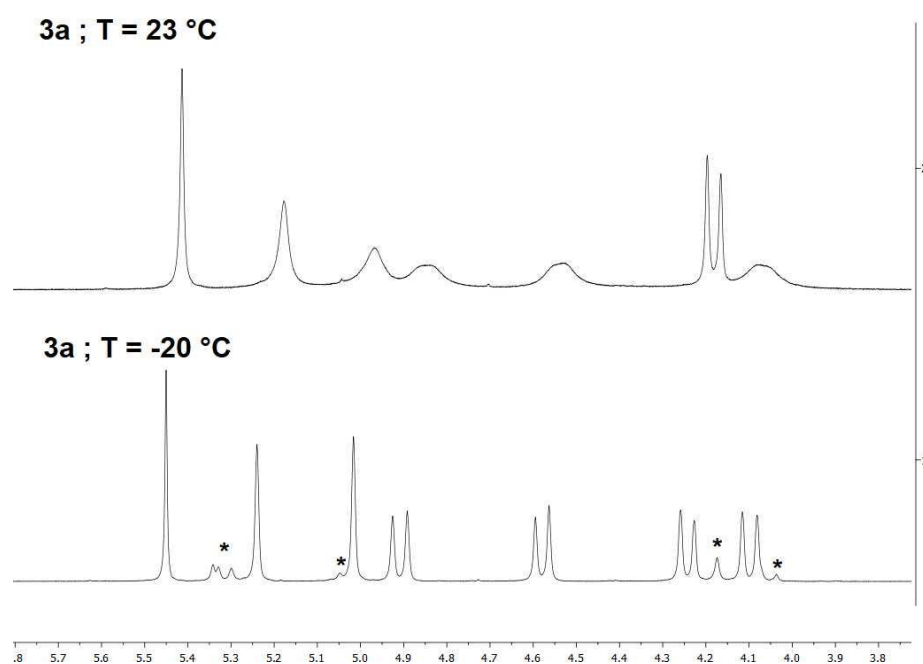
²⁴⁴ T. Hayashi. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3057-3059.

b. Synthesis of benzofuran-fused 1,5-oxazocines

NOTE: During the NMR analysis of our 8-membered cycloadducts, we observed an important temperature-dependence of our spectrum which reveal the presence of several conformers. This observation is a well-known phenomenon and has already been reported for similar heterocycles and oxazocines.²⁴⁵

Low and high-temperatures NMR experiments had to be run to obtained well resolved signals. The two series of compounds (benzofuran-fused oxazocines and monocyclic oxazocines) displayed a different behaviour.

The NMR experiments for benzofuran-fused 1,5-oxazocines were performed at low temperature (T = 20 °C) in CDCl₃ and the presence of two conformers was almost always detected. The amount of the minor conformer was about 10% in most cases (highlighted with an asterisk in the scheme below) but went up to 25% for 1,5-oxazocines bearing sterically demanding aryl groups such as 1-naphthyl (**93**).



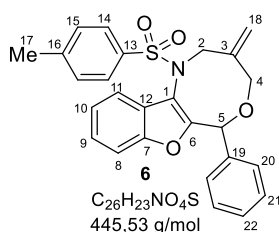
The following structures have been described as they were observed.

²⁴⁵ (a) Puar, M. S.; Yale H. L.; Cohen, A. I. *Organic Magnetic Resonance*, **1974**, *6*, 106. (b) Kleinpeter, E.; Gäbler M.; Schroth, W.; *Monatsh Chem.* **1988**, *119*, 233; (c) Tanaka, S.; Hashimoto, K.; Watanabe H.; Sakaguchi, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**, *21*, 1683. (d) Averso, M. C.; Bonaccorsi, P.; Giannetto P.; Leigh, D. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6857.

General procedure E for the preparation of 3-methylene-6-phenyl-1-tosyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-c][1,5]oxazocine 6

In a screw-cap SVL tube filled with argon, Pd₂(dba)₃ (13.7 mg, 0.015 mmol, 5 mol%) and dppe (12.0 mg, 0.03 mmol, 10 mol%) were added in benzene (3 mL, 0.1 M) and stirred for 15 minutes at rt. Carbonate 1a (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) and azadiene 5 (113 mg, 0.30 mmol) were then added. After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was filtered over silica (CH₂Cl₂) and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 85:15) to afford **6** (109 mg, 81%) as a yellow solid.

3-Methylene-6-phenyl-1-tosyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-c][1,5]oxazocine (6)



Mp = 146 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2922, 1597, 1494, 1452, 1384, 1346, 1180, 1157, 1095, 1069, 747.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.41-7.12 (m, 10H), 5.45 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.24 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.02

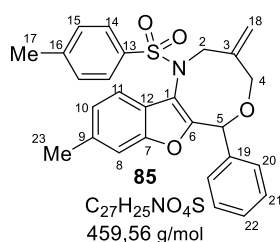
(s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.91 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.58 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.24 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.10 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 2.44 (s, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 154.4, 153.0, 143.5, 139.3, 138.1, 136.4, 129.3 (CH x 2), 128.5, 128.4 (CH x 2), 127.8 (CH x 2), 127.6 (CH x 2), 126.6, 124.6, 123.1, 122.7, 120.0, 116.0, 111.3, 79.0 (CH₂, C₂ or C₄), 75.9 (CH₂, C₂ or C₄), 54.7 (CH, C₅), 21.6 (CH₃, C₁₇).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₆H₂₄NO₄S⁺ (M+H⁺): 446.1421. Found: 446.1410.

9-Methyl-3-methylene-6-phenyl-1-tosyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-c][1,5]oxazocine (85)

Following general procedure E, oxazocine **85** was prepared by reaction (16 h, rt) of azadiene **66** (77.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), allyl carbonate **1a** (56.5 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and dppe (8.0 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/petroleum ether = 70:30 to 80:20) afforded 119 mg (86%) of benzofuran-fused 1,5-oxazocine **85** as a yellow solid.



Mp = 204 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 3071, 2920, 1597, 1493, 1452, 1343, 1174, 1160, 1096, 1081, 1031, 936, 892, 850, 810, 676.

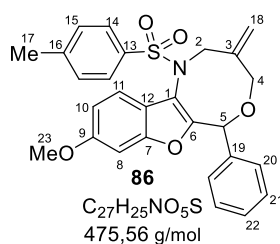
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15-7.07 (m, 4H), 5.40 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.21 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.99 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.87 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.55 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.22 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.07 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 2.42 (s, 3H, H₁₇ or H₂₃), 2.40 (s, 3H, H₁₇ or H₂₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 153.6, 153.5, 143.5, 139.5, 138.2, 136.5, 135.0, 129.3 (CH x 2), 128.5, 128.4 (CH x 2), 127.9 (CH x 2), 127.6 (CH x 2), 124.5, 124.0, 122.6, 119.6, 116.0, 111.5, 79.1 (CH₂, C₂ or C₄), 76.0 (CH₂, C₂ or C₄), 54.7 (CH, C₅), 21.7 (CH₃ x 2, C₁₇ + C₂₃).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₆NO₄S⁺ (M+H⁺): 460.1577. Found: 460.1568.

9-Methoxy-3-methylene-6-phenyl-1-tosyl-1,3,4,6-tetrahydro-2*H*-benzofuro[2,3-*c*][1,5]oxazocine (**86**)

Following general procedure E, oxazocine **86** was prepared by reaction (16 h, rt) of azadiene **67** (122 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.), allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/petroleum ether = 70:30 to 85:15) afforded 68.0 mg (72%) of benzofuran-fused 1,5-oxazocine **86** as a yellow solid.



Mp = 84 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 3032, 2837, 1621, 1596, 1493, 1345, 1274, 1159, 1145, 1093, 1073, 930, 812, 699, 660.

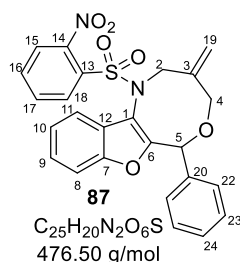
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 2H), 5.40 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.23 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.02 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.88 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.56 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.22 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.08 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 3.80 (s, 3H, H₂₃), 2.42 (s, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 157.8, 154.0, 153.0, 143.5, 139.4, 138.2, 136.4, 129.3 (CH x 2), 128.4, 128.3 (CH x 2), 127.8 (CH x 2), 127.5 (CH x 2), 122.5, 120.3, 119.6, 115.9, 112.0, 95.6, 79.0 (CH₂, C₂ or C₄), 75.9 (CH₂, C₂ or C₄), 55.5, 54.7, 21.6 (CH₃, C₁₇).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₆NO₄S⁺ (M+H⁺): 476.1526. Found: 476.1517.

1-((4-Methyl-2-nitrophenyl)sulfonyl)-3-methylene-6-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-c]-[1,5]oxazocine (**87**)

Following general procedure **E**, oxazocine **87** was prepared by reaction (6 h, rt) of azadiene **12** (122 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.), allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 115 mg (80%) of benzofuran-fused 1,5-oxazocine **87** as a yellow solid.



Mp = 179 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 3060, 2926, 1781, 1744, 1589, 1542, 1349, 1171, 1125, 998, 933, 898, 776, 746, 724, 698.

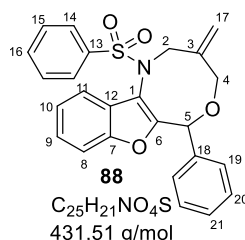
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 7.84-7.60 (m, 3H), 7.50-7.11 (m, 10H), 5.46 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.26 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.20 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 5.01 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.92 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.26 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.17 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 155.7, 153.1, 147.4, 139.5, 138.2, 133.4, 133.2, 132.0, 131.6, 128.9, 128.4, 128.4, 128.3 (CH x 2), 127.4 (CH x 2), 126.0, 124.7, 123.9, 123.2, 123.1, 119.3, 115.0, 111.5, 78.7 (CH₂, C₂ or C₄), 76.3 (CH₂, C₂ or C₄), 55.5 (CH, C₅).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₅H₂₁N₂O₆S⁺ (M+H⁺): 477.1115. Found: 477.1120.

3-Methylene-6-phenyl-1-(phenylsulfonyl)-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-c][1,5]oxazocine (**88**)

Following general procedure **E**, oxazocine **88** was prepared by reaction (6 h, rt) of azadiene **13** (108 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded 32.3 mg (25%) of benzofuran-fused 1,5-oxazocine **88** as a yellow oil.



IR (neat, cm⁻¹) 1447, 1347, 1159, 1094, 1073, 748, 721, 687.

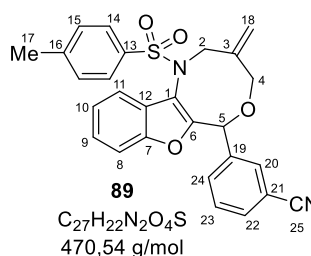
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 7.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.25-7.25 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 2H), 5.43 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.24 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.01 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.91 (d, *J* = 13.9, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.23 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.09 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$) δ 154.79, 153.25, 139.74, 139.42, 138.34, 133.12, 129.09, 128.87, 128.77, 127.92, 127.89, 126.73, 124.90, 123.42, 123.30, 120.07, 116.14, 111.66, 79.20, 77.49, 76.17, 55.04 (CH, C_5).

HRMS m/z (EI^+) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 432.1264, Found: 432.1270.

3-(3-Methylene-1-tosyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-c][1,5]oxazocin-6-yl)benzotrile (89)

Following general procedure E, oxazocine **89** was prepared by reaction (24 h, rt) of azadiene **16** (120 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.), allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (3 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (13.7 mg, 15.0 μmol , 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol , 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (n -pentane/ Et_2O = 70:30 to 50:50) afforded 89.3 mg (63%) of benzofuran-fused 1,5-oxazocine **89** as a white solid.



Mp = 78 $^\circ\text{C}$.

IR (neat, cm^{-1}): 2920, 2229, 1597, 1451, 1345, 1158, 1088, 845, 810, 747.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$) δ 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 1 H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.37-7.25 (m, 6H), 5.45 (s, 1H, H_5 or $\text{H}_{18/18'}$), 5.26 (s, 1H, H_5 or $\text{H}_{18/18'}$), 5.05 (s, 1H, H_5 or $\text{H}_{18/18'}$),

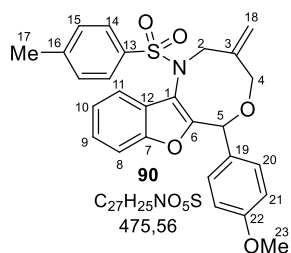
4.99 (d, J = 13.9 Hz, 1H, $\text{H}_{2/2'}$ or $\text{H}_{4/4'}$), 4.64 (d, J = 12.2 Hz, 1H, $\text{H}_{2/2'}$ or $\text{H}_{4/4'}$), 4.23 (d, J = 12.2 Hz, 1H, $\text{H}_{2/2'}$ or $\text{H}_{4/4'}$), 4.08 (d, J = 13.9 Hz, 1H, $\text{H}_{2/2'}$ or $\text{H}_{4/4'}$), 2.47 (s, 3H, H_{17}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$) δ 153.1, 153.0, 143.7, 139.5, 138.9, 136.7, 132.0, 132.0, 130.7, 129.5 (CH x 2), 129.2, 127.4 (CH x 2), 126.3, 125.0, 123.3, 120.0, 118.7, 116.1, 111.8, 111.3, 75.9 (CH_2 , C_2 or C_4), 54.9 (CH, C_5), 21.7 (CH_3 , C_{17}).

HRMS m/z (ESI^+) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 471.1373. Found: 471.1374.

6-(4-Methoxyphenyl)-3-methylene-1-tosyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-c][1,5]oxazocine (90)

Following general procedure E, oxazocine **90** was prepared by reaction (16 h, rt) of azadiene **21** (122 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.), allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (3 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (13.7 mg, 15.0 μmol , 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol , 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ Et_2O = 60:40 to 50:50) afforded 94.5 mg (66%) of benzofuran-fused 1,5-oxazocine **90** as a yellow solid.



Mp = 186 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2918, 2885, 1611, 1513, 1452, 1347, 1252, 1180, 1159, 1096, 1066, 1031, 938, 898, 828, 811, 755, 673.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.39-7.23 (m, 5H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H,

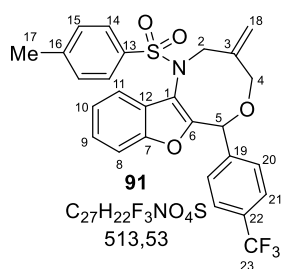
H₅ or H_{18/18'}), 5.20 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.97 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.85 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.53 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.21 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.04 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 3.81 (s, 3H, H₂₃), 2.41 (s, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 159.3, 154.7, 153.0, 143.5, 139.5, 136.5, 130.5, 129.3 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 127.9 (CH x 2), 126.6, 124.6, 123.1, 122.6, 120.0, 116.1, 113.6 (CH x 2), 111.3, 78.7 (CH₂, C₂ or C₄), 75.8 (CH₂, C₂ or C₄), 55.2, 54.7, 21.7 (CH₃, C₁₇).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₆NO₅S⁺ (M+H⁺): 476.1526. Found: 476.1518.

3-Methylene-1-tosyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-c][1,5]-oxazocine (**91**)

Following general procedure E, oxazocine **91** was prepared by reaction (2.5 h, rt) of azadiene **22** (44.3 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.), allyl carbonate **1a** (28.2 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (1 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (4.6 mg, 5.00 μmol, 5 mol%) and dppe (4.0 mg, 10.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 80:20) afforded 21.6 mg (42%) of benzofuran-fused 1,5-oxazocine **91** as a yellow solid.



Mp = 80 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 3064, 2925, 2855, 1619, 1597, 1453, 1347, 1322, 1158, 1121, 1094, 1066, 1018, 838, 813, 747.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47-7.20 (m, 8H), 5.48 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.23 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}),

5.02 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.63 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.23 (dd, *J* = 12.8 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.06 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 2.41 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 153.6, 153.1, 143.6, 141.9, 139.3, 136.7, 129.4 (2C), 127.9 (2C), 127.6 (2C), 126.4, 125.2 (CH x 2, q, C-F, ³J_{C-F} = 3.9 Hz, C₂₁), 124.9, 123.3, 122.9, 120.1, 116.3, 111.3, 78.1, 76.0, 54.6, 21.6.²⁴⁶

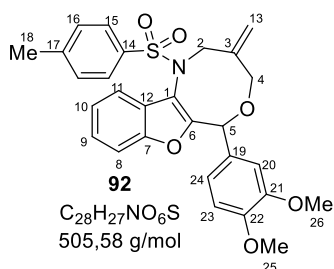
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.6.

²⁴⁶ CF₃ and C-CF₃ could not be detected.

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₃F₃NO₄S⁺ (M+H⁺): 514.1294. Found: 514.1285.

6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-methylene-1-tosyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-c][1,5]-oxazocine (**92**)

Following general procedure **E**, oxazocine **92** was prepared by reaction (36 h, rt) of azadiene **27** (131 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.), allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) afforded 90.1 mg (59%) of benzofuran-fused 1,5-oxazocine **92** as a red oil.



IR (neat, cm⁻¹): 2928, 1595, 1513, 1452, 1343, 1260, 1231, 1156, 1094, 1076, 1025, 845, 812, 746, 733, 655.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36-7.20 (m, 7H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.43 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.19 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.93 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.79 (d, J = 13.4 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.63 (d,

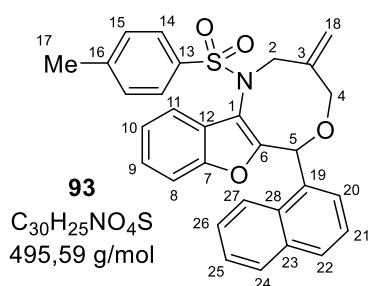
J = 12.9 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.28 (d, J = 12.9 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 3.97 (d, J = 13.4 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 3.91 (s, 3H, H₂₅ or H₂₆), 3.89 (s, 3H, H₂₅ or H₂₆), 2.45 (s, 3H, H₁₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 155.1, 153.0, 148.7 (CH x 2), 143.6, 139.5, 137.0, 130.8, 129.5 (CH x 2), 127.5 (CH x 2), 126.2, 124.5, 123.1, 122.4, 120.1, 119.4, 115.9, 111.5, 110.4, 109.9, 79.2 (CH₂, C₂ or C₄), 75.8 (CH₂, C₂ or C₄), 55.8, 55.7, 54.3, 21.7 (CH₃, C₁₈).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₈H₂₈NO₆S⁺ (M+H⁺): 506.1632. Found: 506.1636.

3-Methylene-6-(naphthalen-1-yl)-1-(phenylsulfonyl)-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-c][1,5]-oxazocine (**93**)

Following general procedure **E**, oxazocine **93** was prepared by reaction (22 h, rt) of azadiene **28** (128 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.), allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (*n*-pentane/Et₂O = 80:20) afforded 96.8 mg (65%) of benzofuran fused-1,5-oxazocine **93** as an orange solid.



Mp = 181 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 3052, 2920, 1597, 1452, 1343, 1180, 1158, 1091, 1070, 788, 774, 747.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65-

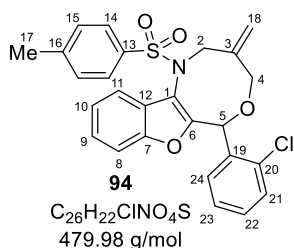
7.51 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.09 (br d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.85 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H, H₅), 5.31 (s, 1H, H_{18/18'}), 5.05 (s, 1H, H_{18/18'}), 4.83 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.59 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.40 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.14 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 2.25 (s, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 154.1, 153.0, 143.6, 139.4, 135.8, 133.5, 133.4, 130.8, 129.9, 129.2 (CH x 2), 128.7, 128.0 (CH x 2), 127.4, 126.7, 126.6, 126.4, 125.7, 125.6, 125.1, 124.7, 123.3, 122.9, 122.8, 120.1, 112.3, 111.4, 54.6 (CH, C₅), 21.5 (CH₃, C₁₇).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₆NO₄S⁺ (M+H⁺): 496.1577. Found: 496.1577.

6-(2-Chlorophenyl)-3-methylene-1-tosyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-c][1,5]oxazocine (**94**)

Following general procedure E, oxazocine **94** was prepared by reaction (16 h, rt) of azadiene **14** (123 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.), allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μ mol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 70:30 to 80:20) afforded 123 mg (85%) of benzofuran-fused 1,5-oxazocine **94** as a yellow solid.



Mp = 187 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 3055, 2860, 1593, 1454, 1343, 1182, 1160, 1096, 1074, 1040, 932, 912, 852, 810, 755, 672.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.44 (br d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39-7.25 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H),

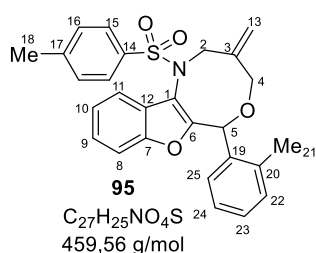
7.15-7.10 (m, 1H), 6.84 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.26 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.89 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.56 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.31 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.06 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 2.38 (s, 3H, H₁₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 153.8, 153.1, 143.5, 139.3, 136.5, 135.7, 133.7, 129.8, 129.7, 129.3 (CH x 2), 129.3, 127.8 (CH x 2), 126.9, 126.4, 124.7, 123.2, 123.0, 119.9, 117.6, 111.4, 76.2 (CH₂, C₂ or C₄), 74.9 (CH₂, C₂ or C₄), 54.7 (CH, C₅), 21.6 (CH₃, C₁₇).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₆H₂₃³⁵ClNO₄S⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 480.1031. Found: 480.1025.3

3-Methylene-6-(*o*-tolyl)-1-tosyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-*c*][1,5]oxazocine (95)

Following general procedure E, oxazocine **95** was prepared by reaction (6 days, rt) of azadiene **15** (117 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.), allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 107 mg (78%) of benzofuran-fused 1,5-oxazocine **95** as an orange solid.



Mp = 159 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2920, 1596, 1452, 1382, 1342, 1288, 1177, 1153, 1097, 1074, 1055, 938, 897, 851, 809, 738.

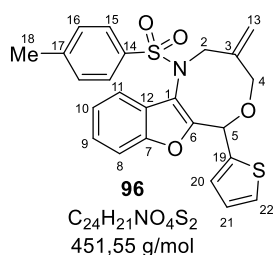
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 7.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.38-7.17 (m, 7H), 7.04 (br s, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 5.66 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.23 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.99 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.56 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.22 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.07 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 2.49 (s, 3H, H₁₈ or H₂₁), 2.47 (s, 3H, H₁₈ or H₂₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 154.6, 154.6, 152.9, 152.9, 143.6, 143.5, 139.3, 136.3, 136.3, 136.1, 136.1, 134.6, 130.2, 130.2, 129.8, 129.3, 129.3, 128.5, 127.8, 127.8, 127.7, 126.4, 126.0, 124.5, 123.1, 122.8, 119.8, 116.9, 111.3, 76.2 (CH₂, C₂ or C₄), 75.3 (CH₂, C₂ or C₄), 54.6 (CH, C₅), 21.6 (CH₃, C₁₈ or C₂₁), 19.4 (CH₃, C₁₈ or C₂₁).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₆NO₄S⁺ (M+H⁺): 460.1577. Found: 460.1594.

3-Methylene-6-(thiophen-2-yl)-1-tosyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-*c*][1,5]oxazocine (96)

Following general procedure E, oxazocine **96** was prepared by reaction (24 h, rt) of azadiene **29** (114 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.), allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (toluene + 1% acetone) afforded 85.1 mg (63%) of benzofuran-fused 1,5-oxazocine **96** as an orange oil.



IR (neat, cm⁻¹): 2922, 1616, 1596, 1452, 1347, 1180, 1158, 1093, 1072, 839, 812, 746, 701.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 6H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 5.65 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 5.16 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.97 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}).

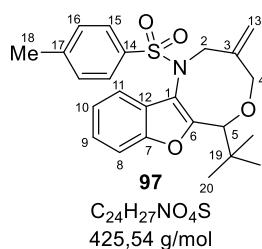
H_{18/18'}), 4.72 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.33 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.13 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.07 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 2.35 (s, 3H, H₁₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 153.0, 152.9, 143.4, 141.0, 139.0, 135.7, 129.1 (CH x 2), 128.9, 128.4, 127.6 (CH x 2), 126.4, 126.2, 126.1, 124.9, 123.3, 120.2, 116.0, 111.3, 75.6 (CH₂, C₂ or C₄), 74.0 (CH₂, C₂ or C₄), 54.4 (CH), 21.7 (CH₃).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₄H₂₂NO₄S₂⁺ (M+H⁺): 452.0985. Found: 452.1002.

6-(*tert*-Butyl)-3-Methylene-1-tosyl-1,3,4,6-tetrahydro-2*H*-benzofuro[2,3-*c*][1,5]oxazocine (97)

Following general procedure E, oxazocine **97** was prepared by reaction (48 h, rt) of azadiene **30** (45.5 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.), allyl carbonate **1a** (28.2 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in benzene (1 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (4.58 mg, 5.00 μmol, 5 mol%) and dppe (4.46 mg, 10.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 30.5 mg (72%) of benzofuran-fused 1,5-oxazocine **97** as an orange oil.



IR (neat, cm⁻¹): 2923, 1731, 1596, 1513, 1452, 1343, 1260, 1231, 1156, 1140, 1094, 1075, 1024, 911, 845, 812, 746, 728, 665.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48-7.09 (m, 6H), 4.96 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.73 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 4.46 (d, *J* = 13.0 Hz, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 4.07 (s, 1H, H₅ or H_{18/18'}), 3.93 (d, *J* = 11. Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 3.93 (d,

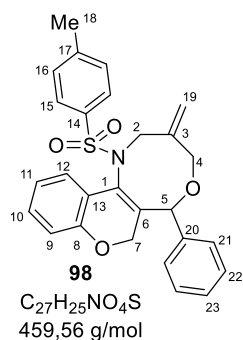
J = 11.7 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 3.90 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H_{2/2'} or H_{4/4'}), 2.49 (s, 3H, H₁₈), 1.06 (s, 9H, H₁₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, -20 °C) δ 155.2, 152.8, 143.6, 139.7, 136.3, 129.7, 129.5 (2C), 127.8 (2C), 127.3, 126.3, 124.3, 122.9, 120.7, 119.6, 117.7, 111.2, 85.1 (CH₂, C₂ or C₄), 75.8 (CH₂, C₂ or C₄), 54.2 (CH, C₅), 36.8 (C_q, C₁₉), 26.3 (CH₃ x 3, C₂₀), 21.7 (CH₃, C₁₈).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₄H₂₈NO₄S⁺ (M+H⁺): 426.1734. Found: 426.1735.

3-Methylene-6-phenyl-1-tosyl-1,3,4,7-tetrahydro-2*H*,6*H*-chromeno[3,4-*c*][1,5]oxazocine (98)

Following general procedure E, oxazocine **98** was prepared by reaction (3 h, 50 °C) of azadiene **76** (117 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (*n*-pentane/Et₂O = 80:20) afforded 67.9 mg (49%) of 1,5-oxazocine **98** as a yellow solid.



Mp = 144 °C.

IR (neat, cm^{-1}): 2920, 2871, 1643, 1605, 1482, 1453, 1340, 1238, 1159, 1088, 1052, 1044, 841, 765, 714.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 3H), 7.09 (ddd, J = 8.1, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 6.75-6.64 (m, 3H), 5.56 (s, 1H, H_5), 5.41 (s, 1H, H_{19}), 5.34 (s, 1H, H_{19}), 4.74 (d, J = 14.1 Hz, 1H, $H_{2/2'}$ or $H_{4/4'}$), 4.53 (d, J = 14.9 Hz, 1H, $H_{2/2'}$ or $H_{4/4'}$), 4.36 (d, J = 14.8 Hz, 1H, $H_{2/2'}$ or $H_{4/4'}$), 4.18 (s, 2H,

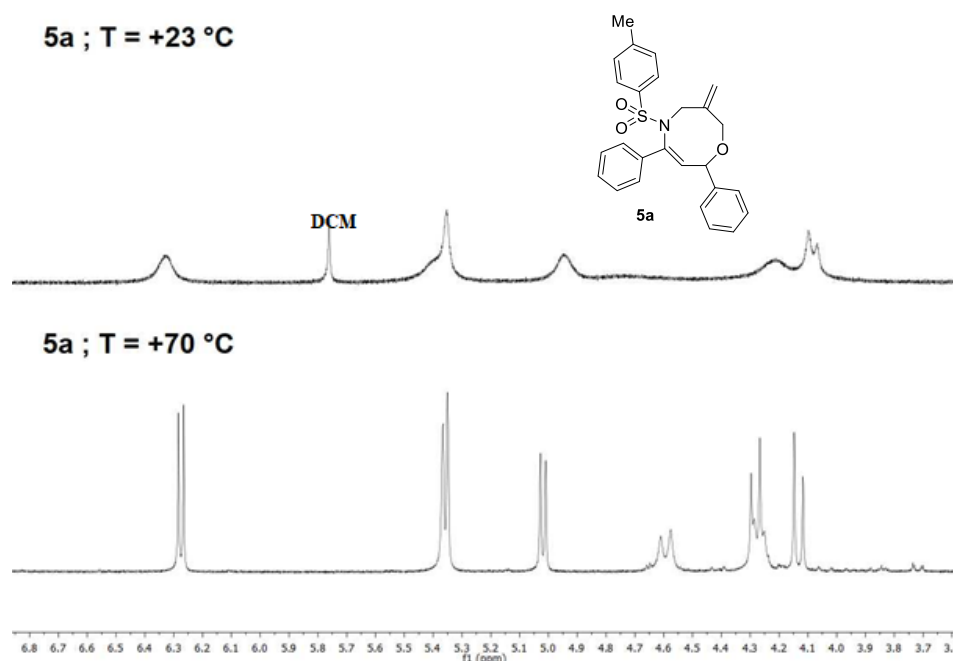
H_7), 3.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H, $H_{2/2'}$ or $H_{4/4'}$), 2.40 (s, 3H, H_{18}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155.1 (C_q), 143.8 (C_q), 141.5 (C_q), 138.2 (C_q), 137.9 (C_q), 134.8 (C_q), 132.1 (C_q), 130.1 (CH), 129.8 (CH x 2), 128.3 (CH x 2), 127.4 (CH), 127.3 (CH x 2), 125.7 (CH x 2), 125.0 (CH_2 , C_{19}), 124.2 (CH), 121.0 (CH), 120.1 (C_q), 116.0 (CH), 75.2 (CH, C_5), 71.7 (CH_2 , C_7), 65.8 (CH_2 , C_2 or C_4), 56.8 (CH_2 , C_2 or C_4), 21.5 (CH_3 , C_{18}).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for $C_{27}H_{26}NO_4S^+$ ($M+H^+$): 460.1577. Found: 460.1580.

c. Synthesis of 1,5-oxazocines

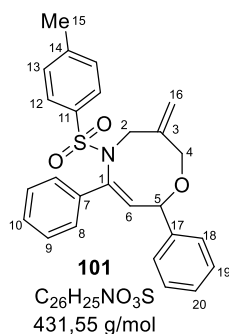
NOTE: The NMR experiments for monocyclic 1,5-oxazocines were performed at high temperature ($T = +70\text{ }^{\circ}\text{C}$) in DMSO- d_6 to obtain well-resolved signals (CDCl_3 at low temperature gave a worse resolution in the case of monocyclic compounds) The presence of a second conformer was not observed in this case (except in very small amount in a few cases). However, it was not possible to observe several carbon signals. The quaternary and $\text{C}(\text{sp}^3)$ carbons (except for the methyl of the tosyl group) always displayed no or very weak signals. In almost all cases cases, only very few carbon peaks could be observed. This behavior of oxazinanes and related heterocyclic eight-membered rings in NMR spectroscopy have been previously reported in the literature.²⁴⁵



The following structures were described as observed.

General procedure F for the preparation of (Z)-3-methylene-6,8-diphenyl-5-tosyl-3,4,5,8-tetrahydro-2H-1,5-oxazocine (101)

In a screw-cap SVL tube filled with argon, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13.7 mg, 0.015 mmol, 5 mol%) and dppe (12.0 mg, 0.03 mmol, 10 mol%) were added in toluene (3 mL) and stirred at rt for 15 minutes. Carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) and azadiene **103** (108 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) were then added. After 6 hours of stirring at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, the reaction mixture was filtered over silica gel (CH_2Cl_2) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford **101** (99.7 mg, 77%) as a yellow solid.



Mp = 124 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2919, 2855, 1731, 1598, 1493, 1446, 1342, 1157, 1091, 1066, 769, 697, 671.

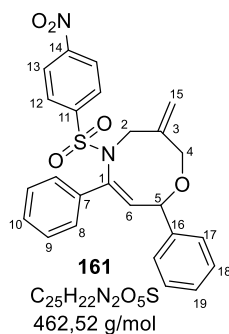
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C) δ 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42-7.28 (m, 6H), 7.23-7.12 (m, 7H), 6.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.12 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H, H₂₀).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C) δ 143.1, 142.2, 140.9, 137.5, 132.8, 129.3, 128.1, 128.1, 127.4, 127.0, 126.5, 126.2, 122.7, 72.8 (CH₂, C₂ or C₄), 56.7 (CH, C₅), 20.8 (CH₃, C₁₅).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₆H₂₆NO₃S⁺ (M+H⁺): 432.1628. Found: 432.1642.

(Z)-3-Methylene-5-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-6,8-diphenyl-3,4,5,8-tetrahydro-2H-1,5-oxazocine (161)

Following general procedure **F** 1,5-oxazocine **161** was prepared by reaction (2.5 h, 50 °C) of azadiene **107** (118 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (toluene + 1% acetone) afforded 84.3 mg (61%) of 1,5-oxazocine **161** as a white solid.



Mp = 61 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2917, 2859, 1603, 1526, 1493, 1447, 1347, 1310, 1161, 1091, 1069, 1029, 848, 763, 737.

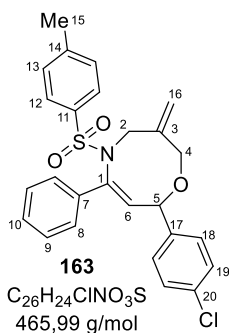
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C) δ 8.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.44-7.14 (m, 10H), 6.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.68-4.43 (m, 2H), 4.35 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C) δ 128.1, 127.8, 127.7, 127.1, 126.4, 125.8, 123.5.

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₅H₂₃N₂O₅S⁺ (M+H⁺): 463.1322. Found: 463.1326.

(Z)-8-(4-Chlorophenyl)-3-methylene-6-phenyl-5-tosyl-3,4,5,8-tetrahydro-2H-1,5-oxazocine (163)

Following general procedure F, 1,5-oxazocine **163** was prepared by reaction (7 h, 50 °C) of azadiene **118** (119 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (*n*-pentane/Et₂O = 80:20) afforded 53.9 mg (38%) of 1,5-oxazocine **163** as a waxy solid.



IR (neat, cm⁻¹): 2919, 2855, 1597, 1490, 1341, 1156, 1089, 1014, 998, 812, 768, 694, 668

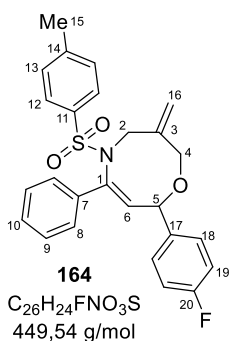
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.5 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.27-7.20 (m, 7H), 6.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H, H₁₅)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆, 70 °C)²⁴⁷

HRMS *m/z* (EI⁺) calculated for C₂₆H₂₅ClNO₃S⁺ (M+H⁺): 466.1238. Found: 466.1252.

(Z)-8-(4-Fluorophenyl)-3-methylene-6-phenyl-5-tosyl-3,4,5,8-tetrahydro-2H-1,5-oxazocine (164)

Following general procedure F, 1,5-oxazocine **164** was prepared by reaction (1 h, 50 °C) of azadiene **121** (37.9 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (37.6 mg, 0.20 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (1 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (4.78 mg, 5.00 μmol, 5 mol%) and dppe (3.98 mg, 10.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 28.2 mg (63%) of 1,5-oxazocine **164** as a yellow solid.



Mp = 68 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 3057, 2921, 2860, 1601, 1509, 1345, 1222, 1159, 1093, 839, 769.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 7H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.57 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 4.14 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H, H₁₅).

¹³C NM (101 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 141.7, 137.2, 136.7, 136.7, 129.0, 128.3, 128.2, 127.8, 127.8, 126.6, 125.9, 114.6, 114.4, 20.5 (CH₃, C₁₅).

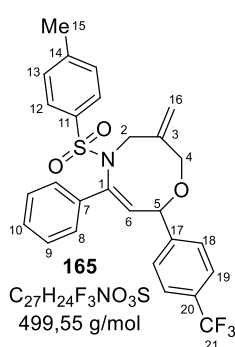
²⁴⁷ Carbons could not be detected, even at 70 °C.

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -114.8.

HRMS m/z (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FNO}_3\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 450.1534. Found: 450.1545.

(Z)-3-Methylene-6-phenyl-5-tosyl-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4,5,8-tetrahydro-2H-1,5-oxazocine (165)

Following general procedure F, 1,5-oxazocine **165** was prepared by reaction (8 h, 50 °C) of azadiene **122** (42.9 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (37.6 mg, 0.20 mmol, 2 equiv.) in toluene (1 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (4.58 mg, 5.00 μmol , 5 mol%) and dppe (3.98 mg, 10.0 μmol , 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ Et_2O = 90:10) afforded 31.7 mg (63%) of 1,5-oxazocine **165** as a waxy solid.



IR (neat, cm^{-1}): 2924, 2861, 1344, 1322, 1157, 1092, 1065, 1017, 842, 766, 668.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 70 °C) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28-7.19 (m, 7H), 6.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.12 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 2H), 4.18 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H, H15).

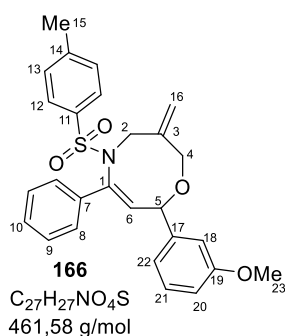
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , 70 °C) δ 145.1, 142.8, 141.5, 131.5, 129.0, 127.9, 127.7, 126.8, 126.6, 125.9, 124.6 (CH x 2, d, C-F, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3.7 Hz), 20.4 (CH_3 , C_{15}).

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.8.

HRMS m/z (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 500.1502. Found: 500.1509.

(Z)-8-(3-Methoxyphenyl)-3-methylene-6-phenyl-5-tosyl-3,4,5,8-tetrahydro-2H-1,5-oxazocine (166)

Following general procedure F, 1,5-oxazocine **166** was prepared by reaction (5 h, 50 °C) of azadiene **116** (117 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (113 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.) in toluene (3 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (13.7 mg, 15.0 μmol , 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol , 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (n -pentane/ Et_2O = 80:20) afforded 86.5 mg (62%) of 1,5-oxazocine **166** as a yellow solid.



Mp = 118 °C.

IR (neat, cm^{-1}): 2921, 2846, 1597, 1489, 1464, 1444, 1338, 1265, 1247, 1157, 1095, 1074, 1039, 871, 817, 766.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 70 °C) δ 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 8H), 6.94-6.87 (m, 3H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.00

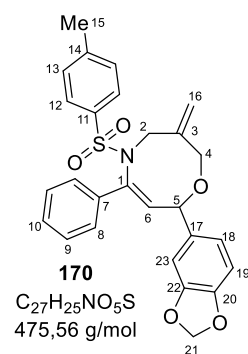
(d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.57 (br d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.27 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H, H₂₃), 2.36 (s, 3H, H₁₅).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 159.1, 142.8, 142.1, 141.8, 137.2, 129.0, 128.9, 127.8, 126.6, 125.9, 118.5, 118.2, 112.8, 112.0, 107.1, 54.8 (CH₃, C₂₃), 20.5 (CH₃, C₁₅).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₈NO₄S⁺ (M+H⁺): 462.1734. Found: 462.1735.

(Z)-8-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-methylene-6-phenyl-5-tosyl-3,4,5,8-tetrahydro-2H-1,5-oxazocine (170)

Following general procedure F, 1,5-oxazocine **170** was prepared by reaction (6 h, 50 °C) of azadiene **123** (122 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (113 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.) in toluene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μ mol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μ mol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (*n*-pentane/Et₂O = 80:20 to 60:40) afforded 93.8 mg (66%) of 1,5-oxazocine **170** as a yellow solid.



Mp = 85 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2919, 2856, 1778, 1598, 1487, 1441, 1341, 1243, 1156, 1092, 1034, 929, 809, 767, 669.

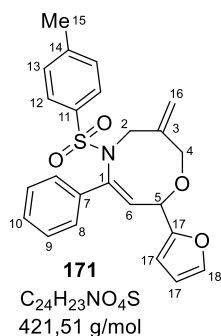
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 7.51 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28-7.19 (m, 7H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 7.2$, 1.6 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.11 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 146.9, 146.3, 141.8, 137.2, 134.4, 129.0, 127.7, 126.6, 125.9, 119.8, 107.5, 100.5, 20.5 (CH₃, C₁₅).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₆NO₅S⁺ (M+H⁺): 476.1526. Found: 476.1528.

(Z)-8-(Furan-2-yl)-3-methylene-6-phenyl-5-tosyl-3,4,5,8-tetrahydro-2H-1,5-oxazocine (171)

Following general procedure F, 1,5-oxazocine **171** was prepared by reaction (24 h, 50 °C) of azadiene **124** (35.1 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (37.6 mg, 0.20 mmol, 2 equiv.) in toluene (1 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (4.56 mg, 5.00 μ mol, 5 mol%) and dppe (3.98 mg, 10.0 μ mol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (toluene + 1% acetone) afforded 37.5 mg (89%) of 1,5-oxazocine **171** as a waxy solid.



IR (neat, cm⁻¹): 2916, 2860, 1597, 1494, 1446, 1342, 1156, 1091, 933, 812, 766, 738.

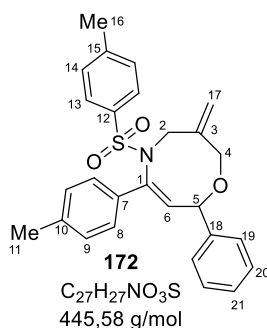
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 7.62-7.60 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 5H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.47-6.44 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.18 (br d, *J* = 14.0 Hz), 4.17 (d, *J* = 12.2 Hz), 4.05 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H, H₁₅).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 152.4, 142.9, 142.4, 141.6, 139.5, 136.8, 136.6, 129.0, 128.7, 128.0, 127.8, 126.6, 125.9, 122.3, 110.0, 107.6, 71.7 (CH₂, C₂ or C₄), 69.7 (CH₂, C₂ or C₄), 56.4 (CH, C₅), 20.5 (CH₃, C₁₅).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₄H₂₄NO₄S⁺ (M+H⁺): 422.1421. Found: 422.1423.

(*Z*)-3-Methylene-8-phenyl-6-(*p*-tolyl)-5-tosyl-3,4,5,8-tetrahydro-2H-1,5-oxazocine (**172**)

Following general procedure **F**, 1,5-oxazocine **172** was prepared by reaction (7 h, 50 °C) of azadiene **114** (113 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (113 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.) in toluene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (*n*-pentane/Et₂O = 80:20) afforded 80.7 mg (60%) of 1,5-oxazocine **172** as a yellow solid.



Mp = 172 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2918, 2859, 1629, 1598, 1510, 1450, 1340, 1156, 1091, 1059, 813.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H, H₁₁ or H₁₆), 2.29 (s, 3H, H₁₁ or H₁₆).

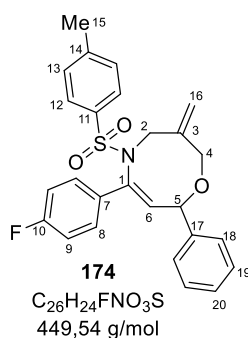
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 141.9, 140.6, 137.2, 129.0, 128.4, 127.8, 127.0, 126.7, 126.1, 125.8, 20.5 (CH₃, C₁₁ or C₁₆), 20.2 (CH₃, C₁₁ or C₁₆).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₈NO₃S⁺ (M+H⁺): 446.1784. Found: 446.1785.

(*Z*)-6-(4-Fluorophenyl)-3-methylene-8-phenyl-5-tosyl-3,4,5,8-tetrahydro-2H-1,5-oxazocine (**174**)

Following general procedure **F**, 1,5-oxazocine **174** was prepared by reaction (3 h, 50 °C) of azadiene **110** (114 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in toluene

(3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (*n*-pentane/Et₂O = 80:20) afforded 57.9 mg (43%) of 1,5-oxazocine **174** as a yellow solid.



Mp = 118 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2922, 2859, 1599, 1507, 1342, 1226, 1156, 1091, 1063, 834, 809.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.25 (m, 9H), 7.01 (dd, apparent t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H, H₁₅).

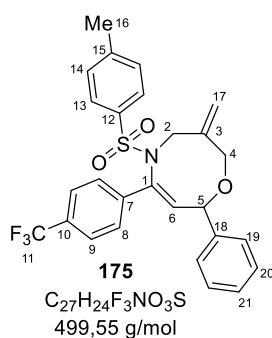
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 142.8, 141.7, 140.4, 137.1, 132.4, 129.0, 128.1, 128.0, 127.8, 127.1, 126.6, 126.2, 114.7, 114.4, 20.5 (CH₃, C₁₅).

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -113.1.

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₆H₂₅FNO₃S⁺ (M+H⁺): 450.1534. Found: 450.1536

(*Z*)-3-Methylene-8-phenyl-5-tosyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4,5,8-tetrahydro-2*H*-1,5-oxazocine (**175**)

Following general procedure **F**, 1,5-oxazocine **175** was prepared by reaction (3 h, 50 °C) of azadiene **111** (129 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (*n*-pentane/Et₂O = 80:20) afforded 34.6 mg (23%) of 1,5-oxazocine **175** as a yellow solid.



Mp = 66 °C

IR (neat, cm⁻¹): 2924, 2857, 1722, 1321, 1158, 1115, 1091, 1064, 1013, 839, 813

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 7.54-7.52 (m, 4H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 6.8, 1H), 5.38 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 6.7 Hz, H), 4.60 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H, H₁₆)

H₁₆)

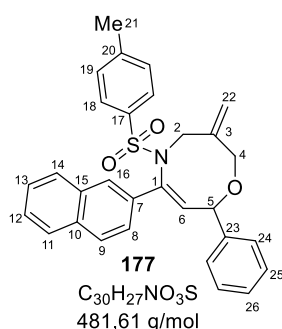
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 141.5, 140.0, 129.0, 127.8, 127.2, 126.6, 126.6, 126.3, 124.6, 20.4 (CH₃, C₁₆).

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -61.1.

HRMS *m/z* (EI⁺) calculated for C₂₇H₂₅F₃NO₃S⁺ (M+H⁺): 500.1502, Found: 500.1506.

(Z)-3-Methylene-6-(naphthalen-2-yl)-8-phenyl-5-tosyl-3,4,5,8-tetrahydro-2H-1,5-oxazocine (177)

Following general procedure **F**, 1,5-oxazocine **177** was prepared by reaction (7 h, 50 °C) of azadiene **115** (123 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (*n*-pentane/Et₂O = 80:20 to 70:30) afforded 79.2 mg (55%) of 1,5-oxazocine **177** as a yellow solid.



Mp = 120 °C.

IR (neat, cm⁻¹): 2919, 2854, 1596, 1493, 1450, 1340, 1156, 1090, 1060, 1028, 811.

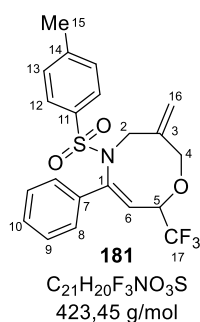
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 7.86-7.83 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.70 (br d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.37 (br d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 133.0, 132.3, 129.0, 127.8, 127.7, 127.4, 127.0, 126.8, 126.5, 126.2, 125.9, 125.7, 123.6, 20.4 (CH₃, C₂₁).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₈NO₃S⁺ (M+H⁺): 482.1784. Found: 482.1791.

(Z)-3-Methylene-6-phenyl-5-tosyl-8-(trifluoromethyl)-3,4,5,8-tetrahydro-2H-1,5-oxazocine (181)

Following general procedure **F**, 1,5-oxazocine **181** was prepared by reaction (7 h, 50 °C) of azadiene **160** (106 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and allyl carbonate **1a** (84.7 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (3 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (13.7 mg, 15.0 μmol, 5 mol%) and dppe (11.9 mg, 30.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (*n*-pentane/Et₂O = 85:15) afforded 24.5 mg (19%) of 1,5-oxazocine **181** as a waxy solid.



IR (neat, cm⁻¹): 2921, 2853, 1728, 1583, 1453, 1344, 1303, 1155, 1092, 1071, 1029, 847, 813, 766.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.25 (m, 7H), 6.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₆), 5.36 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.64 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₅), 4.33 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H, H₁₅).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 70 °C) δ 129.09, 127.88, 126.65, 126.12, 56.34 (CH, C₅), 20.4 (CH₃, C₁₅).

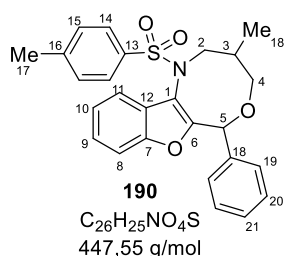
^{13}C NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -75.4

HRMS m/z (EI⁺) calculated for C₂₁H₂₁F₃NO₃S⁺ (M+H⁺): 424.1189, Found: 424.1188.

d. Functionalization

(3-Methyl-6-phenyl-1-tosyl-1,3,4,6-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-c][1,5]oxazocine (190))

In a screw-cap tube filled with argon, oxazocine **6** (22.3, 5.00 μmol , 1 equiv.) was dissolved in EtOAc (2 mL). After three vacuum/argon cycles, Pd/C (10.6 mg, 1.00 μmol , 10 mol%) was then added and the reaction was put under a H₂ atmosphere with a balloon. After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® (CH₂Cl₂) to afford oxazocine **190** (22.4 mg, 100%) as a 77:23 mixture of diastereomers, as a white solid.



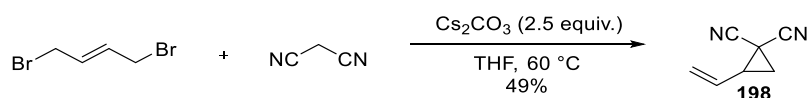
^1H NMR (400 MHz, DMSO, 70 °C) **representative signals for the minor diastereomer* δ *5.70 (s, 1H, H₅), 5.63 (s, 1H, H₇), 2.40 (s, 3H, H₁₇), * 4.20 (dd, $J = 15.1, 4.2$ Hz, 1H), *4.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.62-3.45 (m, 2H), 2.14 (dtd, $J = 10.6, 6.9, 3.5$ Hz, 1H, H₃), *2.40 (s, 3H, H₁₇), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H₁₈), *0.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H₁₈)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO, 70 °C) δ 155.4, 155.0, 152.6, 152.6, 143.0, 142.8, 138.4, 137.3, 137.1, 129.1, 129.0, 127.7, 127.7, 127.3, 127.3, 127.1, 127.0, 126.3, 125.7, 124.3, 124.2, 122.6, 119.4, 119.2, 111.0, 110.9, 77.2, 75.9, 75.4, 53.7, 33.2, 29.6, 20.5, 13.4, 13.2.

3. CHAPTER 2 : (5+4) Cycloadditions towards azonanes

a. Preparation of vinylcyclopropanes

All the vinylcyclopropane derivatives were prepared according to this representative procedure **G**.



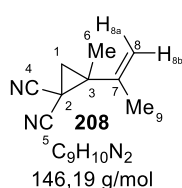
To a mixture of malononitrile (1.57 mL, 25.0 mmol, 1.0 eq.) and 1,4-dibromobut-2-ene (5.35 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv.) in THF (125 mL) was added Cs₂CO₃ (20.4 g, 62.5 mmol, 2.5 equiv.). After 16 hours of stirring at 60 °C, the resulting mixture was filtered over Celite® (Et₂O) and the filtrate was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, water and brine, dried over NaSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 90:10) afforded 1.48 g (50%) of **198** as a colourless oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁴⁸

Following this general procedure **G**, vinylcyclopropanes **196**²⁴⁸, **205**²⁴⁸, **206**²⁴⁸ and **207**²⁴⁹ were prepared and their NMR spectra match with the data reported in the literature.

Belows are reported characterization data for the newly synthesized vinylcyclopropane.

2-Methyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclopropane-1,1-dicarbonitrile (**208**)

Following general procedure **G**, vinylcyclopropane **208** was prepared by reaction of malononitrile (0.28 mL, 5.00 mmol, 1 equiv.), (*E*)-1,4-dibromo-2,3-dimethylbut-2-ene (1.21 g, 5.00 mmol, 1 equiv.) and Cs₂CO₃ (4.07 g, 12.5 mmol, 2.5 equiv.) in THF (50 mL). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 474 mg (72%) of vinylcyclopropane **208** as a colourless oil.



IR (neat, cm⁻¹) 3095, 2981, 2244, 1647, 1529, 1442, 1383, 1177, 1101, 1067, 915, 884, 798, 735, 694, 617.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.14 (dq, *J* = 1.50, 0.62 Hz, 1H, H_{8a} or H_{8b}), 5.07 (dq, apparent *p*, *J* = 0.81 Hz, 1H, H_{8a} or H_{8b}), 2.13 (d, *J* = 5.89 Hz, 1H, H₁ or H_{1'}), 1.94 (dd, *J* = 1.51, 0.84 Hz, 3H, H₆), 1.76 (d, *J* = 5.91 Hz, 1H, H₁ or H_{1'}), 1.59 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.9 (C_q, C₇), 116.9 (CH₂, C₈), 114.2 (C_q, C₄ or C₅), 114.1 (C_q, C₄ or C₅), 41.4 (C_q, C₃), 30.2 (CH₂, C₁), 20.3 (CH₃, C₉), 19.7 (CH₃, C₆), 10.3 (C_q, C₂).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₉H₁₁N₂⁺ (M+H⁺): 147.0917. Found: 147.0920.

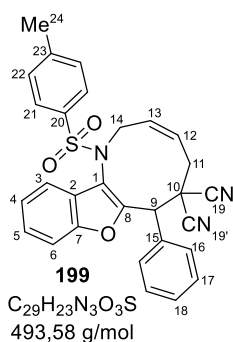
²⁴⁸ Dieskau, A. P.; Holzwarth, M. S. and Plietker, J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5048-5051.

²⁴⁹ Trost, B. M.; Morris, P. J. and Sprague, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17823-17831.

b. Synthesis of benzofused-azonanes

General procedure H for the preparation of (Z)-7-phenyl-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (199)

In a screw-cap SVL tube filled with argon, Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%) were added in dichloromethane (2 mL) and stirred for 15 minutes at rt before vinylcyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and azadiene **5** (75.1 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) were added. After 5 minutes of stirring at rt, the reaction mixture was filtered over silica (CH₂Cl₂) and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 60:40) to afford **199** (73.1 mg, 74%) as a yellow solid.



Mp = 233 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2934, 1597, 1496, 1451, 1346, 1159, 1090, 1055, 751, 676, 664.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.72 (m, 2H, H₁₆ or H₁₇), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₂₁), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₃), 7.45-7.41 (m, 3H, H₁₈ + H₁₆ or H₁₇), 7.32 (dd, apparent t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₂₂), 7.12 (dd, apparent t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 6.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₆), 6.71-6.64 (m, 1H, H₁₃), 6.06 (ddd, apparent td, *J* = 11.4, 5.2 Hz, 1H, H₁₂), 4.73 (dd, *J* = 15.2, 7.1 Hz, AB syst. 1H,

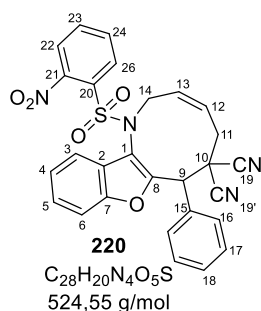
H_{14/14'}), 4.54 (s, 1H, H₉), 3.75 (dd, *J* = 15.2, 8.9 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.88 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.60 (dd, apparent t, *J* = 12.7 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.41 (s, 3H, H₂₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.6 (C_q, C₇ or C₈), 150.7 (C_q, C₇ or C₈), 144.2 (C_q), 137.0 (C_q), 135.3 (CH, C₁₃), 132.3 (C_q), 129.9 (CH x 2, C₁₆ or C₁₇), 129.9 (CH x 2, C₂₂), 129.3 (CH x C₁₈), 128.9 (CH x 2, C₁₆ or C₁₇ or C₁₈), 127.4 (CH x 2, C₂₁), 126.6 (CH, C₁₂), 126.0 (CH, C₅), 124.1 (C_q), 123.7 (CH, C₄), 122.9 (C_q), 119.4 (CH, C₆), 114.5 (C_q, C_{19/19'}), 113.3 (C_q, C_{19/19'}), 112.4 (CH, C₃), 47.9 (CH₂, C₁₄), 45.9 (CH, C₉), 43.6 (C_q, C₁₀), 35.9 (CH₂, C₁₁), 21.6 (CH₃, C₂₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₄N₃O₃S⁺ (M+H⁺): 494.1533. Found: 494.1534.

(Z)-1-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)-7-phenyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (220)

Following general procedure **H**, azonane **220** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **12** (81.2 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 83.5 mg (80%) of **220** as a grey solid.



Mp = 194 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2918, 1602, 1527, 1494, 1448, 1347, 1312, 1157, 1088, 1040, 955, 906, 854, 795, 774, 760, 717, 668.

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8.00-7.95 (m, 3H, H₁₆ or H₁₇ + H_{ar}), 7.90-7.84 (m, 1H, H_{ar}), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.59-7.45 (m, 5H, H₁₆ or H₁₇ + H_{ar}), 7.32 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz,

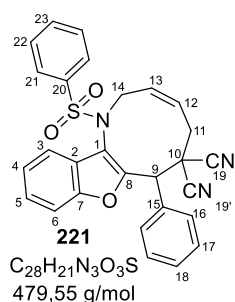
1H, H_{ar}), 6.67 (ddd, apparent q, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₁₃), 6.17 (ddd, apparent td, *J* = 11.1, 5.0 Hz, 1H, H₁₂), 4.92 (s, 1H, H₉), 4.75 (dd, *J* = 15.3, 7.1 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 4.32 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 3.21 (dd, *J* = 13.8, 5.3 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 3.07 (dd, *J* = 13.0 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}).

¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂CO) δ 155.4 (C_q, C₇ or C₈), 152.6 (C_q, C₇ or C₈), 148.6 (C_q), 136.3 (CH), 136.2 (CH), 134.2 (C_q), 133.0 (CH), 132.7 (CH), 132.3 (C_q), 130.9 (C_q), 130.2 (CH), 130.0 (CH x 2) 128.6 (CH), 126.9 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (C_q), 124.9 (CH), 122.6 (C_q), 119.6 (CH), 116.0 (C_q, C_{19/19'}), 114.5 (C_q, C_{19/19'}), 113.0 (CH), 49.3 (CH₂, C₁₄), 47.0 (CH, C₉), 44.6 (C_q, C₁₀), 36.4 (CH₂, C₁₁).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₈H₂₁N₄O₅S⁺ (M+H⁺): 525.1227. Found: 525.1237.

(Z)-7-Phenyl-1-(phenylsulfonyl)-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (**221**)

Following general procedure **H**, azonane **221** was prepared by reaction (1 h, rt) of azadiene **13** (36.1 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (17.7 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (1 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (4.6 mg, 5.00 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (1.8 mg, 10.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 60:40) afforded 30.7 mg (64%) of **221** as a yellow solid.



Mp = 184 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2931, 1602, 1500, 1448, 1386, 1354, 1278, 1089, 1051, 840, 758, 745.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.79 (m, 2H, H₂₁), 7.73-7.71 (m, 2H, H₂₂), 7.61-7.51 (m, 2H, H₃ + H₂₃), 7.48-7.37 (m, 5H, H₁₆ + H₁₇ + H₁₈), 7.30 (dd, apparent t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 7.07 (dd, apparent t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₄), 6.73 (d, *J* = 7.7 Hz,

1H, H₆), 6.72-6.66 (m, 1H, H₁₃), 6.08 (ddd, apparent td, *J* = 11.3, 7.1 Hz, 1H, H₁₂), 4.73 (dd, *J* = 15.2, 7.1 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 4.62 (s, 1H, H₉), 3.76 (dd, *J* = 15.2, 8.9 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.89 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.60 (ddd, apparent t, *J* = 12.7 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}).

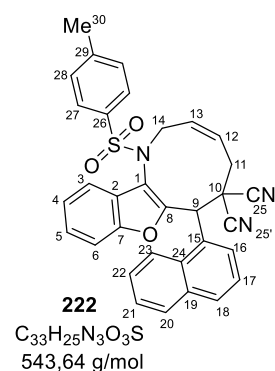
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.6 (C_q, C₇ or C₈), 150.9 (C_q, C₇ or C₈), 139.9 (C_q), 135.3 (CH, C₁₃), 133.2 (CH, C₂₃), 132.2 (C_q), 129.9 (CH, C₂₁), 129.3 (CH, C₁₆ or C₁₇ or C₁₈), 129.3 (CH, C₁₆ or C₁₇ or C₁₈), 129.0 (CH,

C₁₆ or C₁₇ or C₁₈), 127.4 (CH x 2, C₂₂), 126.7 (CH, C₁₂), 126.0 (CH, C₅), 123.9 (C_q), 123.8 (CH, C₄), 122.6 (C_q), 119.1 (CH, C₆), 114.6 (C_q, C_{19/19'}), 113.2 (C_q, C_{19/19'}), 112.4 (CH, C₃), 48.1 (CH₂, C₁₄), 45.9 (CH, C₉), 43.5 (C_q, C₁₀), 36.0 (CH₂, C₁₁).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₈H₂₂N₃O₃S⁺ (M+H⁺): 480.1376. Found: 480.1365.

(Z)-7-(Naphthalen-1-yl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (**222**)

Following general procedure **H**, azonane **222** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **28** (85.1 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 60:40) afforded 82.3 mg (76%) of benzofuran-derived azonane **222** as an orange solid.



Mp = 188 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2936, 1596, 1446, 1392, 1350, 1292, 1201, 1180, 1161, 1089, 1055, 784, 752, 742, 669.

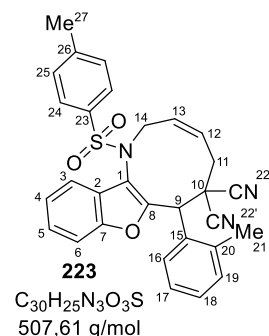
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₁₆ or H₁₈ or H₂₀ or H₂₃), 8.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₁₆ or H₁₈ or H₂₀ or H₂₃), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₁₆ or H₁₈ or H₂₀ or H₂₃), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₁₆ or H₁₈ or H₂₀ or H₂₃), 7.71-7.51 (m, 6H, H₂ + H₂₇ + H₁₇ + H₂₂), 7.34 (dd, apparent t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₅), 7.11 (dd, apparent t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₄), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₂₈), 6.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₆), 6.82-6.74 (m, 1H, H₁₃), 6.20 (ddd, apparent td, *J* = 11.4 Hz, 5.1 Hz, 1H, H₁₂), 5.93 (s, 1H, H₉), 4.66 (dd, *J* = 15.3, 7.2 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 3.81 (dd, *J* = 15.1, 8.9 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.91 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.68 (dd, apparent t, *J* = 12.6 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.31 (s, 3H, H₃₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.6 (C_q), 150.8 (C_q), 144.2 (C_q), 136.6 (C_q), 135.8 (CH, C₁₃), 134.0 (C_q), 131.5 (C_q), 130.1 (CH, C₁₆ or C₁₈ or C₂₀ or C₂₃), 129.7 (CH x2, C₂₈), 129.0 (CH, C₁₆ or C₁₈ or C₂₀ or C₂₃), 128.3 (C_q), 128.1 (CH, C₁₆ or C₁₈ or C₂₀ or C₂₃), 127.4 (CH, C₁₇ or C₂₁ or C₂₂ or C₂₇), 126.9 (CH, C₁₂), 126.4 (CH, C₁₇ or C₂₁ or C₂₂ or C₂₇), 126.1 (CH, C₅), 126.0 (CH, C₁₇ or C₂₁ or C₂₂ or C₂₇), 125.2 (CH, C₁₇ or C₂₁ or C₂₂ or C₂₇), 123.7 (C_q), 123.7 (C_q), 123.6 (CH, C₄), 122.9 (CH, C₁₆ or C₁₈ or C₂₀ or C₂₃), 119.4 (CH, C₆), 114.7 (C_q, C_{25/25'}), 113.1 (C_q, C_{25/25'}), 112.5 (CH, C₃), 47.7 (CH₂, C₁₄), 44.2 (C_q, C₁₀), 38.1 (CH, C₉), 36.2 (CH₂, C₁₁), 21.5 (CH₃, C₃₀).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₃H₂₆N₃O₃S⁺ (M+H⁺): 544.1689. Found: 544.1687.

(Z)-7-(*o*-Tolyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6*H*-benzofuro[3,2-*b*]azonine-6,6-dicarbonitrile (223)

Following general procedure **H**, azonane **223** was prepared by reaction (10 min, rt) of azadiene **15** (19.4 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (8.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (0.9 mg, 5.00 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 60:40) afforded 20.7 mg (82%) of **223** as a yellow solid.



Mp = 198 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2932, 1596, 1489, 1448, 1344, 1334, 1198, 1157, 1087, 1054, 892, 740, 669.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₉), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₂₄), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₆), 7.43-7.37 (m, 1H, H₁₆ or H₁₇ or H₁₈), 7.35-7.23 (m, 5H, H₂₅ + H₅ + H₁₆ and/or H₁₇ and/or H₁₈), 6.99 (dd, apparent t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄), 6.74 (ddd, apparent q, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₁₃), 6.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₆),

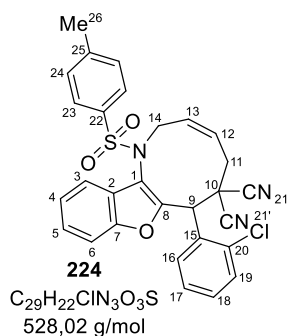
6.13 (ddd, apparent td, *J* = 11.3, 5.1 Hz, 1H, H₁₂), 5.34 (s, 1H), 4.54 (dd, *J* = 15.2, 7.1 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 3.73 (dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.86 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.59 (s, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H, H_{11/11'}), 2.45 (s, 3H, H₂₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.6 (C_q), 151.5 (C_q), 144.3 (C_q), 138.1 (C_q), 137.4 (C_q), 136.0 (C₁₃), 131.4 (C₁₆ or C₁₇ or C₁₈), 131.9 (C_q), 129.9 (C₁₆ or C₁₇ or C₁₈), 129.5 (C₁₉), 129.2 (C₂₅), 127.4 (C₂₄), 127.0 (C_q), 126.7 (C₁₆ or C₁₇ or C₁₈), 126.1 (C₁₂), 125.8 (C₅), 123.5 (C₄), 123.4 (C_q, C_{22/22'}), 123.0 (C_q, C_{22/22'}), 118.9 (C₆), 114.7 (C_q), 113.1 (C_q), 112.6 (C₃), 48.0 (C₁₄), 44.1 (C₁₀), 39.7 (C₉), 36.0 (C₁₁), 21.6 (C₂₇), 20.0 (C₂₁).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₆N₃O₃S⁺ (M+H⁺): 508.1689. Found: 508.1690.

(Z)-7-(2-Chlorophenyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6*H*-benzofuro[3,2-*b*]azonine-6,6-dicarbonitrile (224)

Following general procedure **H**, azonane **224** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **14** (40.9 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (17.7 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (1 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (4.6 mg, 5.00 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (1.8 mg, 10.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 60:40) afforded 35.0 mg (66%) of **224** as an orange solid.



Mp = 184 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2921, 1597, 1449, 1436, 1350, 1250, 1160, 1088, 1054, 839, 821, 743, 667.

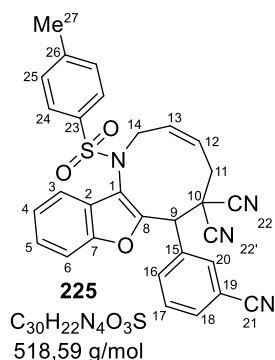
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H₁₉), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₂₃), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₃), 7.51 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H₁₆ or H₁₇), 7.47 (ddd, apparent td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H₅), 7.42-7.31 (m, 2H, H₂₄), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (dd, apparent t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄), 6.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₆), 6.55 (ddd, apparent q, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₁₃), 6.08 (ddd, apparent dt, *J* = 11.2, 6.3 Hz, 1H, H₁₂), 5.75 (s, 1H, H₉), 4.57 (dd, *J* = 15.3, 7.2 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 3.74 (dd, *J* = 15.4, 8.8 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.85 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.57 (dd, apparent t, *J* = 12.7 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.43 (s, 3H, H₂₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.7 (C_q), 149.6 (C_q), 144.3 (C_q), 137.1 (C_q), 135.4 (C_q), 135.2 (CH, C₁₃), 131.0 (CH, C₁₉), 130.5 (CH, C₁₆ or C₁₇), 130.3 (CH, C₁₆ or C₁₇), 129.8 (CH x 2, C₂₃), 129.8 (C_q), 127.6 (CH x 2, C₂₄), 127.5 (CH, C₅), 126.2 (CH, C₁₂), 124.2 (C_q), 123.8 (CH, C₄), 123.6 (C_q), 119.8 (CH, C₆), 114.3 (C_q, C_{21/21'}), 112.7 (C_q, C_{21/21'}), 112.4 (CH, C₃), 47.6 (CH₂, C₁₄), 43.5 (C_q, C₁₀), 39.9 (CH, C₉), 35.7 (CH₂, C₁₁), 21.6 (CH₃, C₂₆).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₃³⁵ClN₃O₃S⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 528.1143. Found: 528.1136. calculated for C₂₉H₂₃³⁷ClN₃O₃S⁺ (M[³⁷Cl]+H⁺): 530.1114. Found: 530.1117.

(Z)-7-(3-Cyanophenyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (**225**)

Following general procedure H, azonane **225** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **16** (80.0 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 50:50) afforded 104 mg (98%) of **225** as a yellow solid.



Mp = 193 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2948, 2232, 1596, 1450, 1337, 1193, 1158, 1089, 1053, 883, 808, 750, 704, 675, 663.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H, H₂₀), 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁₈), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁₆), 7.61-7.57 (m, 4H, H₂₄ + H₃ + H₁₇), 7.34 (dd, apparent t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₅), 7.11 (dd, apparent t, *J* = 7.5 Hz, H₄), 6.86-6.67 (m, 2H, H₆ + H₁₃), 6.10-6.02 (m, 1H, H₁₂), 4.78-4.64 (m, 2H,

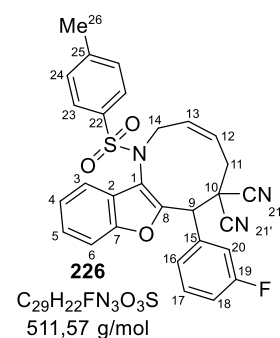
$H_{14/14'}$ + H_9), 3.74 (dd, J = 15.3, 8.9 Hz, AB syst., 1H, $H_{14/14'}$), 2.96-2.86 (m, 1H, $H_{11/11'}$), 2.60 (dd, apparent t, J = 12.8 Hz, AB syst., 1H, $H_{11/11'}$), 2.43 (s, 3H, H_{27}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.7 (C_q), 149.4 (C_q), 144.5 (C_q), 136.8 (C_q), 135.9 (CH, C_{13}), 134.5 (CH, C_{18}), 134.0 (C_q), 133.3 (CH, C_{16}), 133.0 (CH, C_{20}), 129.9 (CH, C_{17}), 127.4 (CH x 2, C_{24} + C_{25}), 126.4 (CH, C_5), 126.2 (CH, C_{12}), 124.0 (C_q), 123.8 (CH, C_4), 123.5 (C_q), 119.3 (CH, C_6), 118.2 (C_q), 113.9 (C_q), 113.3 (C_q), 112.8 (C_q), 112.5 (CH, C_3), 48.0 (CH_2 , C_{14}), 45.5 (CH, C_9), 43.1 (C_q , C_{10}), 35.8 (CH_2 , C_{11}), 21.6 (CH_3 , C_{27}).

HRMS m/z (ESI^+) calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 519.1485. Found: 519.1481.

(Z)-7-(3-Fluorophenyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (**226**)

Following general procedure **H**, azonane **226** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **18** (78.7 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (9.2 mg, 10.0 μmol , 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol , 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ Et_2O = 60:40) afforded 92.3 mg (90%) of **226** as a white solid.



Mp = 84 °C.

IR (neat, cm^{-1}) 2960, 2923, 1614, 1592, 1492, 1449, 1328, 1320, 1242, 1188, 1155, 1089, 1047, 909, 875, 836, 816, 792, 729, 704, 675.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.55 (m, 4H, H_3 + H_{21} + H_{16} or H_{17} or H_{20}), 7.46-7.38 (m, 2H, H_{16} or H_{17} or H_{20}), 7.33 (dd, apparent t, J = 7.7 Hz, 1H, H_5), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{22}), 7.16-7.11 (m, 2H, H_{18} + H_4), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_6), 6.69 (ddd, apparent q, J = 8.9 Hz, 1H, H_{13}), 6.05 (ddd, apparent td,

J = 11.3, 5.1 Hz, 1H, H_{12}), 4.74 (dd, J = 15.2, 7.1 Hz, 1H, $\text{H}_{14/14'}$), 4.51 (s, 1H, H_9), 3.74 (dd, J = 15.2, 8.9 Hz, AB syst., 1H, $\text{H}_{14/14'}$), 2.88 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, AB syst., 1H, $\text{H}_{11/11'}$), 2.59 (ddd, apparent t, J = 12.7 Hz, AB syst., 1H, $\text{H}_{11/11'}$), 2.42 (s, 3H, H_{26}).

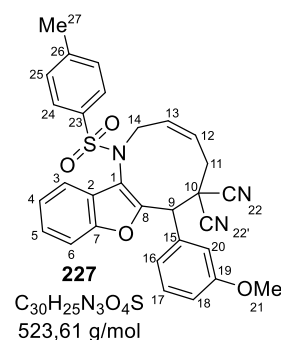
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.2 (C_q , d, C-F, $^1J_{\text{C-F}}$ = 247.2 Hz), 154.7 (C_q), 149.9 (C_q), 144.4 (C_q), 136.9 (C_q), 135.5 (C_{13}), 134.4 (d, C-F, $^3J_{\text{C-F}}$ = 7.4 Hz, C_q , H_9), 130.5 (d, C-F, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8.20 Hz, C_{16} or C_{17} or C_{20}), 129.9 (C_{22}), 127.4 (C_{16} or C_{17} or C_{20} or C_3 or C_{21}), 126.5 (C_{12}), 126.2 (C_5), 125.7, 125.6, 123.9 (C_4), 123.2 (C_q), 119.5 (C_6), 117.1 (d, C-F, $^3J_{\text{C-F}}$ = 23.0 Hz, C_{16} or C_{17} or C_{20}), 116.3 (d, C-F, $^3J_{\text{C-F}}$ = 21.1 Hz, C_{18}), 114.2 (C_q), 113.0 (C_q), 112.4 (C_{16} or C_{17} or C_{20} or C_3 or C_{21}), 47.9 (C_{14}), 45.5 (C_9), 43.3 (C_{10}), 35.9 (C_{11}), 21.5 (C_{26}).

^{19}F (94 MHz, CDCl_3) δ -111.0.

HRMS m/z (ESI^+) calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 512.1439. Found: 512.1443.

(Z)-7-(3-Methoxyphenyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (227)

Following general procedure **H**, azonane **227** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **19** (81.5 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) afforded 87.8 mg (84%) of **227** as a yellow solid.



Mp = 104 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2935, 1595, 1492, 1345, 1260, 1198, 1260, 1158, 1090, 1050, 839, 812, 748, 705, 676, 664.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₂₄), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₃), 7.40-7.27 (m, 4H, H₅ + H₁₆ + H₁₇ + H₂₀), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₅), 7.10 (dd, apparent t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 6.98-6.93 (m, 1H, H₁₈), 6.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₆), 6.68 (ddd, apparent q, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₁₃), 6.06 (ddd,

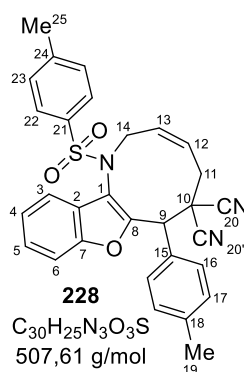
apparent td, *J* = 11.3, 5.1 Hz, 1H, H₁₂), 4.72 (dd, *J* = 15.2, 7.1 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 4.55 (s, 1H, H₉), 3.87 (s, 3H, H₂₁), 3.79-3.70 (m, 1H, H_{14/14'}), 2.88 (dd, *J* = 13.5, 5.2 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.59 (dd, apparent t, *J* = 12.7 Hz, 1H, AB syst., H_{11/11'}), 2.42 (s, 3H, H₂₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.7 (C_q), 154.6 (C_q), 150.7 (C_q), 144.3 (C_q), 136.9 (C_q), 135.4 (CH, C₁₃), 133.6 (C_q), 129.9 (CH, C₁₆ or C₁₇ or C₂₀), 129.8 (CH x 2, C₂₅), 127.4 (CH x 2, C₂₄), 126.6 (CH, C₁₂), 125.9 (CH, C₅), 124.1 (C_q), 123.7 (CH, C₄), 122.8 (C_q), 121.9 (CH, C₁₆ or C₁₇ or C₂₀), 119.3 (CH, C₆), 115.7 (CH, C₁₆ or C₁₇ or C₂₀), 114.8 (CH, C₁₈), 114.6 (C_q, C_{22/22'}), 113.3 (C_q, C_{22/22'}), 112.4 (CH, C₃), 55.3 (CH₃, C₂₁), 48.0 (CH₂, C₁₄), 45.8 (CH, C₉), 43.3 (C_q, C₁₀), 36.0 (CH₂, C₁₁), 21.5 (CH₃, C₂₇).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₆N₃O₄S⁺ (M+H⁺): 524.1639. Found: 524.1643.

(Z)-7-(*p*-Tolyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (228)

Following general procedure **H**, azonane **228** was prepared by reaction (10 min, rt) of azadiene **20** (78.0 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 72.7 mg (72%) of **228** as a yellow solid.



Mp = 86 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2930, 1600, 1515, 1450, 1350, 1339, 1202, 1159, 1090, 1056, 1012, 843, 816, 748, 671.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₁₆), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₂₄), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₃), 7.31 (dd, apparent t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₁₇), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₃), 7.11 (dd, apparent t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₆), 6.66 (ddd, apparent q, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₁₃),

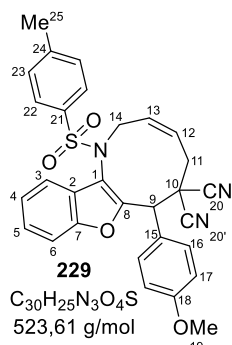
6.05 (ddd, apparent td, *J* = 11.3, 5.1 Hz, 1H, H₁₂), 4.73 (dd, *J* = 15.2, 7.1 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 4.50 (s, 1H, H₉), 3.74 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.87 (dd, *J* = 13.7, 5.1 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.59 (dd, apparent t, *J* = 12.7 Hz, 1H, H_{11/11'}), 2.42 (s, 3H, H₂₅), 2.38 (s, 3H, H₁₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.5 (C_q, C₇ or C₈), 150.9 (C_q, C₇ or C₈), 144.1 (C_q), 139.2 (C_q), 137.0 (C_q), 135.2 (CH, C₁₃), 129.9 (CH x 2, C₁₆ ou C₁₇), 129.7 (CH x 2, C₁₆ or C₁₇), 129.6 (CH x 2, C₂₃), 129.2 (C_q), 128.8 (C_q), 128.6 (C_q), 127.4 (CH x 2, C₂₄), 126.6 (CH, C₁₂), 125.9 (CH, C₅), 124.1 (C_q), 123.7 (CH, C₄), 122.6 (C_q), 119.3 (CH, C₆), 114.6 (C_q), 113.4 (C_q), 112.3 (CH, C₃), 47.9 (CH₂, C₁₄), 45.6 (CH, C₉), 43.7 (C_q, C₁₀), 35.9 (CH₂, C₁₁), 21.6 (CH₃, C₂₅), 21.2 (CH₃, C₁₉).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₆N₃O₃S⁺ (M+H⁺): 508.1689. Found: 508.1699.

(*Z*)-7-(4-Methoxyphenyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-*b*]azonine-6,6-dicarbonitrile (**229**)

Following general procedure **H**, azonane **229** was prepared by reaction (10 min, rt) of azadiene **21** (20.3 mg, 50.0 μmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (8.9 mg, 75.0 μmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (0.9 mg, 5.00 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 60:40) afforded 18.6 mg (71%) of **229** as a white solid.



Mp = 180 °C

IR (neat, cm⁻¹) 2934, 1675, 1612, 1451, 1349, 1253, 1184, 1161, 1090, 1056, 841, 752, 673.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₁₆), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₂₂), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₃), 7.31 (dd, apparent t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₅), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₂₃), 7.11 (dd, apparent t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₇), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₆), 6.65 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₁₃), 6.08-6.01 (m, 1H, H₁₂), 4.75 (dd, *J* = 15.2, 7.1 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 4.50 (s, 1H, H₉), 3.84 (s, 3H, H₁₉), 3.77 (dd, *J* = 15.2, 8.8 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.87 (dd, apparent d, *J* = 9.3 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.61 (dd, apparent t, *J* = 12.7 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.42 (s, 3H, H₂₅).

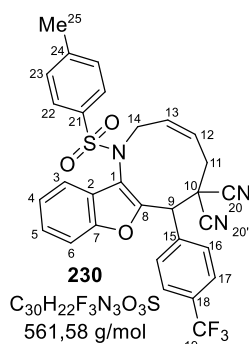
2.42 (s, 3H, H₂₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.2 (C_q, C₁₈), 154.6 (C_q, C₇ or C₈), 151.1 (C_q, C₇ or C₈), 144.1 (C_q), 135.2 (CH, C₁₃), 131.2 (CH x 2, C₁₆), 129.9 (CH x 2, C₂₃), 127.4 (CH x 2, C₂₂), 126.7 (CH, C₁₂), 125.9 (CH, C₅), 124.3 (C_q), 124.2 (C_q), 123.8 (CH, C₄), 119.4 (CH, C₆), 114.3 (CH x 2, C₁₇), 113.4 (C_q, C_{20/20'}), 112.4 (CH, C₃), 55.3 (CH₃, C₁₉), 48.0 (CH₂, C₁₄), 45.3 (CH, C₉), 44.0 (C_q, C₁₀), 35.9 (CH₂, C₁₁), 21.6 (CH₃, C₂₅).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₆N₃O₄S⁺ (M+H⁺): 524.1639. Found: 524.1646.

(Z)-1-Tosyl-7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (230)

Following general procedure **H**, azonane **230** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **22** (88.7 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 60:40) afforded 104 mg (92%) of benzofuran-derived-azonane **230** as a yellow solid.



Mp = 167 °C

IR (neat, cm⁻¹) 2939, 1621, 1596, 1452, 1444, 1427, 1351, 1323, 1205, 1183, 1160, 1124, 1089, 1070, 1061, 1020, 853, 814, 744.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₆), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₇), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₂₂), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₃), 7.32 (dd, apparent t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₅), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₂₃), 7.09 (dd, apparent t, *J* = 7.5 Hz, H₄), 6.78-6.68 (m, 2H, H₆ + H₁₃), 6.09 (ddd, apparent td, *J* = 11.4, 5.2 Hz, 1H, H₁₂),

4.74 (s, 1H, H₉), 4.70 (dd, *J* = 15.3, 7.2 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 3.75 (dd, *J* = 15.1, 8.9 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.92 (dd, *J* = 13.5, 4.8 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.61 (dd, apparent t, *J* = 12.8 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.41 (s, 3H, H₂₅).

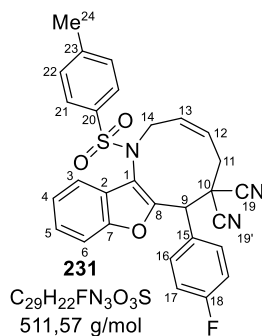
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.7 (C_q), 149.9 (C_q), 144.3 (C_q), 136.7 (C_q), 136.2 (C_q), 135.9 (CH, C₁₃), 131.4 (C_q, q, C-F, ²J_{C-F} = 32.7 Hz, C₁₈), 130.4 (CH x 2, C₁₆), 129.8 (CH x 2, C₂₃), 127.4 (CH x 2, C₂₂), 126.2 (CH, C₁₂ + C₅), 125.9 (CH x 2, q, C-F, ³J_{C-F} = 3.8 Hz, C₁₇), 123.9 (C_q), 123.8 (C_q, q, C-F, ¹J_{C-F} = 272.5 Hz, C₁₉), 123.8 (CH, C₄), 123.2 (C_q), 119.2 (CH, C₆), 114.2 (C_q, C_{20/20'}), 113.0 (C_q, C_{20/20'}), 112.4 (CH, C₃), 48.0 (CH₂, C₁₄), 45.6 (CH, C₉), 43.1 (C_q, C₁₀), 35.9 (CH₂, C₁₁), 21.5 (CH₃, C₂₅).

¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -62.8 (s).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₃F₃N₃O₃S⁺ (M+H⁺): 562.1407. Found: 562.1411.

(Z)-7-(4-Fluorophenyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (231)

Following general procedure **H**, azonane **231** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **25** (78.7 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 60:40) afforded 62.6 mg (61%) of **231** as a yellow solid.



Mp = 92 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2933, 1601, 1510, 1450, 1345, 1233, 1159, 1090, 1055, 908, 840, 808, 748, 729, 670.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.74 (m, 2H, H₁₆), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₂₁), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₃), 7.32 (dd, apparent t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₅), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₂), 7.16-7.09 (m, 3H, H₄ + H₁₇), 6.83 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H, H₆), 6.69 (ddd, apparent q, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₁₃), 6.06 (ddd, apparent td, *J* = 11.5,

5.2 Hz, 1H, H₁₂), 4.71 (dd, *J* = 15.2, 7.1 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 4.60 (s, 1H, H₉), 3.74 (dd, *J* = 15.2, 8.8 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.88 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.58 (dd, apparent t, *J* = 12.8 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.42 (s, 3H, H₂₆).

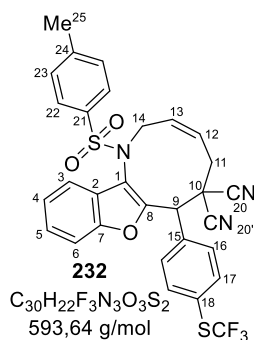
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.4 (C_q, d, C-F, ¹J_{C-F} = 249.2 Hz), 154.6 (C_q), 150.5 (C_q), 144.2 (C_q), 136.9 (C_q), 135.5 (CH, C₁₃), 131.8 (CH x 2, d, C-F, ³J_{C-F} = 8.4 Hz, C₁₆), 129.8 (CH x 2, C₂₂), 128.2 (C_q), 127.4 (CH x 2, C₂₁), 126.4 (CH, C₁₂), 126.1 (CH, C₅), 123.9 (C_q), 123.8 (CH, C₄), 122.8 (C_q), 119.3 (CH, C₆), 115.9 (CH x 2, d, C-F, ²J_{C-F} = 21.6 Hz, C₁₇), 114.3 (C_q), 113.2 (C_q), 112.3 (CH, C₃), 47.9 (CH₂, C₁₄), 45.2 (CH, C₉), 43.6 (C_q, C₁₀), 35.8 (CH₂, C₁₁), 21.5 (CH₃, C₂₄).

¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -111.8.

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₃FN₃O₃S⁺ (M+H⁺): 512.1439. Found: 512.1438.

(Z)-1-Tosyl-7-(4-((trifluoromethyl)thio)phenyl)-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (232)

Following general procedure **H**, azonane **232** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **23** (47.5 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (17.7 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (1 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (4.6 mg, 5.00 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (1.8 mg, 10.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 60:40) afforded 13.6 mg (23%) of **232** as a yellow solid.



Mp = 184 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2926, 1495, 1450, 1414, 1383, 1353, 1159, 1115, 1088, 1055, 1017, 845, 794, 749, 671.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₆ or H₁₇), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₆ or H₁₇), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₃), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₂₂), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₃), 7.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 6.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₆), 6.71 (ddd, apparent q, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₁₃), 6.07 (ddd, apparent td, *J* = 11.4, 5.1 Hz, 1H, H₁₂), 4.72 (dd, *J* = 15.2, 7.1 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 4.63 (s, 1H, H₉), 3.74 (dd, *J* = 15.2, 8.8 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.90 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.60 (dd, apparent t, *J* = 12.7 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.42 (s, 3H, H₂₅).

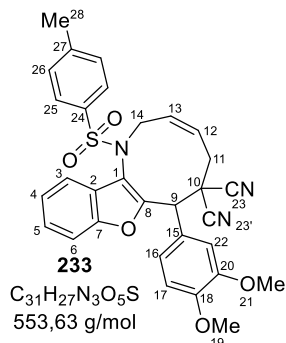
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.7 (C_q), 149.9 (C_q), 144.3 (C_q), 136.8 (CH x 2, C₁₆ or C₁₇), 136.4 (CH x 2, C₂₂), 135.7 (CH, C₁₃), 135.2 (C_q), 131.0 (CH x 2, C₁₇ or C₁₆), 129.9 (CH x 2, C₂₃), 127.9 (C_q), 127.4 (C_q), 126.3 (CH, C₅), 126.2 (CH, C₁₂), 125.9 (C_q), 123.9 (CH, C₄), 123.2 (C_q), 119.3 (CH, C₆), 114.2 (C_q, C_{20/20'}), 113.0 (C_q, C_{20/20'}), 112.5 (CH, C₃), 48.0 (CH₂, C₁₄), 45.5 (CH, C₉), 43.2 (C_q, C₁₀), 35.9 (CH₂, C₁₁), 21.5 (CH₃, C₂₅).

¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -42.1 (s).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₃F₃N₃O₃S₂⁺ (M+H⁺): 594.1127. Found: 594.1133.

(*Z*)-7-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (**233**)

Following general procedure **H**, azonane **233** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **27** (43.6 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (17.7 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (1 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (4.6 mg, 5.00 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (1.8 mg, 10.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 40:60) afforded 55.0 mg (65%) of **233** as a yellow solid.



Mp = 186 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2931, 1593, 1519, 1450, 1339, 1266, 1158, 1150, 1090, 1059, 1019, 809, 748, 673.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₅), 7.52-7.49 (m, 2H, H₃ + H₁₇ or H₁₈ or H₂₂), 7.36-7.24 (m, 2H, H₅ + H₁₇ or H₁₈ or H₂₂), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₆), 7.05 (dd, apparent t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₆), 6.75-6.62 (m, 2H, H₁₃ + H₆), 6.08 (ddd, apparent br dt, *J* = 11.4, 5.6 Hz, 1H, H₁₂), 4.71-4.62 (m, 1H, H_{14/14'}), 4.67 (s, 1H, H₉), 3.98 (s, 3H, H₁₉ or H₂₁), 3.91 (s, 3H, H₁₉ or H₂₁), 3.73 (dd,

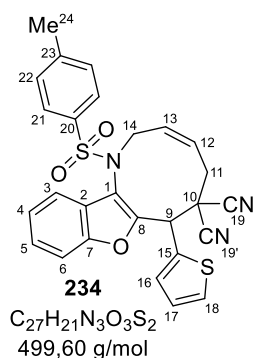
$J = 14.8, 9.3$ Hz, AB syst., 1H, $H_{14/14'}$), 2.88 (dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, AB syst., 1H, $H_{11/11'}$), 2.58 (dd, apparent t, $J = 12.7$ Hz, AB syst., 1H, $H_{11/11'}$), 2.41 (s, 3H, H_{28}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.5 (C_q), 151.4 (C_q), 149.7 (C_q), 149.0 (C_q), 144.2 (C_q), 136.9 (C_q), 135.6 (CH, C_{13}), 129.8 (CH x 2, C_{26}), 127.4 (CH x 2, C_{25}), 126.5 (CH, C_{12}), 125.8 (CH, C_{16} or C_{17} or C_{22}), 124.7 (C_q), 123.9 (C_q), 123.6 (CH, C_4), 122.4 (CH, C_5), 122.2 (C_q), 119.0 (CH, C_6), 114.8 (C_q), 113.4 (C_q), 113.1 (CH, C_{16} or C_{17} or C_{22}), 112.3 (CH, C_3), 111.1 (CH, C_{16} or C_{17} or C_{22}), 56.1 (CH_3 , C_{19} or C_{21}), 55.8 (CH_3 , C_{19} or C_{21}), 48.1 (CH_2 , C_{14}), 45.5 (CH, C_9), 43.5 (C_q , C_{10}), 36.0 (CH_2 , C_{11}), 21.5 (CH_3 , C_{28}).

HRMS m/z (ESI^+) calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 554.1744. Found: 554.1749.

(Z)-7-(Thiophen-2-yl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (**234**)

Following general procedure **H**, azonane **234** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **29** (76.3 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (9.2 mg, 10.0 μmol , 5 mol%) and phenanthroline (3.60 mg, 20.0 μmol , 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ $\text{Et}_2\text{O} = 60:40$) afforded 75.6 mg (50%) of benzofuran-derived azonane **234** as a yellow solid.



Mp = 189 °C.

IR (neat, cm^{-1}) 2953, 1596, 1449, 1432, 1393, 1352, 1213, 1160, 1100, 1090, 837, 817, 808, 760, 752, 728, 720, 668.

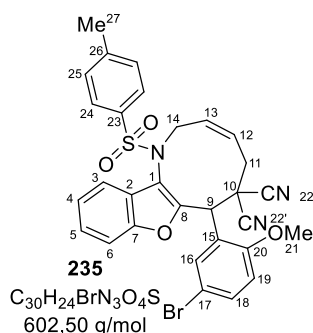
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{21}), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_3), 7.40 (s, 1H, H_{16} or H_{18}), 7.39 (s, 1H, H_{16} or H_{18}), 7.33 (dd, apparent t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_5), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{22}), 7.16-7.11 (m, 1H, H_4), 7.09-7.07 (m, 1H, H_{17}), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_6), 6.63 (ddd, apparent q, $J = 8.9$ Hz, 1H, H_{13}), 6.04 (ddd, apparent td, $J = 11.3, 5.0$, 1H, H_{12}), 4.86 (s, 1H, H_9), 4.72 (dd, $J = 15.2, 7.1$, AB syst., 1H, $\text{H}_{14/14'}$), 3.74 (dd, $J = 15.3, 8.9$ Hz, AB syst., 1H, $\text{H}_{14/14'}$), 2.87 (dd, $J = 13.6, 5.1$ Hz, AB syst., 1H, $\text{H}_{11/11'}$), 2.59 (ddd, apparent t, $J = 12.7$ Hz, AB syst., 1H, $\text{H}_{11/11'}$), 2.40 (s, 3H, H_{24}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.5 (C_q), 149.5 (C_q), 144.2 (C_q), 136.7 (C_q), 135.2 (C_{13}), 132.7 (C_q), 129.9 (CH x 2, C_{22}), 129.7 (CH, C_{16} or C_{18}), 127.3 ($\text{C}_{21} + \text{C}_{16}$ or C_{18}), 126.9 (CH, C_{17}), 126.5 (CH, C_{12}), 126.2 (CH, C_5), 124.2 (C_q), 123.9 (CH, C_4), 122.6 (C_q), 119.4 (CH, C_6), 114.0 (C_q , $\text{C}_{19/19'}$), 113.2 (C_q , $\text{C}_{19/19'}$), 112.4 (CH, C_3), 47.8 (CH_2 , C_{14}), 44.7 (C_q , C_{10}), 42.0 (CH, C_9), 35.6 (CH_2 , C_{11}), 21.6 (CH_3 , C_{24}).

HRMS m/z (ESI^+) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 500.1097. Found: 500.1097.

(Z)-7-(5-Bromo-2-methoxyphenyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (235)

Following general procedure **H**, azonane **235** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **24** (96.6 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 60:40) afforded 90.8 mg (76%) of **235** as an orange solid.



Mp = 187 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2939, 1596, 1487, 1450, 1404, 1352, 1327, 1283, 1252, 1199, 1184, 1160, 1119, 1090, 1057, 1027, 877, 836, 812, 751, 704, 667.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₁₆), 7.67-7.60 (m, 3H, H₂₄ + H₃), 7.50 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H₁₈) 7.35 (dd, apparent t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₅), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₂₅), 7.14 (dd, apparent t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₄), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₆), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H₁₉),

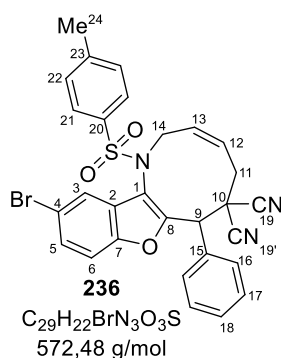
6.61-6.49 (m, 1H, H₁₃), 6.03 (ddd, apparent td, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H, H₁₂), 5.61 (s, 1H, H₉), 4.57 (dd, *J* = 15.2, 7.3 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 3.87 (s, 3H, H₂₁), 3.75-3.68 (m, 1H, H_{14/14'}), 2.82 (dd, *J* = 9.3 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.53 (dd, apparent t, *J* = 10.0 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.41 (s, 3H, H₂₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156.3 (C_q, C₇ or C₈), 154.7 (C_q, C₇ or C₈), 150.3 (C_q), 144.0 (C_q), 137.0 (C_q), 135.0 (CH, C₁₃), 133.3 (CH, C₁₈), 133.0 (CH, C₁₆), 129.7 (CH x2, C₂₅), 127.4 (CH x 2, C₂₄), 126.3 (CH, C₅), 126.0 (CH, C₁₂), 123.8 (C_q), 123.7 (CH, C₄), 123.2 (C_q), 119.6 (CH, C₆), 114.3 (C_q), 113.2 (C_q), 113.1 (CH, C₁₉), 113.1 (C_q), 113.0 (C_q), 112.6 (C₃), 56.3 (C₂₁), 47.5 (C₁₄), 43.4 (C₉), 35.7 (C₉), 35.6 (C₁₁), 21.6 (C₂₇).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₅⁷⁹BrN₃O₄S⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 602.0744. Found: 602.0747. calculated for C₃₀H₂₅⁸¹BrN₃O₄S⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 604.0723. Found: 604.0731.

(Z)-11-Bromo-7-phenyl-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (236)

Following general procedure **H**, azonane **236** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **69** (90.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 42.9 mg (37%) of **236** as a yellow solid.



Mp = 213 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2922, 1445, 1340, 1201, 1159, 1089, 1054, 1044, 946, 873, 812, 704, 684, 662, 590, 582, 555, 544, 533.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.79 (m, 2H, H₁₆ or H₁₇), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₁), 7.46-7.44 (m, 3H, H₁₈ + H₁₆ or H₁₇), 7.38 (m, 2H, H₅ + H₆), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₂), 6.70 (ddd, apparent q, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₁₃), 6.57 (s, 1H, H₃), 6.08 (ddd, apparent td, *J* = 11.4, 5.2 Hz, 1H, H₁₂), 4.69 (dd, *J* = 15.2, 7.1 Hz,

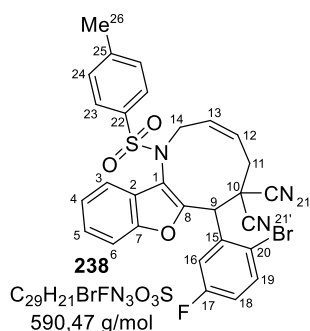
AB syst., 1H, H_{14/14'}), 4.63 (s, 1H, H₉), 3.70 (dd, *J* = 15.2, 8.9 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.91 (dd, *J* = 13.8, 5.1 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.59 (dd, apparent t, *J* = 12.6 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.47 (s, 3H, H₂₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.2 (C_q, C₇ or C₈), 152.3 (C_q, C₇ or C₈), 144.8 (C_q), 136.7 (C_q), 135.5 (CH, C₁₃), 132.1 (C_q), 130.0 (CH x 2, C₂₂), 129.8 (CH x 2, C₁₆ or C₁₇), 129.4 (CH x 2, C₁₆ or C₁₇), 129.0 (CH, C₁₈), 128.8 (CH, C₅ or C₆), 127.4 (CH x 2, C₂₁), 126.5 (CH, C₁₂), 122.0 (C_q), 121.9 (CH, C₃), 117.0 (C_q, C₄), 114.5 (CH, C₅ or C₆), 113.8 (C_q, C_{19/19'}), 113.0 (C_q, C_{19/19'}), 48.1 (CH₂, C₁₄), 45.8 (CH, C₉), 43.3 (C_q, C₁₀), 36.0 (CH₂, C₁₁), 21.6 (CH₃, C₂₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₃⁷⁹BrN₃O₃S⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 572.0638. Found: 572.0650.

(*Z*)-7-(2-Bromo-5-fluorophenyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-*b*]azonine-6,6-dicarbonitrile (**238**)

Following general procedure **H**, azonane **238** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **26** (94.5 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 50:50) afforded 13.0 mg (22%) of **238** as a white solid.



Mp = 198 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2955, 2922, 2853, 1597, 1581, 1351, 1252, 1215, 1159, 1090, 1057, 1029, 908, 879, 838, 811, 751, 733, 706, 667, 632.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (dd, *J* = 9.7, 3.0 Hz, 1H, H₁₈), 7.70 (dd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 2H, H₂₄), 7.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H₁₉), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₃), 7.35 (dd, apparent t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 7.26 (dd, *J* = 7.9, 0.6 Hz, 2H,

H₂₃), 7.10-7.04 (m, 2H, H₄ + H₁₆), 6.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁₃), 6.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₆), 6.12 (ddd, apparent td, *J* = 11.3, 5.1 Hz, 1H, H₁₂), 5.78 (s, 1H, H₉), 4.55 (dd, *J* = 15.3, 7.2 Hz, 1H, H_{14/14'}), 3.73 (dd, *J* = 15.3, 8.7 Hz, 1H, H_{8/8'}), 2.87 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H, H_{11/11'}), 2.56 (dd, apparent t, *J* = 12.7 Hz, H_{11/11'}), 2.45 (s, H₂₆).

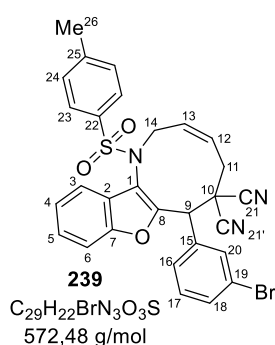
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.9 (C_q, d, C-F, ¹J_{C-F} = 248.3 Hz, C₁₇), 160.7 (C_q), 154.8 (C_q), 149.2 (C_q), 144.4 (C_q), 137.3 (C_q), 135.6 (CH, C₁₃), 134.9 (CH, d, C-F, ³J_{C-F} = 7.9 Hz, C₁₉), 129.9 (CH x 2, C₂₃), 127.6 (CH x 2, C₂₄), 126.3 (CH, C₁₂), 126.0 (CH, C₅), 124.4 (C_q), 123.9 (CH, C₄), 123.4 (C_q), 120.6 (C_q, d, C-F, ⁴J_{C-F} = 3.1 Hz, C₁₅), 119.6 (CH, C₆), 118.6 (CH, d, C-F, ²J_{C-F} = 24.7 Hz, C₁₈), 118.2 (CH, d, C-F, ²J_{C-F} = 22.4 Hz, C₁₆), 114.0 (C_q, C_{21/21'}), 112.7 (C_q, C_{21/21'}), 112.4 (CH, C₃), 47.8 (CH₂, C₁₄), 43.4 (CH, C₉), 42.9 (C_q, C₁₀), 35.8 (CH₂, C₁₁), 21.6 (CH₃, C₂₆).

¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -111.8 (s).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₂⁷⁹BrFN₃O₃S⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 590.0544. Found: 590.0559.

(Z)-7-(3-Bromophenyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (**239**)

Following general procedure **H**, azonane **239** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **17** (90.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 60:40) afforded 18.2 mg (16%) of **239** as a yellow solid.



Mp = 94 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2956, 2925, 2858, 1722, 1595, 1492, 1451, 1383, 1347, 1268, 1158, 1089, 1053, 908, 742, 704, 668, 632.

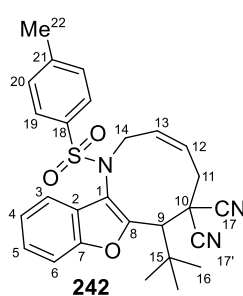
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (ddd, apparent t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₂₀), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁₆ or H₁₈), 7.60-7.56 (m, 4H, H₂₃ + H₃ + H₁₇ or H₁₈), 7.33 (ddd, apparent t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₅ + H₁₆), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₄), 7.12 (dd, apparent t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₄), 6.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₆), 6.67 (ddd, apparent q, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₁₃), 6.04 (ddd app td, *J* = 11.3, 5.0 Hz, 1H, H₁₂), 4.72 (dd, *J* = 11.3, 5.0 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 4.52 (s, 1H, H₉), 3.73 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.88 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.58 (dd, apparent t, *J* = 12.7 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.43 (s, 3H, H₂₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.7 (C_q), 149.8 (C_q), 144.3 (C_q), 136.8 (C_q), 135.5 (CH, C₁₃), 134.4 (C_q), 133.1 (C_q), 132.8 (CH, C₂₀), 132.6 (CH, C₁₇ or C₁₈), 130.5 (CH, C₅ or C₁₆), 129.9 (CH x 2, C₂₄), 128.6 (CH, C₁₇ or C₁₈), 127.4 (CH x 2, C₂₃), 126.4 (CH, C₁₂), 126.2 (CH, C₅ or C₁₆), 125.5 (C_q), 124.1 (CH, C₄), 123.9 (C_q), 123.2 (C_q), 122.9 (C_q), 119.4 (CH, C₆), 114.2 (C_q), 113.0 (C_q), 112.5 (CH, C₃), 47.9 (CH₂, C₁₄), 45.4 (CH, C₉), 43.4 (C_q, C₁₀), 35.9 (CH₂, C₁₁), 21.7 (CH₃, C₂₆).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₃⁷⁹BrN₃O₃S⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 572.0638. Found: 572.0633.

(Z)-7-(tert-Butyl)-1-tosyl-1,2,5,7-tetrahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (242)

Following general procedure **H**, azonane **242** was prepared by reaction (5 min, rt) of azadiene **30** (34.0 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (17.7 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (1 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (4.6 mg, 5.00 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (1.8 mg, 10.0 μmol, 10 mol%). Analysis of the crude residue by ¹H NMR showed a **242/246** = 81:19 mixture of isomers (only one diastereomer of cyclopentane **246** could be detected). The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O = 60:40) to afford 27.7 mg (58%) of a 88:12 mixture of azonane **242** and the corresponding cyclopentane **246** as a white solid.



C₂₇H₂₇N₃O₃S
473.59 g/mol

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **representative signals for the cyclopentane isomer*

246 δ 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₉), 7.51 (dt, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H, H₃), 7.30-7.29 7.28 (m, 3H, H₂₀ + H₅), 7.04 (ddd, apparent td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H, H₄), 6.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₆), 6.52 (ddd, apparent q, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₁₃), 6.00 (ddd, apparent td, *J* = 11.3, 5.0 Hz, 1H, H₁₂), *5.32 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 7.7 Hz, 1H), *5.11 (ddd, apparent dt, *J* = 17.2, 1.1 Hz, 1H), *5.02 (ddd, *J* = 10.2, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 15.2, 7.2 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), *4.19 (s, 1H), 3.64 (dd, *J* = 15.2, 8.7 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 3.57 (s, 1H, H₉), 2.80 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, AB syst., 1H, H_{11/11'}), 2.49-2.48 (m, 1H, H_{11/11'}), 2.45 (s, 3H, H₂₂), 1.39 (s, 9H, H₁₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 153.9 (C_q), 144.3 (C_q), 139.6 (C_q), 137.1 (C_q), 135.2 (CH, C₁₃), 129.9 (CH x 2, C₂₀), 127.7 (CH x 2, C₁₉), 126.7 (CH, C₁₂), 125.7 (CH, C₅), 123.7 (CH, C₄), 118.9 (CH, C₆), 115.5 (C_q, C_{17/17'}), 115.3 (C_q, C_{17/17'}), 112.3 (CH, C₃), 48.7 (CH, C₉), 47.7 (CH₂, C₁₄), 39.1 (CH₂, C₁₁), 37.6 (C_q, C₁₀ or C₁₅), 35.5 (C_q, C₁₀ or C₁₅), 29.9 (CH₃ x 3, C₁₆), 21.6 (CH₃, C₂₂).

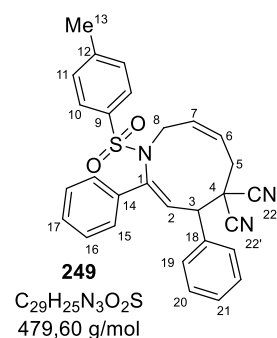
HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₈N₃O₃S⁺ (M+H⁺): 474.1846. Found: 474.1846.

c. Preparations of monocyclic azonanes

General procedure **H** for the preparation (2*Z*,7*Z*)-2,4-diphenyl-1-tosyl-1,4,6,9-tetrahydro-5H-azonine-5,5-dicarbonitrile (**249**)

In a screw-cap SVL tube filled with argon, Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol %) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol %) were added in dichloromethane (2 mL) and stirred for 15 minutes at rt before addition of vinylcyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and azadiene **103** (72.3 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.). After 2 hours of stirring at rt, the reaction mixture was filtered over silica (CH₂Cl₂) and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude residue by ¹H NMR showed a **249/248** = 85:15 mixture of isomers (only the major diastereomer of cyclopentane **248** could be

detected). The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 85:15) to afford 71.2 mg (74%) of a 88:12 mixture of azonane **249** and the corresponding cyclopentane **248** as a white solid.



IR (neat, cm⁻¹) 2927, 1597, 1452, 1386, 1347, 1330, 1202, 1160, 1047, 1032, 1013, 909, 834, 812, 758, 750, 674, 646.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **representative signals for the minor cyclopentane isomers 248* δ 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁₀), 7.50-7.35 (m, 5H, H₁₁ + H₂₁ or H₁₇ + H₁₅ or H₁₉), 7.26-7.22 (m, 1H, H₁₇ or H₂₁), 7.14 (dd, apparent t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₁₅ or H₁₉), 7.10-7.01 (m, 4H, H₁₆ + H₂₀), 6.70-6.56 (m, 2H, H₂ + H₇), 6.10 (ddd, apparent dd, *J* = 10.0, 9.5 Hz, 1H, H₆), *5.86 (ddd, apparent dt, *J* = 16.8 Hz,

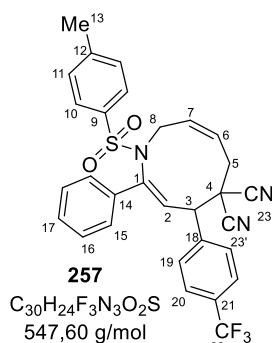
1H), *5.18 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), *4.96 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 15.2, 7.0 Hz, AB syst., 1H, H_{8/8'}), 4.39 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H₃), 3.83 (dd, *J* = 15.3, 8.5 Hz, AB syst., 1H, H_{8/8'}), 2.94-2.84 (m, 2H, H₅), *2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.7 (C_q), 143.6 (C_q), 136.3 (C_q), 135.4 (CH, C₂ or C₇), 135.0 (C_q), 134.9 (C_q), 129.3 (CH x 2, C₁₆ or C₂₀), 129.1 (CH x 2, C₁₇ or C₂₁), 129.0 (CH x 2, C₁₁ or C₁₅ or C₁₉), 128.6 (CH, C₁₇ or C₂₁), 128.4 (CH x 2, C₁₀), 127.4 (CH x 2, C₁₁ or C₁₅ or C₁₉), 126.9 (2 CH, C₆ + C₂ or C₇), 126.5 (CH x 2, C₁₆ or C₂₀), 114.8 (C_q, C_{22/22'}), 113.4 (C_q, C_{22/22'}), 48.4 (CH₂, C₃), 47.7 (CH₂, C₈), 44.1 (C_q, C₄), 35.5 (CH, C₅), 21.4 (CH₃, C₁₃).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₆N₃O₂S (M+H⁺): 480.1740. Found: 480.1744.

(2Z,7Z)-2-Phenyl-1-tosyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,6,9-tetrahydro-5H-azonine-5,5-dicarbonitrile (**257**)

Following general procedure **H**, azonane **257** was prepared by reaction (1 h, rt) of azadiene **122** (85.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinylcyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Analysis of the crude residue by ¹H NMR showed a **257/262** = 87:13 mixture of isomers (only the major diastereomer of cyclopentane **262** could be detected). The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 86.6 mg (79%) of a 89:11 mixture of azonane **257** and the corresponding cyclopentane **262** as a white solid.



IR (neat, cm⁻¹) 2934, 1620, 1598, 1494, 1447, 1422, 1324, 1158, 1121, 1089, 1068, 1042, 954, 908, 854, 814, 799, 767, 713, 694, 670.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **representative signals for the minor cyclopentane isomer 262* δ 7.81-7.71 (m, 4H, H₁₉ + H₂₀), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 4H), 6.68 (ddd, apparent q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H₂), 6.12 (ddd, apparent td, *J* = 17.0, 6.6 Hz, 1H), *5.19 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), *4.92 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H₃), 4.42 (dd, *J* = 15.2, 7.0 Hz, AB syst., 1H, H_{8/8'}), 3.82 (dd, *J* = 15.0, 8.4 Hz, AB syst., 1H, H_{8/8'}), 2.98-2.86 (m, 2H, H₅), *2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H, H₁₃).

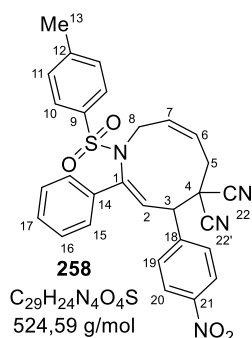
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.5 (C_q), 143.8 (C_q), 139.0 (C_q), 136.0 (CH), 134.5 (C_q), 131.2 (C_q, q, C-F, ²*J*_{C-F} = 32.7 Hz, C₂₁), 129.4 (CH x 2), 129.3 (CH), 129.2 (CH x 2, C₁₉), 128.5 (CH), 127.4 (CH x 2), 126.6 (CH x 2), 126.6 (CH), 126.5 (CH x 2), 126.2 (CH x 2, q, C-F, ³*J*_{C-F} = 3.6 Hz, C₂₀), 125.8 (CH, C₂), 124.5 (C_q, q, C-F, ¹*J*_{C-F} = 272.3 Hz, C₂₂), 114.6 (C_q, C_{23/23'}), 113.1 (C_q, C_{23/23'}), 48.3 (CH, C₃), 47.8 (CH₂, C₈), 43.7 (C_q, C₄), 35.5 (CH₂, C₅), 21.4 (CH₃, C₁₃).

¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -62.7 (s).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₃F₃N₃O₂S⁺ (M+H⁺): 548.1614. Found: 548.1616.

(2Z,7Z)-4-(4-Nitrophenyl)-2-phenyl-1-tosyl-1,4,6,9-tetrahydro-5H-azonine-5,5-dicarbonitrile (**258**)

Following general procedure **H**, azonane **258** was prepared by reaction (1 h, rt) of azadiene **120** (81.2 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinylcyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol%). Analysis of the crude residue by ¹H NMR showed a **258/263** = 90:10 mixture of isomers (only the major diastereomer of cyclopentane **263** could be detected). The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 74.1 mg (71%) of a 95:5 mixture of azonane **258** and the corresponding cyclopentane **263** as a white solid.



IR (neat, cm⁻¹) 2918, 1600, 1522, 1494, 1448, 1344, 1157, 1088, 1041, 1034, 1028, 1016, 953, 908, 856, 770, 760, 717, 680, 667, 643.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **representative signals for the minor cyclopentane isomer 263* δ 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₂₀), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₉), 7.34 (dd, apparent t, *J* = 7.8 Hz, H₁₇), 7.10 (dd, apparent t, *J* = 7.8 Hz, H₁₆), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₀), 6.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₁₅), 6.70 (ddd, apparent q, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₇), 6.59 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H₂), 6.12 (ddd, apparent td, *J* = 10.9, 6.2 Hz,

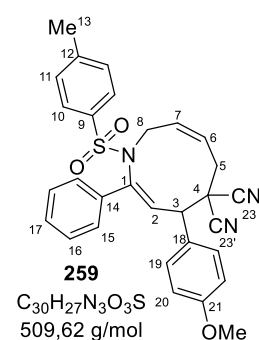
^1H , H_6), *5.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), *4.90 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H_3), 4.40 (dd, $J = 15.2, 7.0$ Hz, AB syst., 1H, $\text{H}_{8/8'}$), 3.82 (dd, $J = 15.2, 8.6$ Hz, AB syst., 1H, $\text{H}_{8/8'}$), 2.99-2.87 (m, 2H, H_5), *2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 148.1 (C_q), 144.9 (C_q), 143.9 (C_q), 142.2 (C_q), 136.2 (C_7), 135.8 (C_q), 134.1 (C_q), 129.8 (C_{19}), 129.4 (C_{10}), 129.3 (C_{17}), 128.5 (C_{16}), 127.3 (C_{11}), 126.5 (C_{15}), 126.4 (C_6), 125.0 (C_2), 124.3 (C_{20}), 114.4 (C_{22} or $\text{C}_{22'}$), 113.0 (C_{22} or $\text{C}_{22'}$), 48.2 (C_3), 47.7 (C_8), 43.3 (C_4), 35.4 (C_5), 21.4 (C_{13}).

HRMS m/z (ESI^+) calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 525.1591. Found: 525.1594.

(2Z,7Z)-4-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-1-tosyl-1,4,6,9-tetrahydro-5H-azonine-5,5-dicarbonitrile (**259**)

Following general procedure **H**, azonane **259** was prepared by reaction (1 h, rt) of azadiene **117** (78.3 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinylcyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (9.2 mg, 10.0 μmol , 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol , 10 mol%). Analysis of the crude residue by ^1H NMR showed a **259/264** = 84:16 mixture of isomers (only the major diastereomer of cyclopentane **264** could be detected). The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford 48.3 mg (47%) of a 95:5 mixture of azonane **259** and the corresponding cyclopentane **264** as a white solid.



IR (neat, cm^{-1}) 2932, 1638, 1605, 1513, 1448, 1446, 1340, 1305, 1254, 1177, 1155, 1087, 1024, 952, 903, 832, 786, 714, 699, 665.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) *representative signals for the minor cyclopentane isomer **264** δ 7.59-7.51 (m, 2H, H_{10}), 7.48-7.39 (m, 5H, $\text{H}_{11} + \text{H}_{17} + \text{H}_{15}$ or H_{16}), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{15} or H_{16}), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{19}), 6.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{20}), 6.61 (ddd, apparent q, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_7), 6.52 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H_2), 6.08 (ddd, apparent q, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_6), *5.77 (ddd, apparent dt, $J = 16.7,$

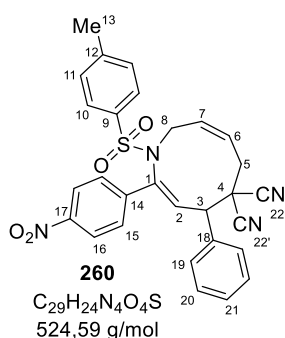
9.7 Hz, 1H), *5.11 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), *4.89 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 15.2, 7.0$ Hz, AB syst., 1H, $\text{H}_{8/8'}$), 4.33 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H_3), 3.83-3.73 (m, $\text{H}_{8/8'}$), 3.77 (s, 3H, H_{22}), 2.92-2.95 (m, 2H, H_5), *2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 160.3 (C_q), 143.6 (C_q), 143.4 (C_q), 143.3 (C_q), 136.5 (C_q), 135.3 (CH, C_7), 135.1 (C_q), 129.4 (CH x 2, C_{15} or C_{16} or C_{19}), 129.1 (CH x 2, C_{15} or C_{16} or C_{19}), 128.9 (CH, C_{17}), 128.6 (CH x 2, C_{10}), 127.9 (CH x 2, C_{19}), 127.4 (CH x 2, C_{11}), 126.8 (CH, C_6), 124.2 (CH, C_2), 114.9 (C_q , $\text{C}_{23/23'}$), 113.8 (CH x 2, C_{20}), 113.5 ($\text{C}_{23/23'}$), 55.3 (CH₃, C_{22}), 48.3 (CH, C_3), 47.5 (CH₂, C_8), 44.3 (C_q , C_4), 35.5 (CH₂, C_5), 21.4 (CH₃, C_{13}).

HRMS m/z (ESI^+) calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 510.1846. Found: 510.1849.

(2Z,7Z)-2-(4-Nitrophenyl)-4-phenyl-1-tosyl-1,4,6,9-tetrahydro-5H-azonine-5,5-dicarbonitrile (260)

Following general procedure **H**, azonane **260** was prepared by reaction (1 h, rt) of azadiene **112** (81.2 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinylcyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol %) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol %). Analysis of the crude residue by ¹H NMR showed a **260/265** = 88:12 mixture of isomers (only the major diastereomer of cyclopentane **265** could be detected). The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) to afford 74.9 mg (71%) of a 96:4 mixture of azonane **265** and the corresponding cyclopentane **265** as a white solid.



IR (neat, cm⁻¹) 3070, 2929, 2252, 1595, 1512, 1454, 1341, 1280, 1159, 1087, 1040, 955, 908, 849, 802, 753, 728, 718, 698, 664.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **representative signals for the minor cyclopentane isomer 265* δ 7.98 (m, 2H, H₁₆), 7.56-7.50 (m, 2H, H₁₀), 7.50-7.43 (m, 3H, H₂₁ + H₁₅ or H₁₉ or H₂₀), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₁₁), 7.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H₁₅), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₁₅ or H₁₉ or H₂₀), 6.78 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H₂), 6.69-6.54 (m, 1H, H₇), 6.11 (ddd, apparent td, *J* = 11.2, 6.2 Hz, 1H, H₆), 4.53 (dd, *J* = 15.1, 7.0 Hz, AB syst., 1H, H_{8/8'}), 4.32 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H₃), 3.83 (dd, *J* = 15.1, 8.6 Hz, AB syst., 1H, H_{8/8'}), 2.94 (dd, *J* = 13.4, 5.6 Hz, AB syst., 1H, H_{5/5'}), 2.87-2.81 (m, 1H, H_{5/5'}) *2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H, H₁₃).

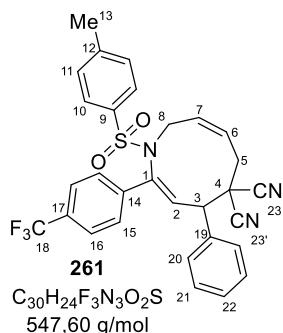
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147.6 (C_q), 144.5 (C_q), 142.0 (C_q), 141.7 (C_q), 136.2 (C_q), 134.9 (CH, C₇), 134.2 (C_q), 130.6 (CH, C₂), 129.6 (CH x 2, C₁₉ or C₂₀), 129.4 (CH, C₁₉ or C₂₀ or C₂₁), 129.4 (CH, C₁₉ or C₂₀ or C₂₁), 128.5 (CH x 2, C₁₀), 127.2 (2 CH + CH₂, C₆ + C₁₁ + C₁₅), 123.6 (CH x 2, C₁₆), 114.5 (C_q, C_{22/22'}), 113.1 (C_q, C_{22/22'}), 48.5 (CH₂, C₈), 47.8 (CH, C₃), 44.0 (C_q, C₄), 35.5 (CH₂, C₅), 21.5 (CH₃, C₁₃).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₅N₄O₄S⁺ (M+H⁺): 525.1591. Found: 525.1594.

(2Z,7Z)-4-Phenyl-1-tosyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4,6,9-tetrahydro-5H-azonine-5,5-dicarbonitrile (261)

Following general procedure **H**, azonane **261** was prepared by reaction (16 h, rt) of azadiene **111** (85.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), vinylcyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol %) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μmol, 10 mol %). Analysis of the crude residue by ¹H NMR showed a **261/266** = 91:9 mixture of isomers (only the major diastereomer of cyclopentane **266** could be detected). The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford

71.7 mg (65%) of a 95:5 mixture of azonane **261** and the corresponding cyclopentane **266** as a white solid.



IR (neat, cm⁻¹) 2934, 1617, 1598, 1495, 1453, 1410, 1346, 1323, 1159, 1119, 1089, 1068, 1014, 953, 908, 842, 813, 713, 662.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor cyclopentane isomer **266** δ 7.62-7.56 (m, 2H, H₁₀), 7.51-7.41 (m, 3H, H₂₂ + H₁₅ or H₂₀ or H₂₁), 7.38-7.30 (m, 4H, H₁₆ + H₁₁), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₅ or H₂₀ or H₂₁), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₁₅ or H₂₀ or H₂₁), 6.69 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H₂), 6.69-6.58 (m, 1H, H₇), 6.12 (ddd, apparent td, *J* = 10.8, 5.9 Hz, 1H, H₆),

*5.31-5.22 (m, 1H), *5.03-4.92 (m, 1H), 4.51 (dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz, AB syst., 1H, H_{8/8'}), 4.39 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H₃), 3.84 (dd, *J* = 15.1, 8.5 Hz, AB syst., 1H, H_{8/8'}), 2.93 (dd, *J* = 13.2, 5.7 Hz, AB syst., 1H, H_{5/5'}), 2.93-2.81 (m, 1H, H_{5/5'}), *2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.1 (C_q), 142.6 (C_q), 138.8 (C_q), 136.2 (C_q), 135.2 (C₇), 134.6 (C_q), 130.7 (C_q, q, C-F, ²*J*_{C-F} = 32.7 Hz, C₁₇), 129.4 (CH x 2, C₁₅ or C₂₀ or C₂₁), 129.3 (CH x 2, C₁₅ or C₂₀ or C₂₁), 129.2 (CH, C₂₂), 129.0 (CH, C₂), 128.5 (CH x 2, C₁₀), 127.2 (CH x 2, C₁₁), 127.1 (CH, C₆), 126.8 (CH x 2, C₁₅ or C₂₀ or C₂₁), 125.3 (CH x 2, q, C-F, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz, C₁₆), 123.6 (C_q, q, C-F, ¹*J*_{C-F} = 270.5 Hz, C₁₈), 114.7 (C_{23/23'}), 113.2 (C_{23/23'}), 48.4 (CH, C₃), 48.0 (CH₂, C₈), 44.0 (C_q, C₄), 35.5 (CH₂, C₅), 21.3 (CH₃, C₁₃).

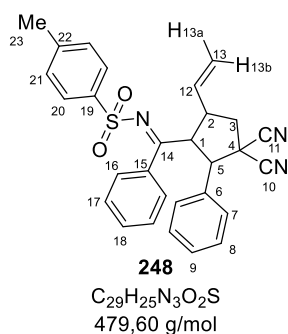
¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -62.8 (s).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₅F₃N₃O₂S⁺ (M+H⁺): 548.1614. Found: 548.1616.

d. Preparation of the (3+2) cycloadducts

(Z)-N-((3,3-Dicyano-2-phenyl-5-vinylcyclopentyl)(phenyl)methylene)-4-methylbenzenesulfonamide (248**)**

Following general procedure **H**, cyclopentane **198** was prepared by reaction (16 h, rt) of azadiene **103** (181 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (88.6 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (22.9 mg, 25.0 μmol, 5 mol%) and triphenylphosphine (19.9 mg, 50.0 μmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 162 mg (68%) of cyclopentane **248** as a white solid.



Mp = 68 °C.

IR (neat, cm^{-1}) 2976, 1603, 1573, 1495, 1446, 1322, 1155, 1089, 995, 813, 786, 713, 695, 661.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.47 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.85 (ddd, apparent dt, J = 16.8, 9.7 Hz, 1H, H_{12}), 5.18 (dd, J = 10.0, 1.1 Hz, 1H, H_{13a}), 4.96 (ddd, apparent dt, J = 16.8, 4.0 Hz, 1H, H_{13b}), 4.20 (dd, J = 11.9, 9.5 Hz, 1H, H_1), 4.10 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H_5), 3.30 (ddd, J = 17.2, 9.5, 7.7 Hz, 1H, H_2), 2.93 (dd, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H, $H_{3/3'}$), 2.46 (dd, J = 13.8, 7.4 Hz, 1H, $H_{3/3'}$), 2.44 (s, 3H, H_{23}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 180.4 (C_q , C_{14}), 143.5 (C_q), 137.3 (C_q), 137.2 (C_q), 134.4 (CH, C_{12}), 132.6 (C_q), 131.7 (CH), 129.2 (CH x 2), 129.1 (CH), 129.1 (CH x 2), 128.2 (CH x 2), 127.9 (CH x 2), 127.4 (CH x 2), 126.9 (CH x 2), 119.2 (CH_2 , C_{13}), 114.9 (C_q , C_{10} or C_{11}), 114.4 (C_q , C_{10} or C_{11}), 56.7 (CH, C_5), 55.5 (CH, C_1), 43.7 (CH_2 , C_3), 43.4 (CH, C_2), 40.5 (C_q , C_4), 21.5 (C_{23}).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for $C_{29}H_{26}N_3O_2S^+$ ($M+H^+$): 480.1740. Found: 480.1743.

Dimethyl-(*E*)-2'-phenyl-3-(tosylimino)-5'-vinyl-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopentane]-3',3'-dicarboxylate (**197**)

Following general procedure **H**, cyclopentane **197** was prepared by reaction (1 h, rt) of azadiene **5** (75.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), vinyl cyclopropane **196** (55.2 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (9.2 mg, 10.0 μ mol, 5 mol%) and phenanthroline (3.6 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 40.5 mg (36%) of a 81:19 mixture of diastereomers **197** as a white solid. The spectra match with the data reported in the literature.²⁵⁰

(*Z*)-N-(3',3'-Dicyano-2'-phenyl-5'-vinyl-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopentane]-3-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**200**)

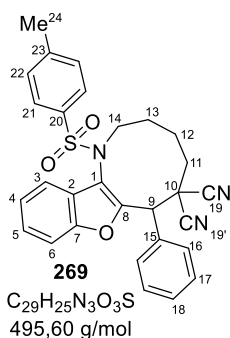
Following general procedure **H**, cyclopentane **200** was prepared by reaction (16 h, rt) of azadiene **5** (75.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), vinyl cyclopropane **198** (35.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) in dichloromethane (2 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (9.2 mg, 10.0 μ mol, 5 mol%) and dppe (8.0 mg, 20.0 μ mol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 77.7 mg (79%) of a 67:33 mixture of diastereomers **200** as a white solid. The spectra match with the data reported in the literature.²⁵⁰

²⁵⁰ Trost, B. M. and Zuo, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5806-5810.

e. Functionalization

7-Phenyl-1-tosyl-1,2,3,4,5,7-hexahydro-6H-benzofuro[3,2-b]azonine-6,6-dicarbonitrile (269)

To a mixture of azonane **199** (24.7 mg, 5.00 μmol) in EtOAc (2 mL) was added Pd/C (10.6 mg, 10% w/w, 0.5 μmol , 20 mol %). The reaction mixture was put under a H₂ atmosphere using a balloon. After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® (CH₂Cl₂) and the filtrate was concentrated under reduced pressure, taken up in pentane and concentrated to afford azonane **269** (17.3 mg, 70%), as a white waxy solid.



IR (neat, cm⁻¹) 2923, 1595, 1497, 1451, 1358, 1342, 1203, 1186, 1164, 1092, 1056, 1021, 951, 903, 869, 760, 721, 671.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (br d, J = 8.0 Hz, 2H, H₁₆ or H₁₇), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H₂₁), 7.53-7.47 (m, 4H, H₃ + H₁₈ + H₁₆ or H₁₇), 7.28-7.22 (m, 1H, H₄ or H₅), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H₂₂), 6.96 (dd, apparent t, J = 7.3 Hz, 1H, H₄ or H₅), 6.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H₆), 5.39 (s, 1H, H₉), 4.28 (ddd, J = 14.8, 7.0, 3.1 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 3.31 (ddd, J = 15.3, 9.9, 5.9 Hz, AB syst., 1H, H_{14/14'}), 2.57-2.32

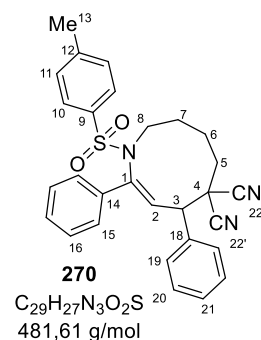
(m, 2H, H_{12/12'} + H_{13/13'}), 2.42 (s, 3H, H₂₄), 2.30-2.19 (m, 1H, H_{11/11'}), 2.14-2.03 (m, 1H, H_{11/11'}), 1.59-1.53 (m, 2H, H_{12/12'} + H_{13/13'})

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.4 (C_q, C₇ or C₈), 150.5 (C_q, C₇ or C₈), 144.3 (C_q), 135.9 (C_q), 132.1 (C_q), 130.4 (CH x 2, C₁₆ or C₁₇), 129.8 (CH x 2, C₂₂), 129.3 (CH, C₁₈), 129.0 (CH x 2, C₁₆ or C₁₇), 127.5 (CH x 2, C₂₁), 125.6 (CH, C₄ or C₅), 123.4 (CH, C₄ or C₅), 123.0 (C_q), 122.8 (C_q), 118.6 (CH, C₆), 115.0 (C_q, C_{19/19'}), 114.0 (C_q, C_{19/19'}), 112.7 (CH, C₃), 49.4 (CH₂, C₁₄), 44.5 (CH, C₉), 40.3 (C_q, C₁₀), 34.1 (CH₂, C₁₃), 27.0 (CH₂, C₁₂), 21.6 (CH₂, C₂₄), 18.3 (CH₃, C₁₁).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₆N₃O₃S⁺ (M+H⁺): 496.1689. Found: 496.1694.

(Z)-2,4-Diphenyl-1-tosyl-1,4,6,7,8,9-hexahydro-5H-azonine-5,5-dicarbonitrile (270)

To a mixture of azonane **249** (24.0 mg, 5.00 μmol) in EtOAc (2 mL) was added Pd/C (10.6 mg, 10% w/w, 0.5 μmol , 20 mol%). The reaction mixture was put under a H₂ atmosphere using a balloon. After 16 hours of stirring, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® (CH₂Cl₂) and the filtrate was concentrated under reduced pressure, taken up in pentane and concentrated to afford azonane **270** (18.8 mg, 78%), as a white waxy solid.



IR (neat, cm⁻¹) 2930, 1725, 1494, 1450, 1343, 1158, 1089, 1055, 1029, 1007, 896, 815, 764, 756, 709, 688, 667

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ar}), 7.50-7.40 (m, 4H, H_{ar}), 7.23-7.17 (m, 2H, H_{ar}), 7.12-7.07 (m, 4H, H_{ar}), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}), 6.58 (dd, *J* = 10.4, 0.6 Hz, 1H, H₂), 5.04 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₃), 4.02 (ddd, *J* = 15.7, 5.7, 3.6 Hz, 1H, H_{8/8'}), 3.30 (ddd, *J* = 15.3, 10.0, 5.2 Hz, 1H, H_{8/8'}), 2.51-2.40 (m, 2H H_{5/5'} or H_{7/7'}), 2.37 (s, 3H, H₁₃), 2.24-2.17 (m, 1H, H_{6/6'}), 2.06-1.96 (m, 2H, H_{6/6'}

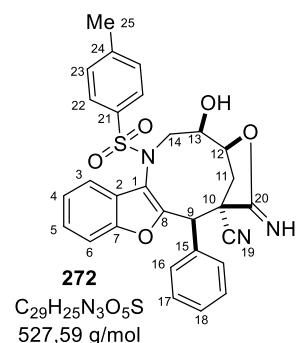
+ H_{5/5'} or H_{7/7'}), 1.82-1.69 (m, 1H, H_{5/5'} or H_{7/7'})

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (C_q), 143.9 (C_q), 135.7 (C_q), 135.2 (C_q), 134.6 (C_q), 129.4 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 129.0 (CH x 2), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH x 2), 127.7 (CH x 2), 126.7 (CH x 2), 126.4 (CH, C₂), 115.4 (C_q, C_{22/22'}), 114.2 (C_q, C_{22/22'}), 49.6 (CH₂, C₈), 46.7 (CH, C₃), 41.6 (C_q, C₄), 32.8 (CH₂, C₅ or C₇), 27.6 (CH₂, C₅ or C₇), 21.5 (CH₃, C₁₃), 19.2 (CH₂, C₆).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₈N₃O₂S⁺ (M+H⁺): 482.1897. Found: 482.1905.

3-hydroxy-6-imino-8-phenyl-1-tosyl-1,3,4,8-tetrahydro-2H-4,7-methanobenzofuro[3,2-f][1,5]oxazecine-7(6H)-carbonitrile (272)

To a solution of azonane **199** (49.4 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.), *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (35.1 mg, 0.30 mmol, 3 equiv.) in THF/water (1.2 mL, 10/1), was added at 0 °C K₂OsO₄·2H₂O (1.8 mg, 5.00 μmol, 5 mol%) was added. After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was poured onto water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude residue by ¹H NMR showed a **272/272'** = 94:6 mixture of diastereomers. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 50:50) to afford azonane **272** (38.7 mg, 73%) as a 94:6 mixture of diastereomers as a white waxy solid.



IR (neat, cm⁻¹) 3481, 3291, 2942, 1688, 1596, 1451, 1375, 1345, 1250, 1160, 1089, 1043, 1014, 931, 872, 845, 814, 748, 707, 675, 658.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **representative signals for the minor diastereomer* δ 8.08-7.99 (m, 2H, H₁₆ or H₁₇), 7.56-7.45 (m, 4H, H₂₂ + H₁₆ or H₁₇), 7.31-7.29 (m, 2H, H₃ + H₁₈), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₃), 7.13 (dd, apparent t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₅), *6.94 (ddd, apparent td, *J* = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, apparent t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), *6.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₆), 5.41 (s, 1H, H₉), *5.27 (s, 1H, H₉), 4.87-4.75 (m, 1H, H₁₂), 4.57-4.49 (m, 1H, H₁₃), 4.17 (dd, *J* = 14.2, 5.4 Hz, 1H, H_{14/14'}), *4.43 (dd, *J* = 15.4, 7.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 15.0, 6.7 Hz, 1H, H_{11/11'}),

SUPPORTING INFORMATION

3.50 (dd, $J = 14.9, 11.2$ Hz, 1H, H_{11/11'}), 3.34 (dd, $J = 14.5, 10.7$ Hz, 1H, H_{14/14'}), *2.96 (dd, $J = 15.5, 8.8$ Hz, 1H), 2.82 (br s, 1H, -OH), *2.43 (s, 3H, H₂₅), 2.41 (s, 3H, H₂₅).

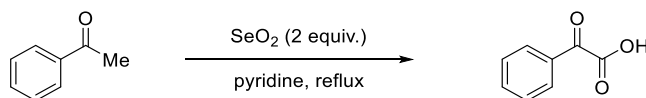
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (C_q, C₂₀), 153.4 (C_q, C₇ or C₈), 153.1 (C_q, C₇ or C₈), 134.9 (C_q), 134.3 (C_q), 131.5 (CH x 2, C₁₆ or C₁₇), 129.9 (CH x 2, C₂₃), 128.8 (CH, C₁₈), 128.4 (CH x 2, C₁₆ or C₁₇ or C₂₂), 127.9 (CH x 2, C₁₆ or C₁₇ or C₂₂), 124.7 (C₅), 123.2 (C_q), 122.9 (C₄), 119.8 (C_q), 119.0 (C_q), 117.9 (C₆), 112.5 (CH, C₃), 82.4 (CH, C₁₂), 71.1 (CH, C₁₃), 54.5 (CH, C₉), 52.2 (CH₂, C₁₄), 48.6 (C_q, C₁₀), 42.7 (CH₂, C₁₁), 29.7 (CH₃, C₂₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₉H₂₆N₃O₅S⁺ (M+H⁺): 528.1588. Found: 528.1590.

4. CHAPTER 3: (3+2) Cycloadditions of vinyloxazolidine-2,4-diones

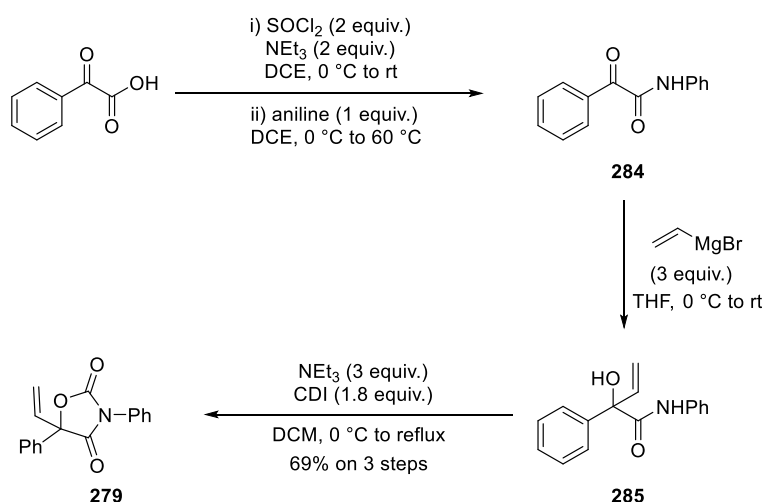
a. Preparation of starting materials

i. Preparation of vinyl oxazolidine-2,4-diones



General procedure I. To a solution of acetophenone derivatives (50.0 mmol, 1 equiv.) in pyridine (100 mL) was added selenium oxide (11.1 g, 100 mmol, 2 equiv.). After 3 hours of stirring under reflux, the reaction mixture was cooled down to rt. After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was then filtered through a pad of Celite® (toluene) and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and quenched with 10% HCl and then with 10% NaOH. The pH of the aqueous phase was adjusted to 2 with 20% HCl before extraction with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude product was engaged in the next step without further purification.



General procedure J. To a solution of commercially available 2-oxo-2-phenylacetic acid (7.51 g, 50.0 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (13.9 mL, 100 mmol, 2 equiv.) in DCE (150 mL) was added thionyl chloride (7.20 mL, 100 mmol, 2 equiv.) dropwise at 0 °C. After 30 minutes of stirring at rt, the reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of aniline (4.52 mL, 50.0 mmol, 1 equiv.) in DCE (50 mL) was added dropwise. After 16 hours of stirring at 60 °C, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was engaged in the next step without further purification.

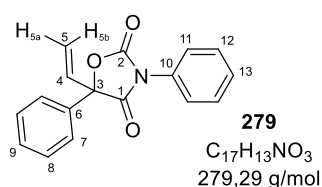
To a solution of the resulting crude ketoamide **284** in THF (500 mL) was added at 0 °C vinyl magnesium bromide (150 mL, 1 M solution in THF, 150 mmol, 3 equiv.) dropwise. After 16 hours of stirring at rt,

the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was engaged in the next step without further purification.

To a solution of the resulting crude allylic alcohol **285** in CH_2Cl_2 (200 mL) was added at 0 °C triethylamine (20.8 mL, 150 mmol, 3 equiv.) and 1,1'-carbonyldiimidazole (14.6 g, 90.0 mmol, 1.8 equiv.). After 16 hours of stirring under reflux, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) to afford 9.58 g (69% over three steps) of **279** as a white solid.

3,5-Diphenyl-5-vinyloxazolidine-2,4-dione (**279**)



Mp = 79 °C.

IR (neat, cm^{-1}) 3065, 1813, 1727, 1597, 1494, 1451, 1405, 1203, 1123, 1005, 981, 942, 827, 767, 758.

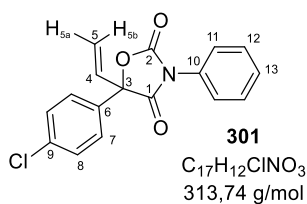
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.61 (m, 2H, H_7), 7.53-7.38 (m, 8H, H_{ar}), 6.29 (dd, J = 17.1, 10.7 Hz, 1H, H_4), 5.73 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H_{5b}), 5.52 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.6 (C_q , C_1), 153.0 (C_q , C_2), 134.8 (C_q , C_6), 133.3 (CH, C_4), 130.7 (C_q , C_{10}), 129.4 (CH, C_9), 129.3 (CH x 2), 129.0 (CH, C_{13}), 129.0 (CH x 2, C_8), 125.7 (CH x 2, C_{11}), 125.4 (CH x 2, C_7), 118.3 (CH_2 , C_5), 87.2 (C_q , C_3).

HRMS m/z (ESI^+) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 280.0968. Found: 280.0963.

5-(4-Chlorophenyl)-3-phenyl-5-vinyloxazolidine-2,4-dione (**301**)

Following general procedure **J**, **301** was prepared from 2-(4-chlorophenyl)-2-oxoacetic acid (2.77 g, 15.0 mmol, 1 equiv.) and aniline. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2) afforded 2.60 g (55% over 4 steps) of **301** as a yellow solid.



Mp = 49 °C.

IR (neat, cm^{-1}) 3067, 1815, 1739, 1491, 1397, 1205, 1170, 1090, 1007, 981, 956, 823, 778, 762, 743, 695.

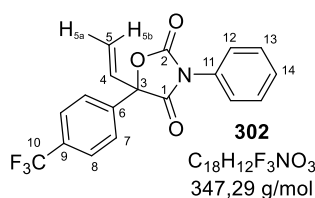
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.57 (m, 2H, H_7), 7.52-7.47 (m, 2H, H_{12}), 7.46-7.41 (m, 4H, $\text{H}_8 + \text{H}_{11}$), 7.41-7.39 (m, 1H, H_{13}), 6.24 (dd, J = 17.1, 10.7 Hz, 1H, H_4), 5.72 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H_{5b}), 5.53 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C_q, C₁), 152.7 (C_q, C₂), 135.7 (C_q, C₉), 133.2 (C_q, C₆), 133.0 (CH, C₄), 130.6 (C_q, C₁₀), 129.4 (CH x 2, C₁₂), 129.2 (CH x 2, C₈), 129.1 (CH, C₁₃), 126.8 (CH x 2, C₇), 125.6 (CH x 2, C₁₁), 118.7 (CH₂, C₅), 86.6 (C_q, C₃).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₇H₁₃³⁵ClNO₃⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 314.0578. Found: 314.0577. calculated for C₁₇H₁₃³⁷ClNO₃⁺ (M[³⁷Cl]+H⁺): 316.0549. Found: 316.0554.

3-Phenyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5-vinyloxazolidine-2,4-dione (**302**)

Following general procedure **J**, **302** was prepared by reaction of 2-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetic acid (4.09 g, 25.0 mmol, 1 equiv.) and aniline. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 3.50 g (40% over 4 steps) of **302** as a yellow solid.



Mp = 72 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2987, 1816, 1744, 1496, 1402, 1326, 1319, 1164, 1136, 1122, 1103, 1007, 985, 833, 749, 696.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₇), 7.72 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₈), 7.53-7.47 (m, 2H, H₁₃), 7.46-7.30 (m, 3H, H₁₂ + H₁₄), 6.27 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.75 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{5b}), 5.55 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}).

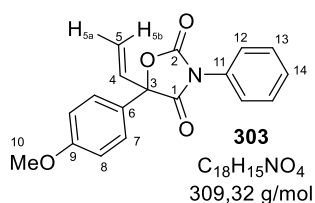
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (C_q, C₁), 152.6 (C_q, C₂), 138.5 (C_q, C₆), 132.9 (CH, C₄), 131.6 (C_q, q, C-F, ²*J*_{C-F} = 32.8 Hz, C₉), 130.5 (C_q, C₁₁), 129.4 (CH x 2, C₁₃), 129.1 (CH, C₁₄), 125.9 (CH x 2, q, C-F, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, C₈), 125.7 (CH x 2, C₁₂), 125.6 (CH x 2, C₇), 123.7 (C_q, q, C-F, ¹*J*_{C-F} = 272.4 Hz, C₁₀), 118.9 (CH₂, C₅), 86.4 (C_q, C₃).

¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -62.8.

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₈H₁₃F₃NO₃⁺ (M+H⁺): 348.0842. Found: 348.0840.

5-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-5-vinyloxazolidine-2,4-dione (**303**)

Following general procedure **J**, **303** was prepared from 2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoacetic acid (2.70 g, 15.0 mmol, 1 equiv.) and aniline. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded 3.50 g (52% over 4 steps) of **303** as a yellow solid.



Mp = 83 °C

IR (neat, cm⁻¹) 2987, 1820, 1736, 1603, 1504, 1397, 1254, 1219, 1184, 1108, 952, 842, 760, 746, 696.

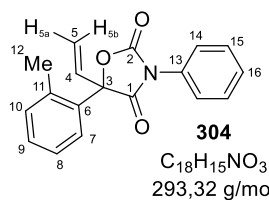
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₇), 7.52-7.46 (m, 2H, H₁₃), 7.46-7.40 (m, 3H, H₁₂ + H₁₄), 6.96 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₈), 6.27 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.71 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{5b}), 5.52 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}), 3.83 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (C_q, C₁), 160.4 (C_q, C₉), 153.1 (C_q, C₂), 133.3 (CH, C₄), 130.8 (C_q, C₁₁), 129.3 (CH x 2, C₁₃), 129.0 (CH, C₁₄), 127.0 (CH x 2, C₇), 126.7 (C_q, C₆), 125.6 (CH x 2, C₁₂), 118.2 (CH₂, C₅), 114.3 (CH x 2, C₈), 87.3 (C_q, C₃), 55.4 (CH₃, C₁₀).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₈H₁₅NNaO₄⁺ (M+Na⁺): 332.0893. Found: 332.0897.

3-Phenyl-5-(*o*-tolyl)-5-vinyloxazolidine-2,4-dione (**304**)

Following general procedure J, **304** was prepared from 2-oxo-2-(*o*-tolyl)acetic acid (1.64 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) and aniline. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 1.80 g (61% over 4 steps) of **304** as a yellow oil.



IR (neat, cm⁻¹) 1814, 1789, 1500, 1389, 1203, 1135, 982, 941, 754, 692.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (br dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H₇), 7.56-7.48 (m, 2H, H₁₅), 7.48-7.41 (m, 3H, H₁₄ + H₁₆), 7.35 (ddd, apparent td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, H₉), 7.29-7.23 (m, 2H, H₈ or H₁₀), 6.32 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.66

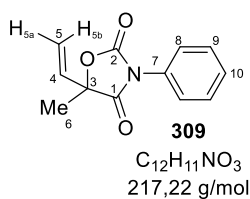
(d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{5b}), 5.60 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}), 2.48 (s, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (C_q, C₁), 153.2 (C_q, C₂), 137.9 (C_q, C₆), 133.4 (CH, C₄), 132.9 (CH, C₁₀), 131.8 (C_q, C₆ or C₁₁), 130.8 (C_q, C₁₃), 130.0 (CH, C₉), 129.4 (CH x 2, C₁₅), 129.0 (CH, C₁₆), 127.3 (CH, C₇), 126.1 (CH, C₈), 125.7 (CH x 2, C₁₄), 119.1 (CH₂, C₅), 89.1 (C_q, C₃), 20.9 (CH₃, C₁₂).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₈H₁₆NO₃⁺ (M+H⁺): 294.1125. Found: 294.1124.

5-Methyl-3-phenyl-5-vinyloxazolidine-2,4-dione (**309**)

Following general procedure J, **309** was prepared from commercially available methyl pyruvate (0.83 mL, 12.0 mmol, 1 equiv.) and aniline (0.91 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 180 mg (8% over 3 steps) of **309** as a yellow oil.



Mp = 69 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 1814, 1727, 1502, 1403, 1232, 1185, 1153, 1039, 930, 842, 767, 714, 696, 689, 637.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.46 (m, 2H, H₉), 7.45-7.39 (m, 3H, H₈), 6.05 (dd, *J* = 17.2, 10.8 Hz, 1H, H₄), 5.64 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{5b}), 5.42 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_{5a}), 1.77 (s, 3H, H₆).

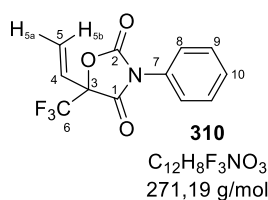
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.5 (C_q, C₁), 153.1 (C_q, C₂), 133.1 (CH, C₄), 130.8 (C_q, C₇), 129.3 (CH x 2, C₉), 128.9 (CH, C₁₀), 125.5 (CH x 2, C₈), 117.7 (CH₂, C₅), 84.9 (C_q, C₃), 22.9 (CH₃, C₆).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₂H₁₂NO₃⁺ (M+H⁺): 218.0812. Found: 218.0811.

3-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-5-vinloxazolidine-2,4-dione (**310**)

To a solution of methyl trifluoropyruvate (2.04 mL, 20.0 mmol, 1 equiv.) in THF (50 mL, 0.4 M) was added dropwise over a period of 20 minutes a 1.0 M solution of vinyl magnesium bromide in THF (22.0 mL, 22.0 mmol, 1.2 equiv.) at -78 °C. The reaction was stirred 2 hours and was allowed to warm up to rt and was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1) to afford 443 mg (12%) of methyl 2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)-but-3-enoate.

To a solution of methyl 2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)-but-3-enoate (403 mg, 2.19 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ was added at 0 °C NEt₃ (0.39 mL, 2.85 mmol, 1.3 equiv.) and phenyl isocyanate (1.19 mL, 10.9 mmol, 5 equiv.). The reaction mixture was allowed to warm up, stirred at rt for 2 hours and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1 to 7:3) afforded 273 mg (46%) of **310** as a white solid.



Mp = 74 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2987, 1840, 1748, 1504, 1406, 1273, 1217, 1186, 1156, 1121, 1020, 946, 844, 738, 690, 680.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.45 (m, 3H, H₉ + H₁₀), 7.44-7.38 (m, 2H, H₈), 6.17 (dd, *J* = 17.2, 10.8 Hz, 1H, H₄), 6.00 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{5b}), 5.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_{5a}).

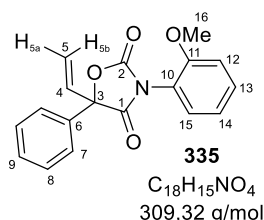
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.6 (C_q, C₁), 151.5 (C_q, C₂), 129.9 (C_q, C₇), 129.6 (CH, C₁₀), 129.6 (CH x 2, C₉), 125.5 (CH x 2, C₈), 123.9 (CH, C₄), 123.9 (CH₂, C₅), 120.7 (C_q, q, C-F, ¹*J*_{C-F} = 285.0 Hz, C₆).

¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -77.4.

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₂H₉F₃NO₃⁺ (M+H⁺): 272.0529. Found: 272.0532.

3-(2-Methoxyphenyl)-5-phenyl-5-vinyloxazolidine-2,4-dione (335)

Following general procedure J, **335** was prepared from commercially available 2-oxo-2-phenylacetic acid (1.50 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) and 2-methoxyaniline. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 1.33 g (43% over 3 steps) of **335** (50:50 mixture of rotamers) as a yellow oil.



IR (neat, cm⁻¹) 2971, 1818, 1744, 1602, 1504, 1465, 1450, 1393, 1284, 1255, 1201, 1023, 750, 695.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.61 (m, 4H, H_{ar}), 7.48-7.40 (m, 8H, H_{ar}), 7.28 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H, H_{ar}), 7.10-6.99 (m, 4H, H_{ar}), 6.34 (dd, *J* = 17.2, 10.8 Hz, 1H, H₄), 6.28 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.79 (d, *J* = 17.2 Hz,

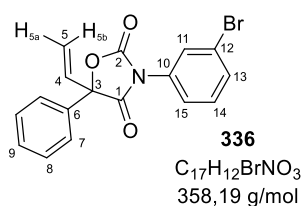
1H, H_{5a}), 5.73 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{5a}), 5.57 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_{5b}), 5.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5b}), 3.84 (s, 3H, H₁₆), 3.75 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.1 (C_q, C₁), 170.9 (C_q, C₁), 154.9, 154.8, 153.2, 153.2, 135.1, 134.9, 133.6, 132.8, 131.5, 131.4, 129.4, 129.3, 129.2, 129.2, 128.9, 128.8, 126.0, 125.4, 121.0, 120.9, 119.2, 119.1, 118.5, 118.4, 112.2, 112.2, 88.2 (C₃), 87.8 (C₃), 55.9 (C₁₆), 55.8 (C₁₆).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₈H₁₆NO₄⁺ (M+H⁺): 310.1074. Found: 310.1075.

3-(3-Bromophenyl)-5-phenyl-5-vinyloxazolidine-2,4-dione (336)

Following general procedure J, **336** was prepared from commercially available 2-oxo-2-phenylacetic acid (1.50 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) and 3-bromoaniline. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 1.94 g (54% over 3 steps) of **336** as a pink oil.



IR (neat, cm⁻¹) 3068, 1818, 1743, 1588, 1578, 1478, 1438, 1384, 1199, 774, 760, 720, 695, 677, 665.

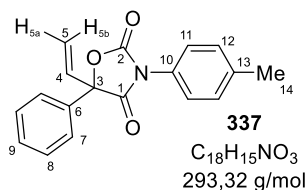
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.60 (m, 3H, H₇ + H₉), 7.56 (ddd, *J* = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H, H₁₃), 7.50-7.40 (m, 4H, H₈ + H₁₁ + H₁₅), 7.38-7.34 (m, 1H, H₁₄), 6.28 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.72 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{5b}), 5.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (C_q, C₁), 152.5 (C_q, C₂), 134.5 (C_q, C₆), 133.0 (CH, C₄), 132.1 (CH, C₁₃), 131.9 (C_q, C₁₀), 130.5 (CH, C₁₄), 129.6 (CH, C₉), 129.0 (CH x 2, C₈), 128.6 (CH, C₁₁), 125.3 (CH x 2, C₇), 124.2 (CH, C₁₅), 122.6 (C_q, C₁₂), 118.5 (CH₂, C₅), 87.3 (C_q, C₃).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₇H₁₃⁷⁹BrNO₃⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 358.0073. Found: 358.0069. calculated for C₁₇H₁₃⁸¹BrNO₃⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 360.0053. Found: 360.0065.

5-Phenyl-3-(*p*-tolyl)-5-vinyloxazolidine-2,4-dione (337)

Following general procedure J, **337** was prepared from commercially available 2-oxo-2-phenylacetic acid (1.50 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) and *p*-toluidine. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 1.69 g (58% over 3 steps) of **337** as a yellow solid.



Mp = 93 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 1815, 1731, 1518, 1405, 1202, 1124, 984, 944, 816, 782, 767, 757, 698.

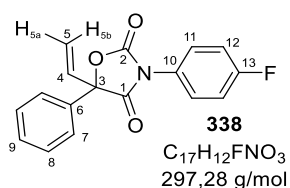
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.62 (m, 2H, H₇), 7.50-7.39 (m, 3H, H₈ + H₉), 7.31-7.28 (m, 4H, H₁₁ + H₁₂), 6.29 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.73 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{5b}), 5.52 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}), 2.39 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (C_q, C₁), 153.2 (C_q, C₂), 139.2 (C_q, C₁₃), 134.8 (C_q, C₆), 133.3 (CH, C₄), 129.9 (CH x 2, C₁₂), 129.4 (CH, C₉), 128.9 (CH x 2, C₈), 128.0 (C_q, C₁₀), 125.5 (CH x 2, C₁₁), 125.3 (CH x 2, C₇), 118.2 (CH₂, C₅), 87.2 (C_q, C₃), 21.2 (CH₃, C₁₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₈H₁₆NO₃⁺ (M+H⁺): 294.1125. Found: 294.1122.

3-(4-Fluorophenyl)-5-phenyl-5-vinyloxazolidine-2,4-dione (338)

Following general procedure J, **338** was prepared from commercially available 2-oxo-2-phenylacetic acid (1.50 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) and 4-fluoroaniline (0.95 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.) Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 2.07 g (70% over 3 steps) of **338** as a yellow oil.



Mp = 86 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 1812, 1738, 1509, 1400, 1226, 1204, 1159, 1027, 987, 954, 842, 836, 770, 724, 965, 669.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.61 (m, 2H, H₇), 7.49-7.39 (m, 5H, H₈ + H₉ + H₁₁), 7.21-7.13 (m, 2H, H₁₂), 6.29 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.72 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{5b}), 5.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}).

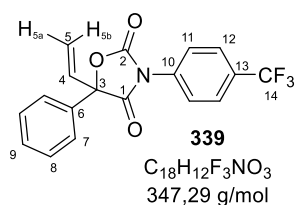
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.5 (C_q, C₁), 162.3 (C_q, d, C-F, ¹*J*_{C-F} = 249.6 Hz, C₁₃), 152.8 (C_q, C₂), 134.6 (C_q, C₆), 133.1 (CH, C₄), 129.5 (CH, C₉), 129.0 (CH x 2, C₈), 127.6 (CH x 2, d, C-F, ³*J*_{C-F} = 8.9 Hz, C₁₁), 126.6 (C_q, d, C-F, ⁴*J*_{C-F} = 3.2 Hz, C₁₀), 125.3 (CH x 2, C₇), 118.4 (CH₂, C₅), 116.4 (CH x 2, d, C-F, ²*J*_{C-F} = 23.1 Hz, C₁₂), 87.3 (C_q, C₃).

¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -111.3.

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₇H₁₃FNO₃⁺ (M+H⁺): 298.0874. Found: 298.0882.

5-Phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5-vinylloxazolidine-2,4-dione (339)

Following general procedure J, **339** was prepared from commercially available 2-oxo-2-phenylacetic acid (1.50 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) and 4-(trifluoromethyl)aniline. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 2.19 g (63% over 3 steps) of **339** as a yellow oil.



Mp = 86 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 1818, 1745, 1616, 1520, 1389, 1231, 1166, 1120, 1067, 1008, 834, 761, 695.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.73 (m, 2H, H₁₂), 7.68-7.61 (m, 4H, H₇ + H₁₁), 7.50-7.41 (m, 3H, H₈ + H₉), 6.29 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.73 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{5b}), 5.54 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}).

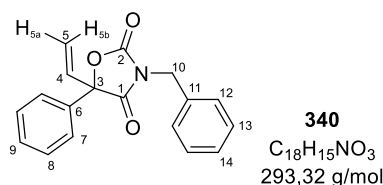
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (C_q, C₁), 152.3 (C_q, C₂), 134.4 (C_q, C₆), 133.9 (C_q, C₁₀), 133.0 (CH, C₄), 130.8 (C_q, q, C-F, ²*J*_{C-F} = 33.2 Hz, C₁₃), 129.6 (CH, C₉), 129.1 (CH x 2, C₈), 126.4 (CH x 2, q, C-F, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz, C₁₂), 125.6 (CH x 2, C₁₁), 125.3 (CH x 2, C₇), 123.5 (C_q, q, C-F, ¹*J*_{C-F} = 272.4 Hz, C₁₄), 118.6 (CH₂, C₅), 87.4 (C_q, C₃).

¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -62.8.

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₈H₁₃F₃NO₃⁺ (M+H⁺): 348.0842. Found: 348.0849.

3-Benzyl-5-phenyl-5-vinylloxazolidine-2,4-dione (340)

Following general procedure J, **340** was prepared from commercially available 2-oxo-2-phenylacetic acid (6.00 g, 40.0 mmol, 1 equiv.) and benzylamine. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 6.38 g (54% over 3 steps) of **340** as a white solid.



Mp = 39 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3032, 1812, 1732, 1496, 1442, 1401, 1360, 1348, 1192, 1116, 982, 938, 780, 690, 655.

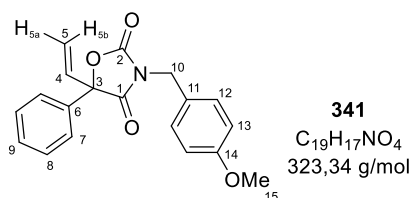
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.49 (m, 2H, H₇), 7.44-7.47 (m, 8H, H_{ar}), 6.18 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.59 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{5b}), 5.43 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}), 4.70 (s, 2H, H₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (C_q, C₁), 154.1 (C_q, C₂), 134.7 (C_q, C₆ or C₁₁), 134.5 (C_q, C₆ or C₁₁), 133.1 (CH, C₄), 129.3 (CH, C₉), 128.9 (CH x 2, C₁₂ or C₁₃), 128.8 (CH x 2, C₈), 128.4 (CH x 2, C₁₂ or C₁₃), 128.4 (CH, C₁₄), 125.3 (CH x 2, C₇), 118.2 (CH₂, C₅), 87.6 (C_q, C₃), 43.9 (CH₂, C₁₀).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₈H₁₆NO₃⁺ (M+H⁺): 294.1125. Found: 294.1123.

3-(4-Methoxybenzyl)-5-phenyl-5-vinylloxazolidine-2,4-dione (341)

Following general procedure J, **341** was prepared from commercially available 2-oxo-2-phenylacetic acid (7.51 g, 50.0 mmol, 1 equiv.) and 4-methoxybenzylamine. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 8.48 g (52% over 3 steps) of **341** as a yellow oil.



IR (neat, cm⁻¹) 2955, 1813, 1731, 1612, 1513, 1435, 1400, 1342, 1247, 1176, 981, 942, 168, 695.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.47 (m, 2H, H₇), 7.42-7.36 (m, 3H, H₈ + H₉), 7.30 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₂), 6.84 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₃), 6.16 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.57 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{5b}), 5.42 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}), 4.63 (s, 2H, H₁₀), 3.78 (s, 3H, H₁₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (C_q, C₁), 159.6 (C_q, C₁₄), 154.2 (C_q, C₂), 134.7 (C_q, C₆), 133.2 (CH, C₄), 130.0 (CH x 2, C₁₂), 129.3 (CH, C₉), 128.9 (CH x 2, C₈), 126.7 (C_q, C₁₁), 125.4 (CH x 2, C₇), 118.2 (CH₂, C₅), 114.2 (CH x 2, C₁₃), 87.5 (C_q, C₃), 55.2 (CH₃, C₁₅), 43.5 (CH₂, C₁₀).

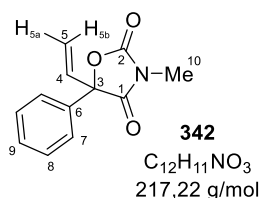
HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₉H₁₇NNaO₄⁺ (M+Na⁺): 346.1050. Found: 346.1055.

3-Methyl-5-phenyl-5-vinylloxazolidine-2,4-dione (342)

To a solution of methyl 2-oxo-2-phenylacetate (1.42 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.) in MeOH (5 mL) was added at 0 °C a 40% aqueous solution of methylamine (1.12 mL, 13.0 mmol, 1.3 equiv.). After 2 hours of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting crude residue was dissolved in EtOAc, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was engaged in the next step without further purification.

The next two steps were done according to the general procedure J.

Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 0.86 g (40%) of **342** as a colourless oil.



IR (neat, cm⁻¹) 1817, 1732, 1442, 1389, 1281, 1174, 1097, 1020, 984, 945, 762, 740, 693.

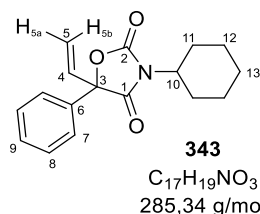
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.54 (m, 2H, H₇ or H₈), 7.46-7.36 (m, 3H, H₇ or H₈ + H₉), 6.19 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.62 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{5b}), 5.44 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}), 3.11 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (C_q, C₁), 154.5 (C_q, C₂), 134.8 (C_q, C₆), 133.2 (CH, C₄), 129.3 (CH, C₉), 128.9 (CH x 2, C₈), 125.2 (CH x 2, C₇), 118.1 (CH₂, C₅), 87.7 (C_q, C₃), 26.3 (CH₃, C₁₀).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₂H₁₂NO₃⁺ (M+H⁺): 218.0812. Found: 218.0810.

3-Cyclohexyl-5-phenyl-5-vinyloxazolidine-2,4-dione (343)

Following general procedure J, **343** was prepared from commercially available 2-oxo-2-phenylacetic acid (1.50 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) and cyclohexylamine (1.14 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 80:20) afforded 0.79 g (82% over 3 steps) of **343** as a colourless oil.



Mp = 45 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 2932, 2859, 1806, 1724, 1449, 1402, 1373, 1348, 1206, 1086, 993, 944, 895, 768, 729, 702.

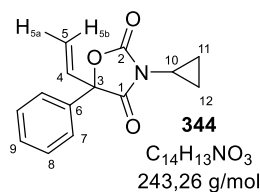
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.50 (m, 2H, H₇), 7.44-7.35 (m, 3H, H₈ + H₉), 6.18 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.61 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{5b}), 5.43 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}), 3.91 (dddd app. tt, *J* = 12.4, 3.9 Hz, 1H, H₁₀), 2.10 (dddd app. qdd, *J* = 12.7, 6.7, 3.6 Hz, 2H, H₁₁), 1.90-1.80 (m, 2H, H₁₂), 1.75-1.62 (m, 3H, H_{11'} + H₁₃), 1.8-1.15 (m, 3H, H_{12'} + H_{13'}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.9 (C_q, C₁), 153.9 (C_q, C₂), 135.1 (C_q, C₆), 133.5 (CH, C₄), 129.2 (CH, C₉), 128.8 (CH x 2, C₈), 125.3 (CH x 2, C₇), 117.8 (CH, C₅), 86.2 (C_q, C₃), 53.1 (CH, C₁₀), 28.9 (CH₂ x 2, C₁₁), 25.6 (CH₂ x 2, C₁₂), 24.8 (CH₂, C₁₃).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₇H₂₀NO₃⁺ (M+H⁺): 286.1438. Found: 286.1438.

3-Cyclopropyl-5-phenyl-5-vinyloxazolidine-2,4-dione (344)

Following general procedure J, **344** was prepared from commercially available 2-oxo-2-phenylacetic acid (3.00 g, 20.0 mmol, 1 equiv.) and cyclopropylamine (1.39 mL, 5.00 mmol, 1 equiv.). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 80:20) afforded 0.79 g (82% over 3 steps) of **344** as a colourless oil.



IR (neat, cm⁻¹) 2988, 2901, 1816, 1733, 1449, 1407, 1367, 1209, 1030, 940, 763, 724, 695.

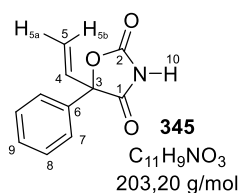
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.50 (m, 2H, H₇), 7.44-7.35 (m, 3H, H₈ + H₉), 6.16 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.60 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{5b}), 5.42 (d, *J* = 10.7 Hz, H_{5a}), 2.75-2.68 (m, 1H, H₁₀), 1.02-0.97 (m, 4H, H₁₁ + H₁₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (C_q, C₁), 154.2 (C_q, C₂), 134.9 (C_q, C₆), 133.4 (CH, C₄), 129.2 (CH, C₉), 128.8 (CH x 2, C₈), 125.2 (CH x 2, C₇), 117.9 (CH₂, C₅), 86.4 (C_q, C₃), 23.0 (CH, C₁₀), 5.0 (CH₂, C₁₁ or C₁₂), 5.0 (CH₂, C₁₁ or C₁₂).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₄H₁₄NO₃⁺ (M+H⁺): 244.0968. Found: 244.0965.

5-Phenyl-5-vinylloxazolidine-2,4-dione (345)

To a solution of VOxD **341** (1.99 g, 6.14 mmol, 1 equiv.) in a MeCN/H₂O = 3/1 mixture (60 mL) was added ceric ammonium nitrate (16.8 g, 30.7 mmol, 5 equiv.). After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded 738 mg (90%) of **345** as a colourless oil.



IR (neat, cm⁻¹) 3229, 3099, 1819, 1730, 1449, 1349, 1203, 994, 946, 766, 696.

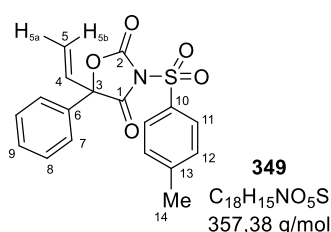
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (br s, 1H, H₁₀), 7.59-7.51 (2H, H₇), 7.47-7.37 (m, 3H, H₈ + H₉), 6.19 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.65 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{5b}), 5.49 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.5 (C_q, C₁), 153.4 (C_q, C₂), 134.4 (C_q, C₆), 132.8 (CH, C₄), 129.4 (CH, C₉), 128.9 (CH x 2, C₈), 125.3 (CH x 2, C₇), 118.5 (CH₂, C₅), 89.1 (C_q, C₃).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₁H₁₀NO₃⁺ (M+H⁺): 204.0655. Found: 204.0655.

5-phenyl-3-tosyl-5-vinylloxazolidine-2,4-dione (349)

To a solution of **341** (203 mg, 1.00 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added *p*-toluenesulfonyl chloride (286 mg, 1.50 mmol, 1.5 equiv.) and triethylamine (0.28 mL, 2.00 mmol, 2 equiv.) at 0 °C. After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 85:15) to afford 236 mg (66%) of **349** as a colourless oil.

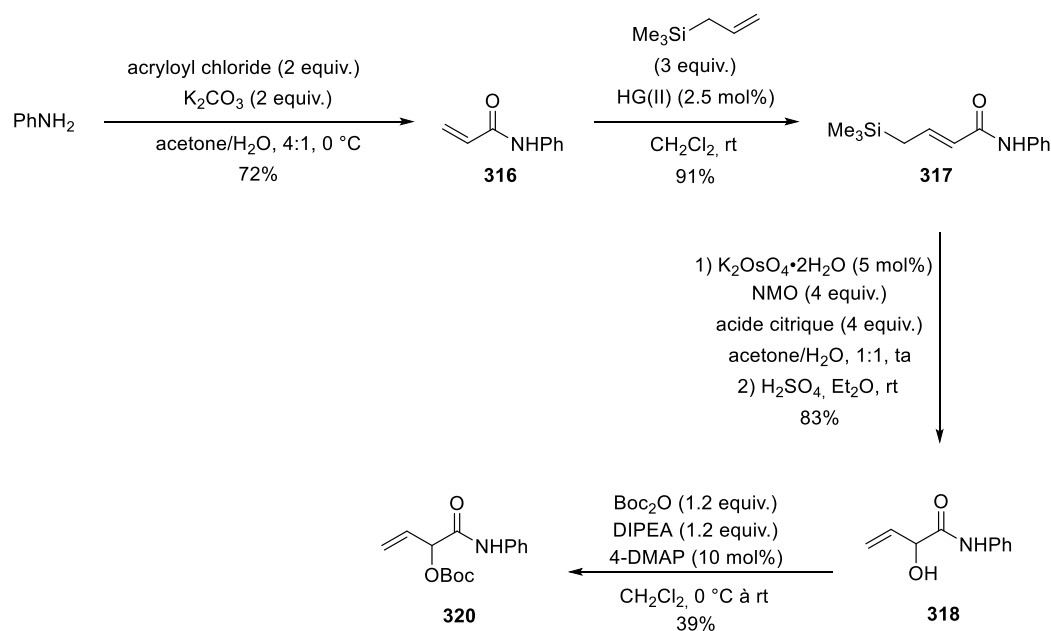


IR (neat, cm⁻¹) 1821, 1766, 1592, 1394, 1597, 1267, 1217, 1192, 1178, 1117, 1084, 1026, 957, 813, 786, 757, 718, 696, 669.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₁), 7.45-7.36 (m, 7H, H₇ + H₈ + H₉ + H₁₂), 6.11 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H, H₄), 5.54 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{5b}), 5.45 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{5a}), 2.47 (s, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.8 (C_q, C₁), 148.0 (C_q, C₂), 147.3 (C_q, C₁₃), 133.7 (C_q, C₁₀), 133.5 (C_q, C₆), 132.3 (CH, C₄), 130.2 (CH x 2, C₁₂), 129.7 (CH, C₉), 129.0 (CH x 2, C₈), 128.8 (CH x 2, C₁₁), 125.3 (CH x 2, C₇), 119.0 (CH₂, C₅), 87.0 (C_q, C₃), 21.9 (CH₃, C₁₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₈H₁₅NNaO₅S⁺ (M+Na⁺): 358.0563. Found: 380.0571.

Preparation of *tert*-butyl (1-oxo-1-(phenylamino)but-3-en-2-yl) carbonate (**320**)

To a stirred suspension of potassium carbonate (5.53 g, 40.0 mmol, 2 equiv.) in a mixture of H_2O and acetone (4:1) was added acryloyl chloride (3.23 mL, 40.0 mmol, 2 equiv.) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and aniline (1.83 mL, 20.0 mmol, 1 equiv.) dropwise. After 2 hours of stirring at $0\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was filtered (acetone) and concentrated under reduced pressure. The resulting aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 , dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/ EtOAc = 85:15 to 80:20) to afford **316** (4.22 g, 72%) as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁵¹

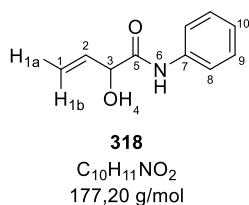
To a solution of **316** (1.27 g, 8.62 mmol, 1 equiv.) and allyltrimethylsilane (4.09 mL, 25.8 mmol, 3 equiv.) in CH_2Cl_2 was added HG(II) (135 mg, 0.21 mmol, 2.5 mol%). After 6 hours stirring at rt, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® (CH_2Cl_2). The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/ EtOAc = 90:10) to afford **317** (1.84 g, 91%) as a grey oil.

To a solution of **317** (1.84 g, 7.89 mmol, 1 equiv.) and NMO (8.69 g, 31.5 mmol, 4 equiv.) in a mixture of water and acetone (158 mL, 1:1) were added $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (145 mg, 0.39 mmol, 5 mol%) and citric acid (3.63 mL, 31.5 mmol, 4 equiv.). After 3 hours of stirring at rt, the pH was then adjusted to 4 with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and a 1M aqueous solution of HCl before extraction with EtOAc . The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was taken up in Et_2O and concentrated H_2SO_4 was added. After 1 hour of stirring at rt, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of

²⁵¹ Chanthamath, S.; Takaki, S.; Shibatomi, K. and Iwasa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *125*, 5930-5933.

NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) to afford **318** (1.16 g, 83%) as a white solid.

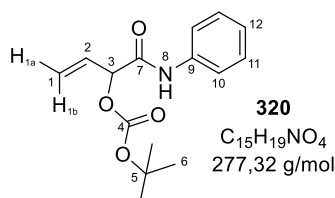
2-Hydroxy-N-phenylbut-3-enamide (**318**)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (br s, 1H, NH), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 2H, H₈), 7.36-7.32 (m, 2H, H₉), 7.16-7.11 (m, 1H, H₁₀), 6.10 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.1 Hz, 1H, H₂), 5.54 (ddd, *J* = 17.2, 1.5, 1.0 Hz, 1H, H_{1b}), 5.39 (ddd, *J* = 10.4, 1.5, 1.0 Hz, 1H, H_{1a}), 4.72 (dddd, apparent dt, *J* = 5.7, 4.1, 1.5 Hz, 1H, H₃), 3.07 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H₄).

To a solution of **318** (400 mg, 2.26 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (12 mL) was added at 0 °C diisopropylethylamine (0.47 mL, 2.71 mmol, 1.2 equiv.) and a solution of Boc₂O (591 mg, 2.71 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (12 mL). After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford **320** (242 mg, 39%) as a white solid.

tert-Butyl (1-oxo-1-(phenylamino)but-3-en-2-yl) carbonate (**320**)



Mp = 118 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 3275, 2979, 1740, 1694, 1670, 1600, 1545, 1499, 1445, 1288, 1248, 1158, 1100, 860, 748, 694.

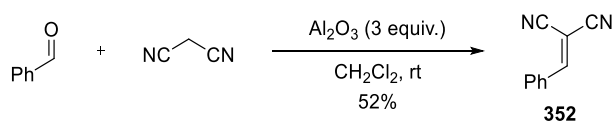
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (br s, 1H, H₈), 7.59-7.52 (m, 2H, H₁₀), 7.37-7.30 (m, 2H, H₁₁), 7.17-7.11 (m, 1H, H₁₂), 6.04 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 5.7 Hz, 1H, H₂), 5.55 (ddd app. dt, *J* = 5.7, 1.6 Hz, 1H, H₃), 5.52 (ddd, *J* = 17.2, 1.6, 0.8 Hz, 1H, H_{1b}), 5.39 (ddd, *J* = 10.6, 1.5, 0.8 Hz, 1H, H_{1a}), 1.53 (s, 9H, H₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.8 (C_q, C₇), 151.4 (C_q, C₄), 136.9 (C_q, C₉), 131.4 (CH, C₂), 129.0 (CH x 2, C₁₁), 124.8 (CH, C₁₂), 120.1 (CH x 2, C₁₀), 119.1 (CH₂, C₁), 84.0 (C_q, C₅), 76.9 (CH, C₃), 27.7 (CH₃ x 3, C₆).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₁₅H₁₉NNaO₄⁺ (M+H⁺): 300.1206. Found: 300.1210.

ii. *Preparation of 2-benzylidenemalononitrile derivatives*

All the 2-benzylidenemalononitrile derivatives were prepared according to this representative procedure K.



General procedure K. To a suspension of benzaldehyde (5.07 mL, 50.0 mmol, 1 equiv.) and malononitrile (2.78 mL, 50.0 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added aluminium oxide (15.3 g, 150 mmol, 3 equiv.). After 1 hour of stirring at rt, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® (CH₂Cl₂) and concentrated under reduced pressure to afford the crude product.

Purification by recrystallization in EtOH afforded 3.98 g (52%) of **352** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁴⁸

Following this general procedure K, electrophilic alkenes **377**,²⁴⁸ **378**,²⁵² **379**,²⁵³ **380**,²⁵⁴ **381**,²⁵⁴ **382**,²⁵⁴ **383**,²⁵⁵ **384**,²⁵⁵ **385**,²⁵⁶ **396**,²⁵⁷ **395**,²⁵⁸ **399**²⁵⁹ and **404**²⁶⁰ were prepared and their NMR spectra match with the data reported in the literature.

iii. *Preparation of 2-benzylidene-1H-1,3(2H)-dione derivatives*

All the 2-benzylidene-1H-1,3(2H)-dione derivatives were prepared according to this representative procedure L.

General procedure L. To a solution of 1H-indene-1,3(2H)-dione (1.46 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) and benzaldehyde (1.12 mL, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) in MeOH (294 mL) was added D/L-proline (115 mg, 1.00 mmol, 10 mol%). After 16 hours of stirring at rt, the resulting precipitate was filtered, washed with MeOH and hexanes to afford 848 mg (36%) of **424** as a brown solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁶¹

²⁵² Hosseini-Sarvari, M.; Sharghi, H. and Etemad, S. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1563-1567.

²⁵³ Wan, Q.; Kang, Q.; Yuan, Y. and Du, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15201-15211.

²⁵⁴ Kundu, T.; Manna, K.; Jana, A. K. and Natarajan, S. *New. J. Chem.* **2019**, *43*, 13263-13270.

²⁵⁵ Yu, S.; Sun, R.; Chen, H.; Xie, X. and Liu, Y. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1420-1424.

²⁵⁶ https://mdpi-res.com/d_attachment/molbank/molbank-2005-M403/article_deploy/molbank-2005-M403.pdf?version=1238155467

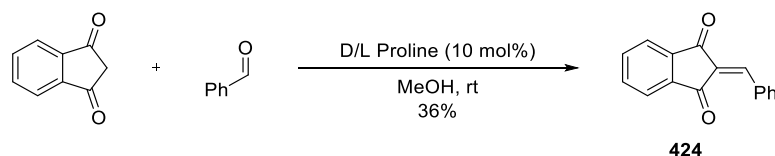
²⁵⁷ Chae, P. S.; Guzei, I. A. and Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1953-1959.

²⁵⁸ Karam, A.; Villandier, N.; Delample, M.; Koerkamp, C. K.; Douliez, J.-P.; Granet, R.; Krausz, P.; Barrault, J. and Jérôme, F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10196-10222.

²⁵⁹ Motokura, K.; Fujita, N.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K. and Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9674-9675.

²⁶⁰ Chae, P. S.; Guzei, I. A. and Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1953-1959.

²⁶¹ Pluskota, R.; Jaroach, K.; Koslinski, P.; Ziomkowska, B.; Lewinska, A.; Kruszewski, S.; Bojko, B. and Koba, M. *Molecules* **2021**, *26*, 5256-5275.

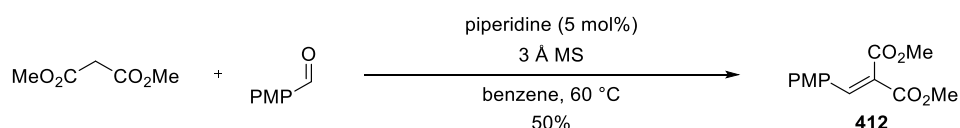


Following this general procedure **L**, indane-1,3-dione derivatives **426**²⁶², **428**²⁶³, **430**²⁶⁴, **431**²⁶⁵, **427**²⁶⁶ and **429**²⁶⁷ were prepared and their NMR spectra match with the data reported in the literature.

iv. Preparations of various electrophiles

Preparation of dimethyl 2-(4-methoxybenzylidene)malonate (**412**)

To a solution of dimethylmalonate (11.5 mL, 100 mmol, 2 equiv.) and 4-methoxybenzaldehyde (6.08 mL, 50.0 mmol, 1 equiv.) in benzene (50 mL) containing 3 Å molecular sieves was added piperidine (24.7 μL, 2.50 mmol, 5 mol%). After 72 hours of stirring at 60 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford **412** (6.32 g, 50%) as a yellow solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁶⁸



Preparation of methyl 2-nitro-3-phenylacrylate (**413**)

To a solution of methyl nitroacetate (0.93 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.) and benzaldehyde (1.53 mL, 15.0 mmol, 1.5 equiv.) in THF (83 mL) was added at -10 °C TiCl₄ (17.0 mL, 17.0 mmol, 1M in CH₂Cl₂, 1.7 equiv). After 10 minutes of stirring at -10 °C, *N*-methylmorpholine (4.40 mL, 40.0 mmol, 4 equiv.) was added dropwise over a period of 20 minutes. After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) to afford a 64:36 mixture of (*Z*) and (*E*) isomers (1.62 g, 78%) as a yellow oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁶⁹

²⁶² Manjappa, K. B.; Peng, Y-T.; Jhang, W-F. and Yang, D-Y. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 853-861.

²⁶³ Pluskota, R.; Jaroch, K.; Koslinski, P.; Ziolkowska, B.; Lewinska, A.; Kruszewski, S.; Bojko, B. and Koba, M. *Molecules* **2021**, *26*, 5256-5275.

²⁶⁴ Lee, C-J.; Sheu, C-N.; Tsai, C-C.; Wu, Z-Z. and Lin, W. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 5304-5306.

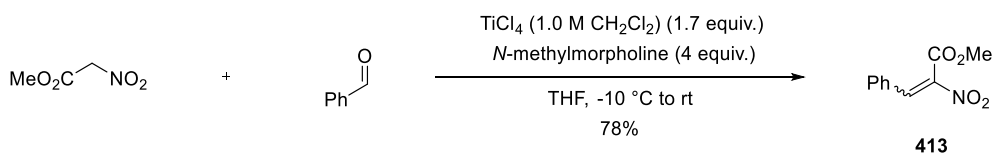
²⁶⁵ Yang, S-M.; Karanam, P.; Wang, M.; Jang, Y-J.; Yeh, Y-S.; Tseng, P-Y.; Ganapuram, M. R.; Liou, Y-C. and Lin, W. *Chem. Comm.* **2019**, *55*, 1398-1401.

²⁶⁶ Pankova, A. S. and Kuznetsov, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2499-2503.

²⁶⁷ Mukhtar, A.; Shah, S.; Kanwal; Hameed, S.; Khan, K. M.; Khan, S. U.; Zaid, S.; Iqbal, J. and Perveen, S. *Medicinal Chemistry* **2021**, *17*, 887-902.

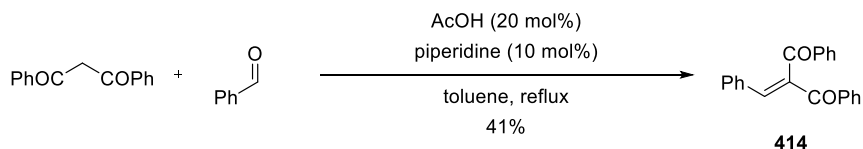
²⁶⁸ Ogiwara, Y.; Takahashi, K.; Kitazawa, T. and Sakai, N. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3101-3110.

²⁶⁹ He, L.; Srikanth, G. S. C. and Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8140-8147.



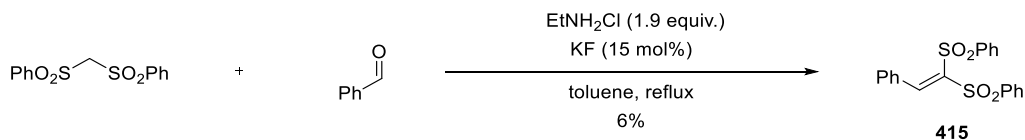
Preparation of 2-benzylidene-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (**414**)

To a solution of dibenzoylmethane (1.68 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.) and benzaldehyde (1.11 mL, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) in toluene (20 mL) were added acetic acid (114 μL , 2.00 mmol, 20 mol%) and piperidine (98.9 μL , 1.00 mmol, 10 mol%). After 5 hours of stirring under reflux using a Dean-Stark apparatus, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford **414** (1.30 g, 41%) as a yellow oil. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁷⁰



Preparation of (2-phenylethene-1,1-diyldisulfonyl)dibenzene (**415**)

To a solution of bis(phenylsulfonyl)methane (3.26 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) and benzaldehyde (1.02 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.) in toluene (83 mL) were added diethylammonium chloride (2.08 g, 19.0 mmol, 1.9 equiv.) and potassium fluoride (87.1 mg, 1.50 mmol, 15 mol%). After 24 hours of stirring under reflux using a Dean-Stark apparatus, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, taken up in CH_2Cl_2 , washed with water and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 75:25) to afford **415** (111 mg, 6%) as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁷¹

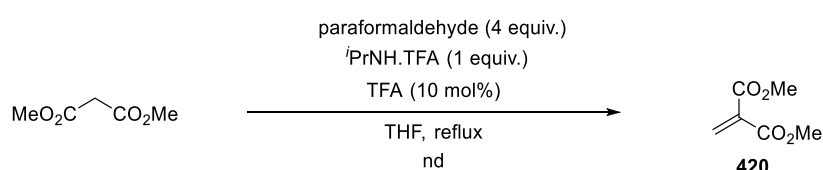


²⁷⁰ Fang, X.; Chen, X. and Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 17, 4708-4711.

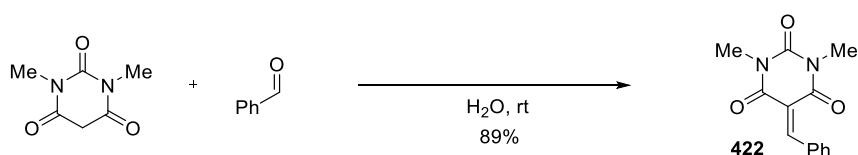
²⁷¹ Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A.; Mareda, J.; Bollot, G.; Bernardinelli, G. and Filinchuk, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3204-3220.

Preparation of dimethyl 2-methylenemalonate (420)

To a solution of paraformaldehyde (1.20 g, 40.0 mmol, 4 equiv.) in THF (14 mL) were successively added *i*Pr₂NH.TFA (2.15 g, 10.0 mmol, 1 equiv.), TFA (76.7 μ L, 1.00 mmol, 10 mol%) and dimethylmalonate (1.15 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.). After 2 hours of stirring under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was taken up in Et₂O, filtered through (Et₂O), and the resulting organic layer was washed with a 1.0 M aqueous solution of HCl and extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product **420** (white solid) was directly engaged in the next step without further purification. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁷²

**Preparation of 5-benzylidene-1,3-dimethylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (422)**

To a solution of 1,3-dimethylbarbituric acid (1.56 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) in water (40 mL) was added benzaldehyde (1.2 mL, 12.0 mmol, 1.2 equiv.). After 15 minutes of stirring at rt, the resulting precipitate was filtered and washed with water to afford **422** as a pale orange solid (2.79 g, 89%), which was engaged in the next step without further purification. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁷³

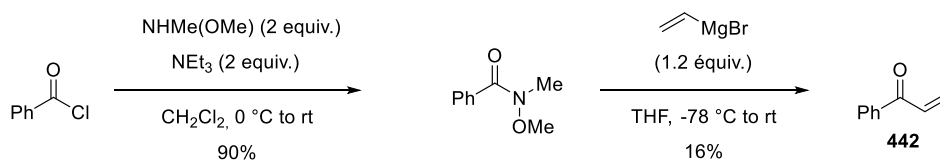
**Preparation of 1-phenylprop-2-en-1-one (442)**

To a stirred suspension of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.95 g, 20.0 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (50 mL) at 0 °C were added dropwise triethylamine (5.58 mL, 40.0 mmol, 2 equiv.) and benzoyl chloride (2.32 mL, 20.0 mmol, 1 equiv.). After 1 hour of stirring at rt, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, the organic layer was then washed with a 1 M aqueous solution of HCl then with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude Weinreb amide was engaged in the next step without further purification.

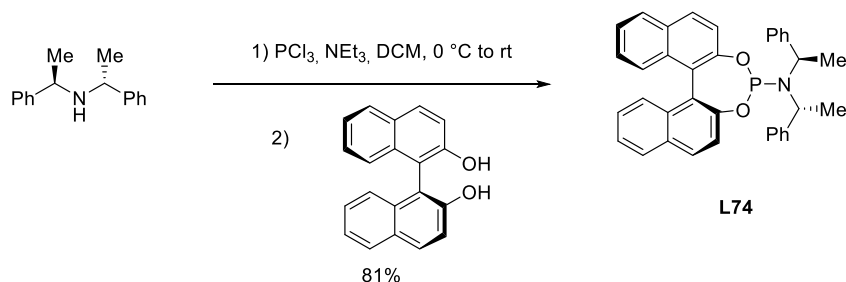
²⁷² De Nanteuil, F. and Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9009-9013.

²⁷³ Samanta, D. and Mukherjee, P. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4307-4309.

To a solution of the crude Weinred amide in THF (115 mL) was added vinylmagnesium bromide (24.0 mL, 1 M solution in THF, 24.0 mmol, 1.2 equiv.) over a period of 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was slowly allowed to warm up and was then stirred 16 hours at rt, quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) to afford **442** (366 mg, 16%) as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁷⁴



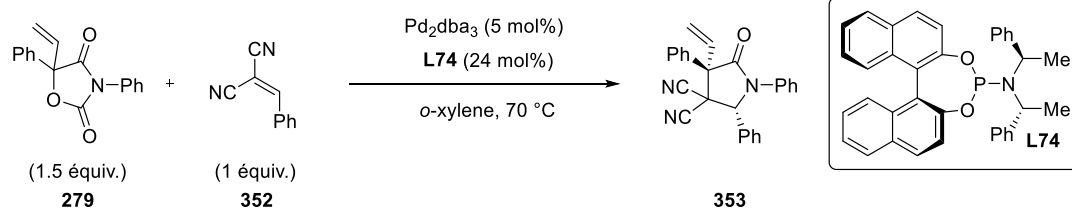
b. Preparation of phosphoramidites



To a solution of phosphorus trichloride (0.26 mL, 3.00 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (30 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise triethylamine (2.08 mL, 15.0 mmol, 5 equiv.). After 5 minutes of stirring at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, (bis(*R*)-1-phenylethyl)amine (0.69 mL, 3.00 mmol, 1 equiv.) was added dropwise. After, 5 hours of stirring at rt, (*S*)-BINOL (859 mg, 3.00 mmol, 1 equiv.) was added. After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® (CH_2Cl_2) to afford the crude product. Purification by flash column chromatography (CH_2Cl_2) afforded 1.31 g (81%) of (*S,R,R*)**L74** as a white solid. The NMR spectra match with the data reported in the literature.²⁷⁵

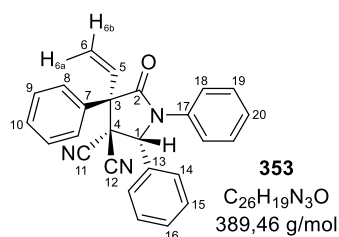
²⁷⁴ Chanthamath, S.; Takaki, S.; Shibatomi, K. and Iwasa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5818-5821.

²⁷⁵ Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R. and Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865-2878.

c. Synthesis of γ -lactams

General procedure M for the preparation of (2R,4R)-5-oxo-1,2,4-triphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**353**)

In a screw-cap SVL tube filled with argon, Pd_2dba_3 (9.2 mg, 10.0 μmol , 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol , 24 mol%) were added in o -xylene (2 mL) and stirred for 15 minutes at rt before addition of 3,5-diphenyl-5-vinylloxazolidine-2,4-dione **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and 2-benzylidenemalononitrile **352** (30.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.). After 90 minutes of stirring at 70 °C, the reaction mixture was filtered over silica (CH_2Cl_2) and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Analysis of the crude residue by ^1H NMR showed a **353/353'** = 90:10 mixture of diastereomers. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 99:1 to 90:10) to afford 67.9 mg of **353** as a white solid and 10.4 mg of **353'** as a waxy solid (overall yield = 100%).



Mp = 70 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +77.5$ (c 0.81, CHCl_3).

IR (neat, cm^{-1}) 3064, 1723, 1596, 1493, 1458, 1354, 1298, 1238, 1159, 1102, 1079, 1032, 1002, 940, 752, 722, 695.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.41 (m, 5H, H_{ar}), 7.40-7.28 (m, 9H, H_{18} + H_{ar}), 7.25-7.19 (m, 1H, H_{20}), 6.55 (dd, $J = 17.6, 11.1$ Hz, 1H, H_5), 5.78 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{b}}$), 5.76 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{a}}$), 5.34 (s, 1H, H_1).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (C_q , C_2), 135.5 (C_q , C_{17}), 133.6 (CH, C_5), 132.9 (C_q , C_7), 130.3 (CH, C_{16}), 130.0 (C_q , C_{13}), 129.8 (CH, C_{10}), 129.3 (CH x 2, C_9), 129.1 (CH x 2, C_{19}), 128.9 (CH x 2, C_{15}), 128.7 (CH x 2, C_8), 128.5 (CH x 2, C_{14}), 126.8 (CH, C_{20}), 123.6 (CH x 2, C_{18}), 122.1 (CH_2 , C_6), 111.9 (C_q , C_{11} or C_{12}), 111.7 (C_q , C_{11} or C_{12}), 65.6 (CH, C_1), 62.9 (C_q , C_3), 50.4 (C_q , C_4)

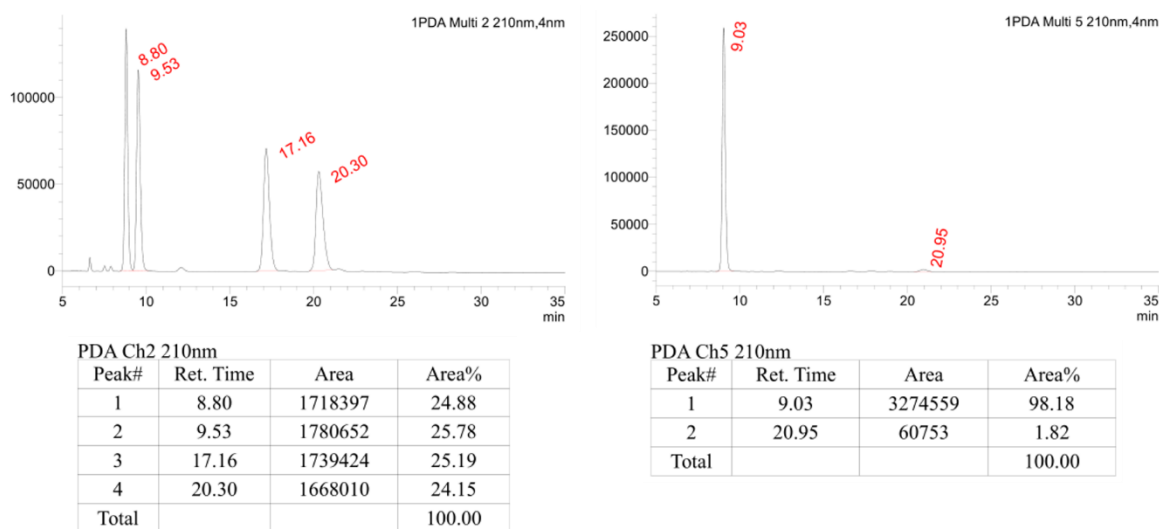
HRMS m/z (ESI $^+$) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 390.1601. Found: 390.1599.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**353**

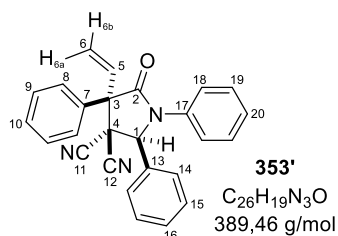
The racemic γ -lactams (\pm)-**353/353'** were prepared according to general procedure M by reaction (16 h, rt, dr = 63:37) of **279** (14.0 mg, 0.05 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (11.6 mg, 0.075 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (9.2 mg, 2.50 μmol , 5 mol%) and PPh_3 (2.6 mg, 10.0 μmol ,

20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 3.4 mg (33%) of (\pm)-**353/353'** as a 63:37 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**353** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 9.03 min for the major enantiomer, t_r = 20.95 min for the minor enantiomer).



(2R*,4S*)-5-Oxo-1,2,4-triphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**353'**)



Optical rotation $[\alpha]_D^{20} = -101.5$ (*c* 0.13, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 3064, 2924, 1717, 1596, 1492, 1458, 1357, 1299, 1220, 1192, 1154, 1120, 1078, 1030, 944, 907, 801, 746, 728, 693.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83-7.80 (m, 2H, H_{ar}), 7.52-7.42 (m, 3H, H_{ar}), 7.40-7.31 (m, 7H, H_{ar}), 7.28-7.24 (m, 2H, H₁₈), 7.22-7.17 (m, 1H, H₂₀), 6.68 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H, H₅), 5.69 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H_{6b}), 5.53 (s, 1H, H₁), 5.46 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{6a}).

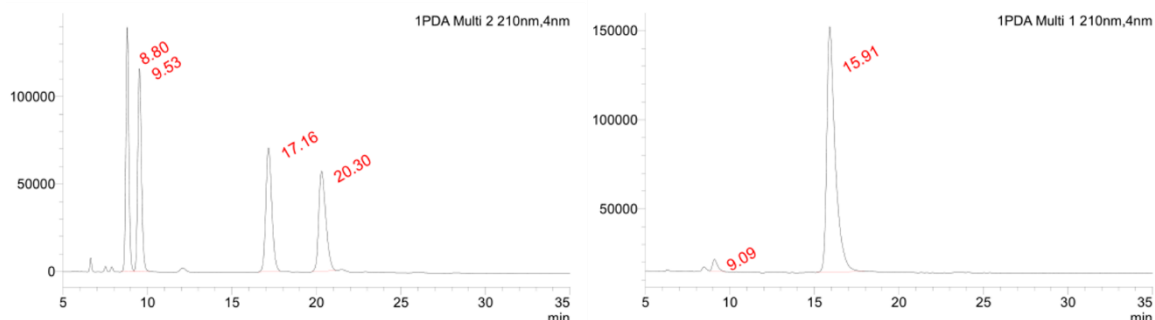
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (C_q, C₂), 135.7 (C_q), 135.3 (C_q), 131.5 (CH, C₅), 130.4 (CH), 130.2 (C_q), 129.3 (CH), 129.1 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 129.0 (CH x 2), 128.3 (CH x 2), 127.8 (CH x 2), 126.9 (CH, C₂₀), 124.0 (CH x 2, C₁₈), 122.7 (CH₂, C₆), 111.8 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 110.9 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 65.2 (CH, C₁), 61.8 (C_q, C₃), 52.2 (C_q, C₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated C₂₆H₂₀N₃O⁺ (M+H⁺): 390.1601. Found: 390.1597.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**353'**

The enantiomeric ratio of (+)-**353'** (er = 97:3) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle

size = 3 μm , *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 9.09 min for the minor enantiomer, t_r = 15.91 min for the major enantiomer).

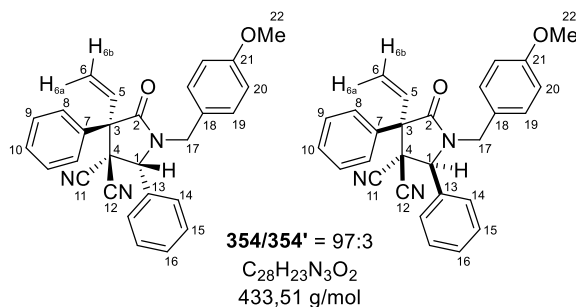


PDA Ch2 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	8.80	1718397	24.88
2	9.53	1780652	25.78
3	17.16	1739424	25.19
4	20.30	1668010	24.15
Total			100.00

PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.09	133399	2.70
2	15.91	4801246	97.30
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-1-(4-Methoxybenzyl)-5-oxo-2,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**354**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (4 h, 70 °C, dr = 94:6) of **341** (97.0 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (30.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol , 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol , 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 80:20) afforded 68.3 mg (73%) of **354/354'** (white solid) as a 93:7 mixture of diastereomers.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer δ 7.71-7.69 (m, 2H, H_{ar})*, 7.58-7.49 (m, 3H, H_{ar})*, 7.41-7.36 (m, 2H, H_{ar}), 7.36-7.30 (m, 1H, H_{ar}), 7.29-7.22 (m, 2H, H_{ar}), 7.21-7.16 (m, 2H, H_{ar}), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₉), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₂₀), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H,

H₂₀)*, 6.41 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H, H₅), 6.33 (dd, *J* = 17.0, 10.7 Hz, 1H, H₅)*, 5.67 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{6b}), 5.65 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_{6a}), 5.48 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{6b})*, 5.29 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H₁₇ or H_{17'}), 5.28 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{6a})*, 4.68 (s, 1H, H₁), 4.63 (s, 1H, H₁)*, 3.94 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H₁₇ or H_{17'}), 3.84 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, H₁₇ or H_{17'})*, 3.79 (s, 3H, H₂₂), 3.77 (s, 3H, H₂₂)*.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer δ 170.6 (C_q, C₂), 170.0 (C_q, C₂)*, 159.7 (C_q, C₁₈), 159.6 (C_q, C₁₈)*, 134.4 (C_q), 133.7 (CH, C₅), 131.0 (CH)*, 130.7 (CH), 130.6 (CH x 2, C₁₉), 130.0 (C_q), 129.7 (C_q)*, 129.3 (CH x 2), 129.3 (CH), 129.1 (CH)*, 128.9 (CH x 4), 128.7 (CH)*, 128.5 (CH x 2), 128.0 (CH)*, 125.8 (C_q, C₁₈), 125.8 (C_q, C₁₈)*, 123.2 (CH₂, C₆)*, 122.3 (CH₂, C₆), 114.2 (CH x 2, C₂₀), 114.0 (CH x 2, C₂₀)*, 112.2 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 112.0 (C_q, C₁₁ or C₁₂)*, 111.8 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.1

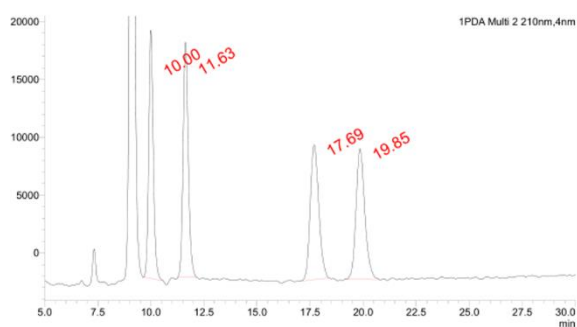
(C_q, C₁₁ or C₁₂)*, 64.7 (CH, C₁)*, 64.0 (CH, C₁)*, 61.8 (C_q, C₃), 61.4 (C_q, C₃)*, 55.3 (CH₃, C₂₂), 55.2 (CH₃, C₂₂)*, 51.9 (C_q, C₄)*, 50.4 (C_q, C₄), 45.4 (CH₂, C₁₇), 45.2 (CH₂, C₁₇)*

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₈H₂₄N₃O₂⁺ (M+H⁺): 434.1863. Found: 434.1864.

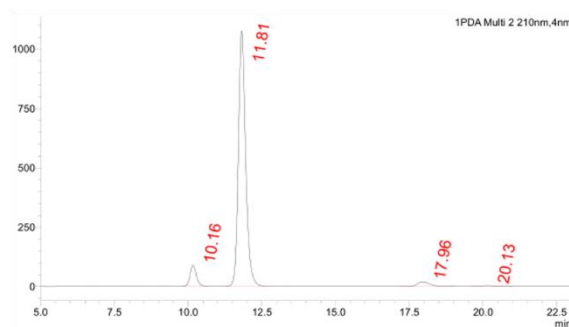
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**354**

The racemic γ -lactams (\pm)-**354/354'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (6 h, 70 °C, dr = 51:49) of **341** (24.2 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (7.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 3.4 mg (16%) of (\pm)-**354/354'** as a 51:49 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**354** (er = 97:3) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 11.81 min for the major enantiomer, t_r = 17.96 min for the minor enantiomer, t_r = 10.16 min for the major enantiomer, t_r = 20.13 min for the minor enantiomer)



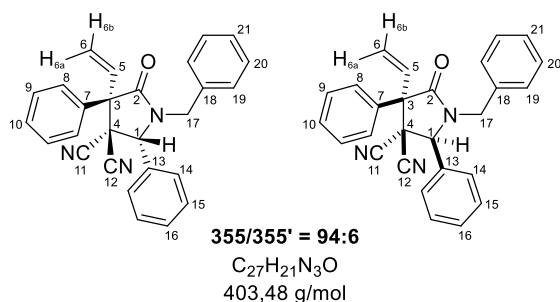
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.00	320167	24.32
2	11.63	342405	26.01
3	17.69	327023	24.84
4	19.85	326804	24.83
Total			100.00



Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.16	1339095	6.56
2	11.81	18378766	90.08
3	17.96	583022	2.86
4	20.13	100965	0.49
Total			100.00

(2R,4R)-1-Benzyl-5-oxo-2,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**355**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (1h30, 70 °C, dr = 94:6) of **340** (88.0 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (30.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μ mol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μ mol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded 54.1 mg (67%) of **355/355'** (white solid) as a 94:6 mixture of diastereomers.



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *representative signals for the minor diastereomer δ 7.72-7.69 (m, 2H, H_{ar})*, 7.57-7.49 (m, 3H, H_{ar}), 7.42-7.36 (m, 2H, H_{ar}), 7.35-7.29 (m, 4H, H_{ar}), 7.27-7.20 (m, 2H, H_{ar}), 7.20-7.15 (m, 2H, H_{ar}), 7.15-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 6.94-6.92 (m, 2H, H_{ar})*, 6.41 (dd, $J = 17.4, 11.0$ Hz,

1H, H_5), 6.33 (dd, $J = 17.1, 10.7$ Hz, 1H, H_5)*, 5.67 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H_{6b}), 5.65 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, H_{6a}), 5.47 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H_{6b})*, 5.34 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H_{17} or $H_{17'}$), 5.32 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, H_{17} or $H_{17'}$)*, 5.26 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H_{6a})*, 4.70 (s, 1H, H_1), 4.64 (s, 1H, H_1)*, 4.00 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H_{17} or $H_{17'}$), 3.91 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H_{17} or $H_{17'}$)*.

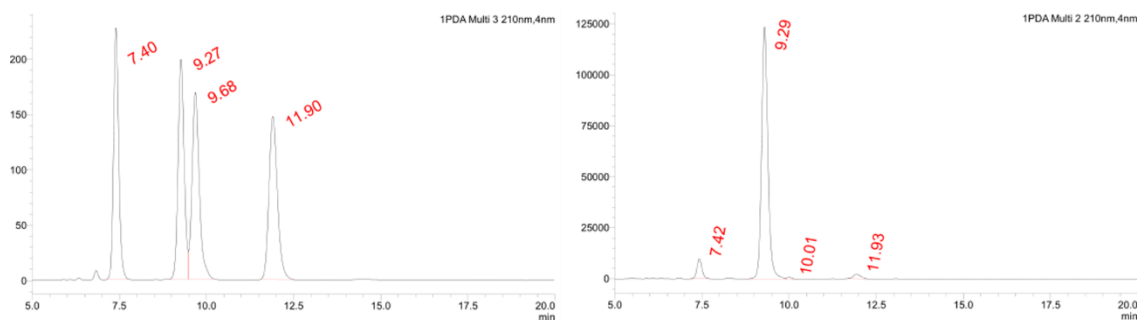
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) *representative signals for the minor diastereomer δ 170.6 (C_q, C_2), 169.9 (C_q, C_2)*, 134.4 (C_q), 133.7 (C_q), 133.7 (CH, C_5), 131.0 (C_q)*, 130.8 (C_q)*, 130.8 (CH), 129.9 (C_q), 129.3 (CH x 2), 129.3 (CH), 129.2 (CH x 2), 129.0 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 128.7 (CH)*, 128.6 (CH), 128.4 (CH x 2), 128.0 (CH)*, 123.1 (CH_2, C_6)*, 122.4 (CH_2, C_6), 112.2 (C_q, C_{11} or C_{12}), 111.9 (C_q, C_{11} or C_{12})*, 111.7 (C_q, C_{11} or C_{12}), 111.1 (C_q, C_{11} or C_{12})*, 64.8 (CH, C_1), 64.1 (CH, C_1)*, 61.7 (C_q, C_3), 61.4 (C_q, C_3)*, 51.9 (C_q, C_4)*, 50.4 (C_q, C_4), 46.0 (CH_2, C_{17}), 45.8 (CH_2, C_{17})*.

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for $C_{27}H_{22}N_3O^+$ ($M+H^+$): 404.1757. Found: 404.1763.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-355

The racemic γ -lactams (\pm)-**355/355'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (3 h, 70 °C, dr = 52:48) of **340** (22.0 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **282** (7.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh_3 (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 90:10) afforded 14.3 mg (71%) of (\pm)-**355/355'** as a 52:48 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**355** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 9.29 min for the major enantiomer, t_r = 11.93 min for the minor enantiomer).



PDA Ch3 210nm

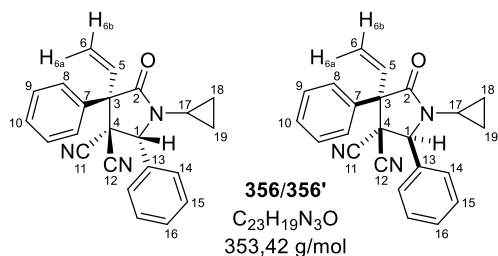
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	7.40	2335488	24.06
2	9.27	2423375	24.96
3	9.68	2459480	25.33
4	11.90	2489878	25.65
Total			100.00

PDA Ch2 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	7.42	96237	5.67
2	9.29	1559764	91.88
3	10.01	9342	0.55
4	11.93	32314	1.90
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-1-Cyclopropyl-5-oxo-2,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**356**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (3 h, 90 °C, dr = 88:12) of **344** (18.5 mg, 75.0 μmol, 1.5 equiv.) and **352** (7.71 mg, 50.0 μmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.5 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (6.5 mg, 12.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 85:15) afforded 7.3 mg (45%) of **356/356'** (waxy white solid) as a 89:11 mixture of diastereomers.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer δ 7.72-7.70 (m, 2H, H_{ar})*, 7.54-7.47

(m, 3H, H_{ar}), 7.47-7.36 (m, 7H, H_{ar}), 6.54 (dd, *J* = 17.0, 10.6 Hz, H₅)*, 6.27 (dd, *J* = 17.2, 10.9 Hz, 1H, H₅), 5.59 (d, *J* = 10.9 Hz, H_{6b}), 5.56 (d, *J* = 17.2 Hz, H_{6a}), 5.39 (d,

J = 17.0 Hz, H_{6a})*, 4.86 (s, 1H, H₁), 4.77 (s, 1H, H₁)*, 2.75-2.69 (dddd app. tt, *J* = 7.1, 4.0 Hz, 1H, H₁₇), 2.68-2.64 (m, 1H, H₁₇)*, 1.24-1.10 (m, 2H, H₁₈ + H_{18'} or H₁₉ + H_{19'}), 0.67-0.50 (m, 2H, H₁₈ + H_{18'} or H₁₉ + H_{19'}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer δ 170.4 (C_q, C₂), 135.7 (C_q), 134.2 (CH, C₅), 131.4 (C_q), 130.5 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH x 2), 129.0 (CH x 2), 128.9 (CH)*, 128.5 (CH x 2), 128.4 (CH x 2), 128.2 (CH)*, 128.1 (CH)*, 122.7 (CH₂, C₆), 113.1 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.6 (C_q, C₁₁ or C₁₆), 67.1 (CH, C₁₀), 61.6 (C_q, C₃), 50.1 (C_q, C₄), 26.1 (CH, C₁₇), 8.1 (CH₂, C₁₈ or C₁₉), 5.7 (CH₂, C₁₈ or C₁₉).

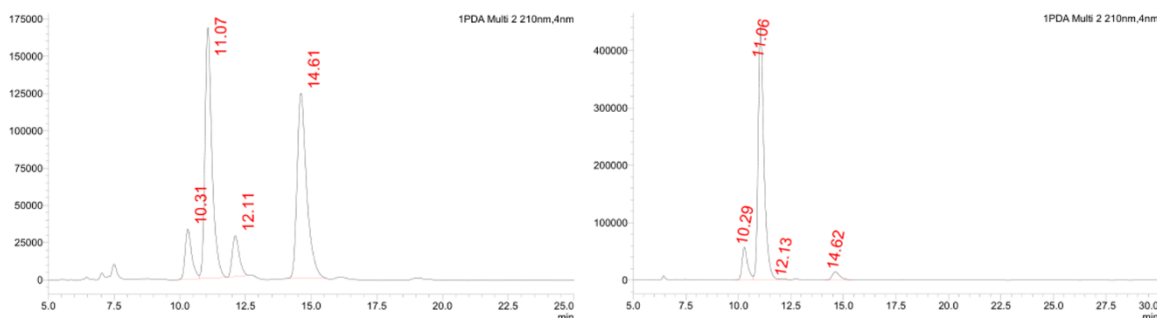
HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₃H₂₀N₃O⁺ (M+H⁺): 354.1601. Found: 354.1610.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**356**

The racemic γ-lactams (±)-**356/356'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (20 h, 90 °C, dr =83:17) of **344** (18.5 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (7.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.)

in *o*-xylene (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and (rac)-**L34** (4.3 mg, 12.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 70:30) afforded 1.7 mg (10%) of (±)-**356/356'** as a 83:17 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**356** (er = 96:4) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μm, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, *t_r* = 11.06 min for the major enantiomer, *t_r* = 14.62 min for the minor enantiomer).



PDA Ch2 210nm

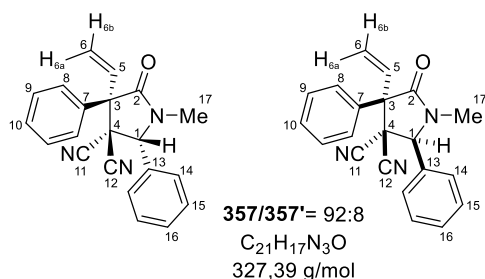
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.31	591961	8.05
2	11.07	3108549	42.28
3	12.11	507696	6.91
4	14.61	3143888	42.76
Total			100.00

PDA Ch2 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.29	1034916	10.41
2	11.06	8511863	85.59
3	12.13	32296	0.32
4	14.62	365387	3.67
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-1-Methyl-5-oxo-2,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**357**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (3 h, 110 °C, dr = 89:11) of **342** (16.3 mg, 75.0 μmol, 1.5 equiv.) and **352** (7.71 mg, 50.0 μmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.5 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (6.5 mg, 12.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 80:20) afforded 9.6 mg (59%) of **357/357'** (waxy white solid) as a 92:8 mixture of diastereomers.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer δ 7.72-7.70 (m, 2H, H_{ar})*, 7.55-7.44 (m, 6H, H_{ar}), 7.36-7.25 (m, 4H, H_{ar}), 6.57 (dd, *J* = 17.0, 10.6 Hz, 1H, H₅)*, 6.42 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H, H₅), 5.69 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{6b}), 5.66 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_{6b}), 5.43 (d, *J* = 17.1 Hz, H_{6a})*, 4.85 (s, 1H, H₁)*, 4.77 (s, 1H, H₁), 3.04 (s,

3H, H₁₇), 2.93 (s, 3H, H₁₇)*.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer δ 170.9 (C_q, C₂), 133.9 (C_q), 133.6 (CH, C₅), 130.9 (C_q)*, 130.8 (CH, C₁₀ or C₁₆), 130.0 (C_q), 129.6 (CH), 129.4 (CH)*, 129.3 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 129.0 (CH)*, 128.6 (CH x 2), 128.5 (CH x 2), 128.3 (CH)*, 127.8 (CH)*, 122.5 (CH₂,

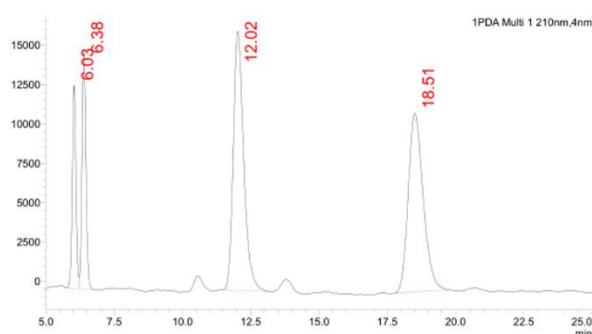
C_6)*, 122.3 (CH_2 , C_6), 112.3 (C_q , C_{11} or C_{12}), 111.7 (C_q , C_{11} or C_{12}), 67.0 (CH , C_1), 66.5 (CH , C_1)*, 62.5 (C_q , C_3), 50.4 (C_q , C_4), 30.9 (CH_3 , C_{17})*, 29.8 (CH_3 , C_{17}).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for $C_{21}H_{18}N_3O^+$ ($M+H^+$): 328.1444. Found: 328.1439.

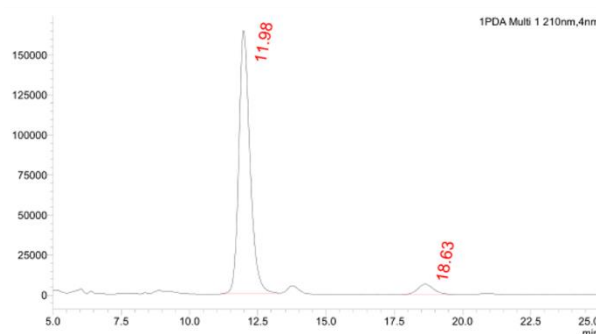
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**357**

The racemic γ -lactams (\pm)-**357/357'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (20 h, 110 °C, dr = 77:23) of **342** (16.3 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (7.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (0.5 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and **L34** (4.3 mg, 12.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 8.6 mg (52%) of (\pm)-**357/357'** as a 80:20 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**357** (er = 95:5) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK[®] IC-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 11.98 min for the major enantiomer, t_r = 18.63 min for the minor enantiomer)



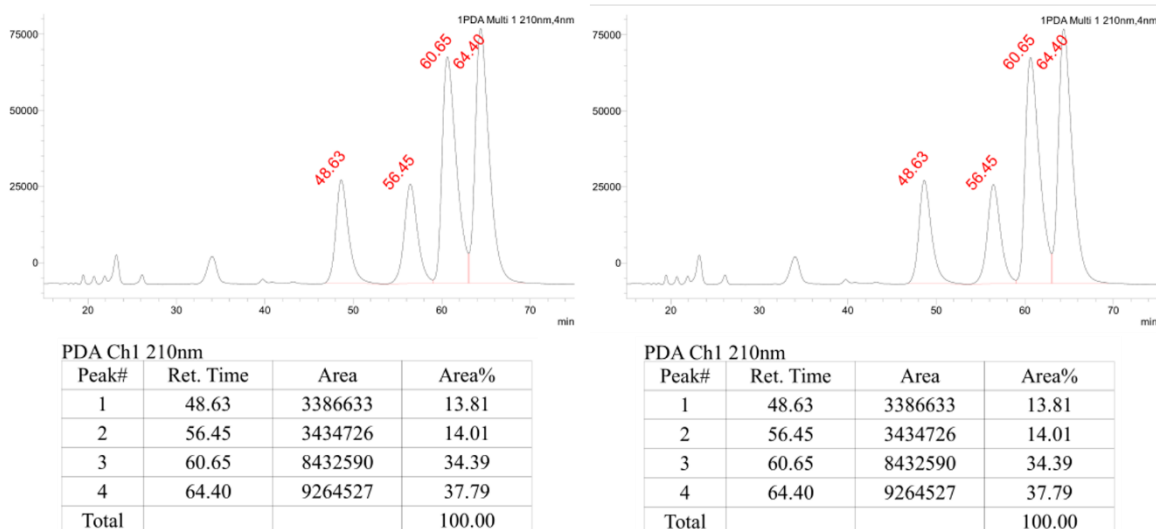
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6.03	119877	10.51
2	6.38	151552	13.29
3	12.02	437396	38.34
4	18.51	431864	37.86
Total			100.00



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	11.98	4661695	94.70
2	18.63	260801	5.30
Total			100.00

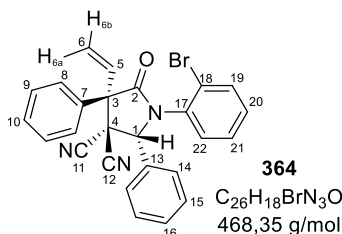
(2*R*,4*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)-5-oxo-2,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**363**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (5 h, 70 °C, dr = 85:15) of **335** (92.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (30.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (9.2 mg, 10.0 μ mol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μ mol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 85:15) afforded 30.3 mg (36%) of **363/363'** (white solid) as a 94:6 mixture of diastereomers.



(2R,4R)-1-(2-Bromophenyl)-5-oxo-2,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**364**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (1 h 30, 70 °C, dr = 92:8) of **336** (107 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (30.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 52.9 mg of **364** as a white solid and 8.5 mg of **364/364'** as a 63:37 mixture of diastereomers (overall yield = 65%).



Mp = 62 °C.

Optical rotation [α]_D²⁰ = + 60.1 (c 0.65, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 3065, 1727, 1588, 1477, 1348, 1234, 1031, 996, 941, 768, 696, 680.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (br d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₂₂), 7.52-7.46 (m, 3H, H_{ar}), 7.44-7.33 (m, 6H, H_{ar}), 7.32-7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.23-7.12 (m, 2H, H₂₁ + H_{ar}), 6.53 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{6b}), 5.74 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6a}), 5.30 (s, 1H, H₁).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer* δ 7.81-7.78 (m, 2H, H_{ar}), 6.67 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H, H₅), 5.69 (dd, *J* = 10.6, 0.3 Hz, 1H, H_{6b}), 5.48 (s, 1H, H₁), 5.44 (dd, *J* = 17.1, 0.3 Hz, 1H, H_{6a}).

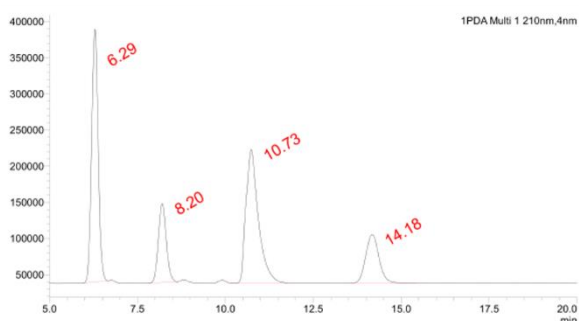
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C_q, C₂), 136.7 (C_q, C₁₇), 133.3 (CH, C₅), 132.8 (C_q, C₇), 130.5 (CH, C₁₉), 130.2 (CH, C₁₆), 129.9 (CH, C₁₀ or C₂₀), 129.9 (CH, C₁₀ or C₂₀), 129.5 (C_q, C₁₃), 129.4 (CH x 2, C₉), 129.1 (CH x 2, C₁₅), 128.6 (CH x 2, C₈), 128.4 (CH x 2, C₁₄), 126.7 (CH, C₂₂), 122.7 (C_q, C₁₈), 122.3 (CH₂, C₆), 121.7 (CH, C₂₁), 111.7 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.5 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 65.5 (CH, C₁), 62.8 (C_q, C₃), 50.4 (C_q, C₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₆H₁₉⁷⁹BrN₃O⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 468.0706. Found: 468.0694.

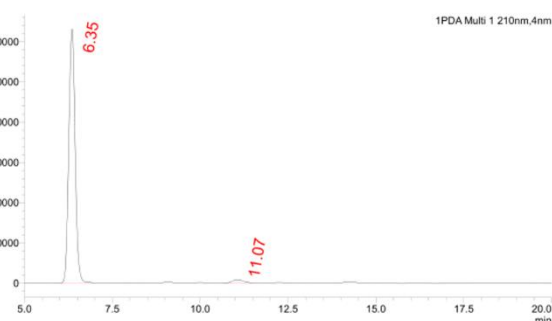
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-364

The racemic γ -lactams (\pm)-**364/364'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (4 h, 70 °C, dr = 76:24) of **336** (26.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (7.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 90:10) afforded 23.8 mg (100%) of (\pm)-**364/364'** as a 73:27 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**364** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, *t*_r = 6.35 min for the major enantiomer, *t*_r = 11.07 min for the minor enantiomer)



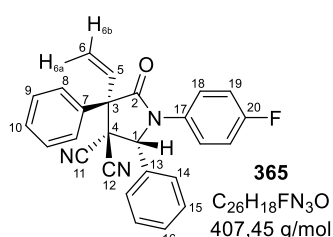
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6.29	4515098	36.08
2	8.20	1708608	13.65
3	10.73	4523698	36.15
4	14.18	1767460	14.12
Total			100.00



Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6.35	3972096	97.70
2	11.07	93387	2.30
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-1-(4-Fluorophenyl)-5-oxo-2,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (365)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (1 h, 70 °C, dr = 92:8) of **338** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (30.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μ mol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μ mol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 46.6 mg (57%) of **365** as a white solid.



Mp = 208 °C.

Optical rotation [α]²⁰_D = + 75.6 (c 0.61, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 1701, 1509, 1458, 1447, 1406, 1358, 1228, 1158, 945, 835, 776, 754, 699.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.44 (m, 3H, H_{ar}), 7.44-7.39 (m, 2H, H_{ar}), 7.39-7.31 (m, 3H, H_{ar}), 7.31-7.22 (m, 4H, H_{ar}), 7.08-6.98 (m, 2H, H₁₉), 6.53 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.77 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{6b}), 5.74 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6a}), 5.28 (s, 1H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.7 (C_q, C₂), 160.7 (C_q, d, C-F, ¹*J*_{C-F} = 247.8 Hz, C₂₀), 133.4 (CH, C₅), 132.8 (C_q, C₇), 131.4 (C_q, d, C-F, ⁴*J*_{C-F} = 3.2 Hz, C₁₇), 130.5 (CH, C₁₆), 129.9 (CH, C₁₀), 129.7 (C_q, C₁₃), 129.3 (CH x 2, C₉), 129.0 (CH x 2, C₁₅), 128.7 (CH x 2, C₈), 128.5 (CH x 2, C₁₄), 125.3 (CH x 2, d, C-F, ³*J*_{C-F} = 8.4 Hz, C₁₈), 122.1 (CH₂, C₆), 116.1 (CH x 2, d, C-F, ²*J*_{C-F} = 22.9 Hz, C₁₉), 111.7 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.6 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 65.7 (CH, C₁), 62.8 (C_q, C₃), 50.4 (C_q, C₄).

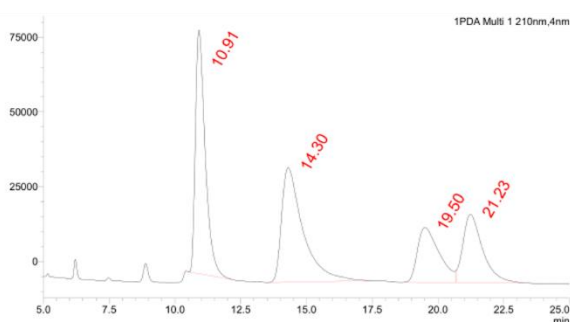
¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -113.8.

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₆H₁₉FN₃O⁺ (M+H⁺): 408.1507. Found: 408.1497.

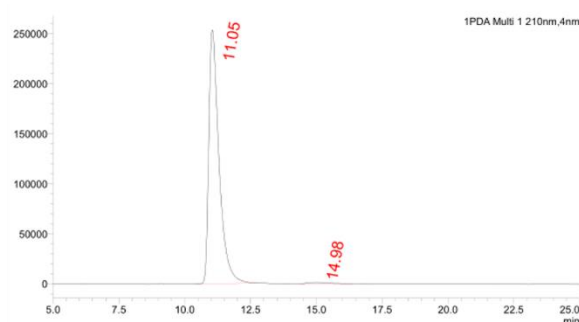
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**365**

The racemic γ-lactams (±)-**365/365'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 67:33) of **338** (22.3 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (7.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μmol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded 18.9 mg (93%) of (±)-**365/365'** as a 69:31 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**365** (er = 99:1) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (Cosmosil® C3B column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μm, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.0 mL/min, wavelength = 210 nm, *t*_r = 11.05 min for the major enantiomer, *t*_r = 14.98 min for the minor enantiomer).



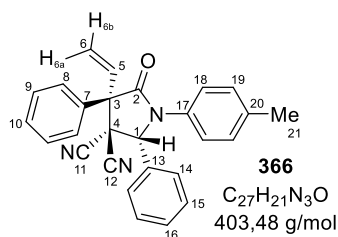
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.91	2112756	32.36
2	14.30	2171148	33.26
3	19.50	1057761	16.20
4	21.23	1186936	18.18
Total			100.00



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	11.05	6867444	98.85
2	14.98	79650	1.15
Total			100.00

(2R,4R)-5-Oxo-2,4-diphenyl-1-(p-tolyl)-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (366)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 90:10) of **337** (87.9 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (30.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 95:5) afforded 36.1 mg of **366** as a waxy white solid and 21.6 mg of **366/366'** as a 58:42 mixture of diastereomers (overall yield = 88%).



Optical rotation $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +64.0$ (*c* 0.48, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 3032, 2923, 1721, 1512, 1458, 1357, 1299, 1238, 1104, 1031, 938, 829, 748, 697, 664.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.41 (m, 5H, H_{ar}), 7.40-7.27 (m, 5H, H_{ar}), 7.23-7.12 (m, 4H, H₁₈ + H_{ar}), 6.55 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{6b}), 5.75 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6a}), 5.32 (s, 1H, H₁), 2.31 (s, 3H, H₂₁).

J = 11.1 Hz, 1H, H_{6b}), 5.75 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6a}), 5.32 (s, 1H, H₁), 2.31 (s, 3H, H₂₁).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer* δ 7.83-7.79 (m, 2H, H_{ar}), 6.67 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H, H₅), 5.67 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H_{6b}), 5.45 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{6a}), 5.30 (s, 1H, H₁), 2.28 (s, 3H, H₂₁).

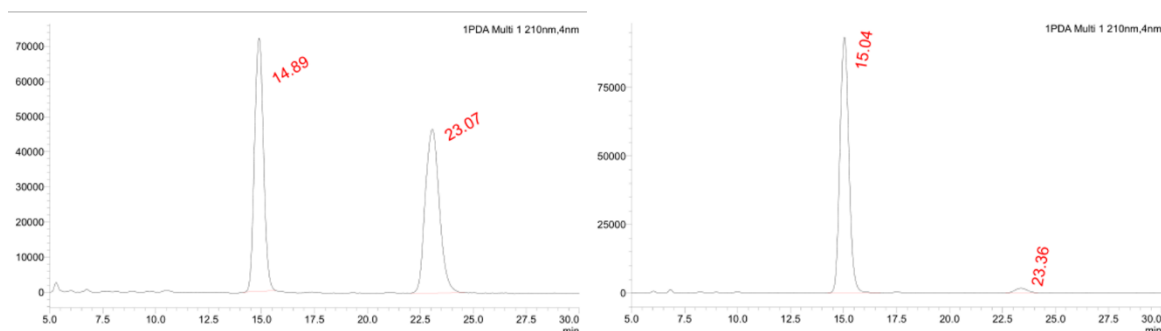
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C_q, C₂), 136.8 (C_q, C₂₀), 133.6 (CH, C₅), 133.0 (C_q, C₁₇), 132.9 (C_q, C₇), 130.2 (CH, C₁₆), 130.1 (C_q, C₁₃), 129.7 (CH, C₁₀), 129.7 (CH x 2, C₁₉), 129.3 (CH x 2, C₉), 128.9 (CH x 2, C₁₅), 128.8 (CH x 2, C₈), 128.5 (CH x 2, C₁₄), 123.4 (CH x 2, C₁₈), 122.0 (CH₂, C₆), 111.9 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.7 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 65.6 (CH, C₁), 62.8 (C_q, C₃), 50.4 (C_q, C₄), 21.0 (CH₃, C₂₁).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₂N₃O⁺ (M+H⁺): 404.1757. Found: 404.1749.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-366

The racemic γ -lactams (\pm)-**366/366'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (3 h, 70 °C, dr = 66:34) of **337** (22.0 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (7.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μmol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 90:10) afforded 10.4 mg (51%) of (\pm)-**366** as a single diastereoisomer.

The enantiomeric ratio of (+)-**366** (er = 97:3) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μm, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, *t_r* = 15.04 min for the major enantiomer, *t_r* = 23.36 min for the minor enantiomer).

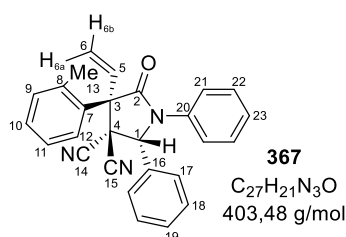


PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	14.89	2121390	49.61
2	23.07	2154563	50.39
Total			100.00

PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	15.04	2756811	97.49
2	23.36	70868	2.51
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-5-Oxo-1,2-diphenyl-4-(*o*-tolyl)-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**367**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 80:20) of **304** (88.0 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (30.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded 44.1 mg (55%) of **367** as a white solid.



Mp = 142 °C.

Optical rotation [α]_D²⁰ = −12.5 (c 0.40, CHCl₃).

IR (neat, cm^{−1}) 1735, 1595, 1495, 1448, 1347, 1295, 1240, 1194, 1163, 1128, 1104, 1011, 946, 747, 735, 691.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.30 (m, 11H, H₂₁ + H_{ar}), 7.25-7.18 (m, 2H, H_{ar}), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{ar}), 6.60 (dd, *J* = 17.0, 10.8 Hz, 1H, H₅), 5.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_{6b}), 5.45 (s, 1H, H₁), 5.43 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_{6a}), 2.46 (s, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (C_q, C₂), 138.9 (C_q, C₈), 135.9 (C_q, C₂₀), 133.7 (CH, C₅), 133.1 (C_q, C₇), 132.9 (CH, C₁₂), 130.6 (C_q, C₁₆), 130.4 (CH, C₁₉), 129.6 (CH, C₁₀), 129.2 (CH, C₉), 129.1 (CH x 2, C₂₂), 129.0 (CH x 2, C₁₈), 128.5 (CH x 2, C₁₇), 126.8 (CH, C₂₃), 126.4 (CH, C₁₁), 123.6 (CH x 2, C₂₁), 123.2 (CH₂, C₆), 112.4 (C_q, C₁₄ or C₁₅), 111.7 (C_q, C₁₄ or C₁₅), 66.4 (CH, C₁), 63.1 (C_q, C₃), 50.6 (C_q, C₄), 26.3 (CH₃, C₁₃).

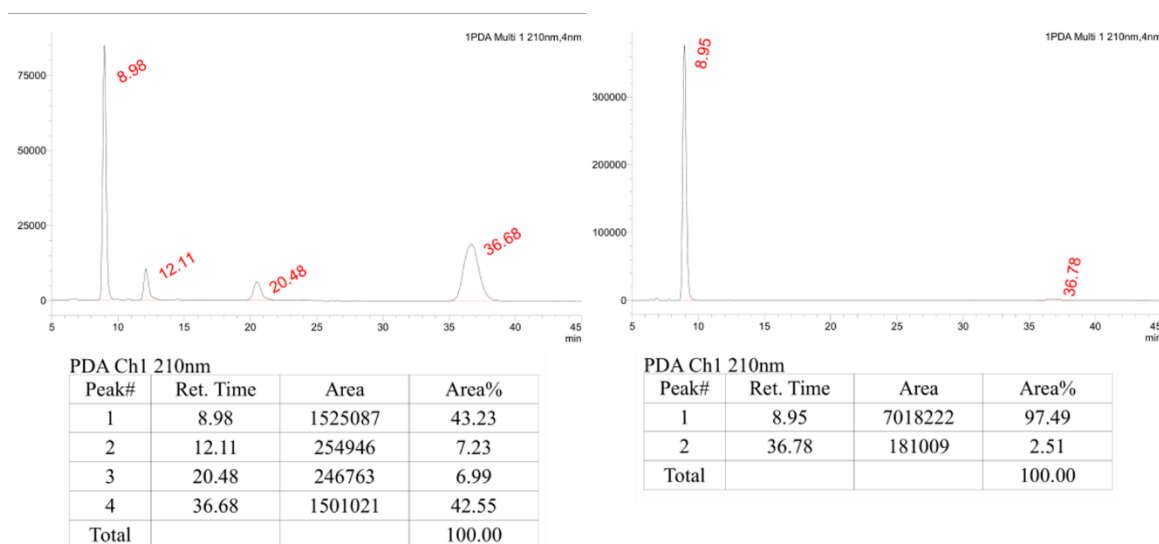
HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₂N₃O⁺ (M+H⁺): 404.1757. Found: 404.1748.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**367**

The racemic γ-lactams (±)-**367/367'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (16 h, 70 °C, dr = 82:18) of **304** (22.0 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (7.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μmol,

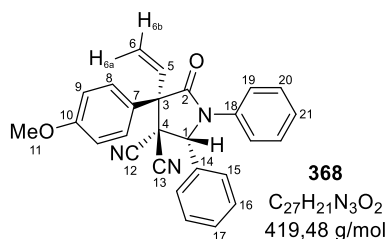
20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 90:10) afforded 16.9 mg (84%) of (\pm)-**367/367'** as a 87:13 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**367** (er = 97:3) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 8.95 min for the major enantiomer, t_r = 36.78 min for the minor enantiomer).



(2*R*,4*R*)-4-(4-Methoxyphenyl)-5-oxo-1,2-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**368**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (3 h, 70 °C, dr = 89:11) of **303** (92.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (30.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μ mol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μ mol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 27.6 mg of **368** as a white solid and 19.8 mg of **368/368'** as a 78:22 mixture of diastereomers (overall yield= 57%)



Mp = 194 °C.

Optical rotation [α]_D²⁰ = + 70.4 (*c* 0.44, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 1720, 1597, 1509, 1491, 1458, 1351, 1298, 1260, 1231, 1181, 1159, 1098, 1030, 936, 820, 795, 748, 718, 691.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.25 (m, 11H, H_{ar}), 7.24-7.18 (m, 1H, H₂₁), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₉), 6.52 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{6b}), 5.71 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6a}), 5.32 (s, 1H, H₁), 3.83 (s, 3H, H₁₁).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer* δ 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H₈), 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H₈), 6.65 (dd, J = 17.1, 10.6 Hz, 1H, H₅), 5.65 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H_{6b}), 5.43 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H_{6a}), 5.40 (s, 1H, H₁), 3.83 (s, 3H, H₁₁).

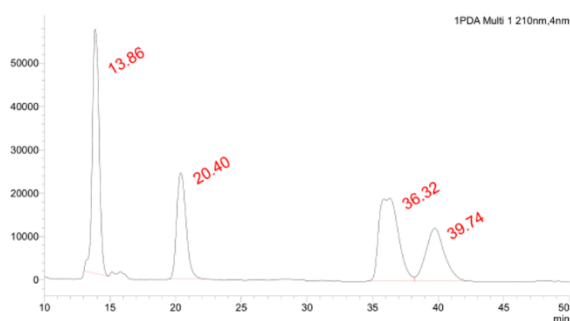
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (C_q, C₂), 160.4 (C_q, C₁₀), 135.5 (C_q, C₁₈), 133.7 (CH, C₅), 130.3 (CH, C₁₇), 130.1 (CH x 2, C₈), 130.0 (C_q, C₁₄), 129.1 (CH x 2, C₂₀), 128.9 (CH x 2, C₁₆), 128.5 (CH x 2, C₁₅), 126.8 (CH, C₂₁), 124.3 (C_q, C₇), 123.6 (CH x 2, C₁₉), 121.7 (CH₂, C₆), 114.6 (CH x 2, C₉), 112.0 (C_q, C₁₂ or C₁₃), 111.8 (C_q, C₁₂ or C₁₃), 65.6 (CH, C₁), 62.6 (C_q, C₃), 55.4 (C_q, C₁₁), 50.5 (CH₃, C₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₂N₃O₂⁺ (M+H⁺): 420.1707. Found: 420.1696.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**368**

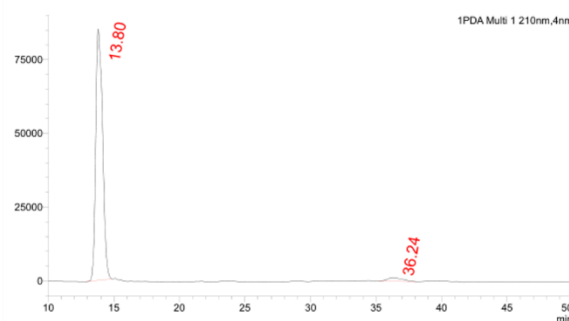
The racemic γ -lactams (\pm)-**368/368'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (5 h, 70 °C, dr = 58:42) of **303** (23.2 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (7.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 16.1 mg (77%) of (\pm)-**368/368** as a 62:38 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**368** (er = 97:3) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 13.80 min for the major enantiomer, t_r = 36.24 min for the minor enantiomer).



PDA Ch1 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	13.86	2044857	31.79
2	20.40	1220352	18.97
3	36.32	1971667	30.65
4	39.74	1196474	18.60
Total			100.00

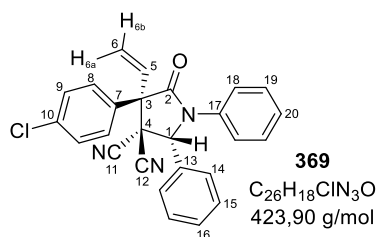


PDA Ch1 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	13.80	3089736	97.08
2	36.24	92778	2.92
Total			100.00

(2R,4R)-4-(4-Chlorophenyl)-5-oxo-1,2-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (369)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (3 h, 70 °C, dr = 89:11) of **301** (94.1 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (30.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded 37.7 mg (44%) of **369** as a white solid.



Mp = 159 °C.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} = +55.4$ (*c* 0.52, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 1718, 1595, 1491, 1458, 1353, 1299, 1233, 1098, 1012, 939, 816, 749, 718, 690.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.44 (m, 2H, H₈ or H₉ or H₁₄ or H₁₅ or H₁₈ or H₁₉), 7.40-7.29 (m, 11H, H₁₈ + H_{ar}), 7.25-7.21 (m, 1H, H₁₆ or H₂₀), 6.50 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H, H₅), 5.78 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{6b}), 5.72 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_{6a}), 5.35 (s, 1H, H₁).

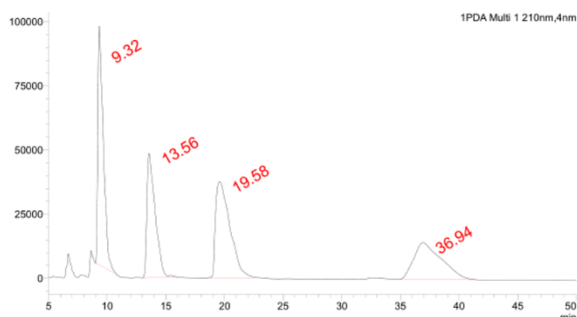
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.1 (C_q, C₂), 136.1 (C_q, C₁₀), 135.4 (C_q, C₁₇), 133.4 (CH, C₅), 131.8 (C_q, C₇), 130.4 (CH, C₁₆), 130.2 (CH x 2, C₈), 129.9 (C_q, C₁₃), 129.5 (CH x 2, C₉), 129.2 (CH x 2, C₁₉), 129.0 (CH x 2, C₁₅), 128.4 (CH x 2, C₁₄), 127.0 (CH, C₂₀), 123.4 (CH x 2, C₁₈), 122.5 (CH₂, C₆), 111.9 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.4 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 65.7 (CH, C₁), 62.3 (C_q, C₃), 50.2 (C_q, C₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₆H₁₉³⁵ClN₃O⁺ (M [³⁵Cl]+H⁺): 424.1211. Found: 424.1199.

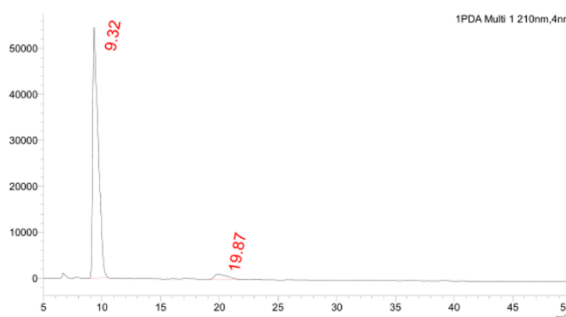
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-369

The racemic γ-lactams (±)-**369/369'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (4 h, 70 °C, dr = 65:35) of **301** (23.5 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (7.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μmol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded 13.1 mg (62%) of (±)-**369/369'** as a 56:44 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**369** (er = 96:4) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μm, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, *t_r* = 9.32 min for the major enantiomer, *t_r* = 19.87 min for the minor enantiomer).



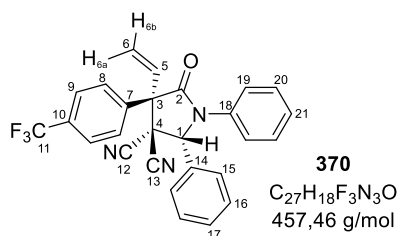
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.32	3008671	27.58
2	13.56	2354864	21.58
3	19.58	3209553	29.42
4	36.94	2337740	21.43
Total			100.00



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.32	1772630	95.74
2	19.87	78799	4.26
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-5-Oxo-1,2-diphenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**370**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (3 h, 70 °C, dr = 85:15) of **302** (104 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (30.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded 42.4 mg (46%) of **370** as a white solid.



Mp = 175 °C.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} = +37.7$ (*c* 0.48, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 1721, 1494, 1324, 1169, 1122, 1071, 1016, 744, 711, 690.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₉), 7.60 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₈), 7.41-7.28 (m, 9H, H₁₅ + H₁₆ + H₁₉ + H₂₀ + H₁₇ or H₂₁), 7.26-7.20 (m, 1H, H₁₄ or H₂₁), 6.51 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H, H₅), 5.78 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{6b}), 5.73 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_{6a}), 5.37 (s, 1H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.8 (C_q, C₂), 137.6 (C_q, C₇), 135.4 (C_q, C₁₈), 133.2 (CH, C₅), 131.9 (C_q, q, C-F, ²*J*_{C-F} = 33.2 Hz, C₁₀), 130.5 (CH, C₁₇), 129.9 (C_q, C₁₄), 129.5 (CH x 2, C₂₀), 129.2 (CH x 2, C₈), 129.0 (CH x 2, C₁₆), 128.4 (CH x 2, C₁₅), 127.1 (CH, C₂₁), 126.2 (CH x 2, q, C-F, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, C₉), 123.5 (C_q, q, C-F, ³*J*_{C-F} = 272.6 Hz, C₁₁), 123.4 (CH x 2, C₁₉), 123.0 (CH₂, C₆), 111.9 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.2 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 65.8 (CH, C₁), 62.3 (C_q, C₃), 50.0 (C_q, C₄).

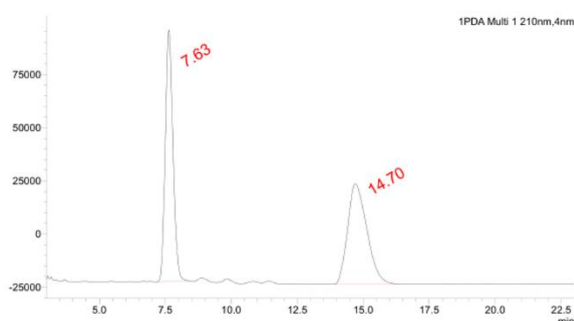
¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -63.0.

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₇H₁₉F₃N₃O⁺ (M+H⁺): 458.1475. Found: 458.1461.

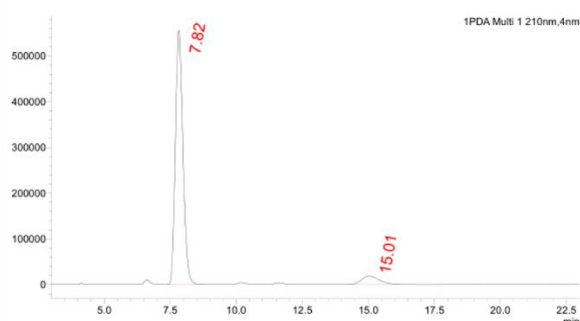
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-370

The racemic γ -lactams (\pm)-**370/370'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (4 h, 70 °C, dr = 73:27) of **302** (26.0 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (7.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/toluene = 10:90) afforded 7.7 mg (34%) of (\pm)-**370** as a single diastereoisomer.

The enantiomeric ratio of (+)-**370** (er = 93:7) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, *t*_r = 7.82 min for the major enantiomer, *t*_r = 15.01 min for the minor enantiomer).



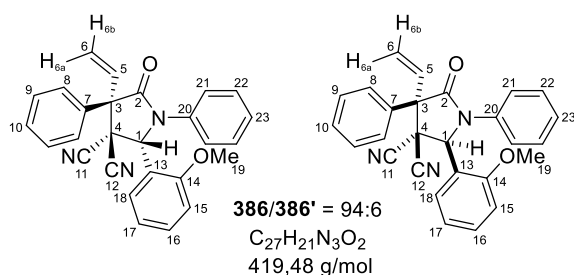
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	7.63	2381076	49.90
2	14.70	2390659	50.10
Total			100.00



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	7.82	11058299	92.66
2	15.01	876235	7.34
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-2-(2-Methoxyphenyl)-5-oxo-1,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (386)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 93:7) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **377** (36.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μ mol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μ mol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 45.2 mg (54%) of **386/386'** (white solid) as a 94:6 mixture of diastereomers.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **representative signals for the minor diastereomer* δ 7.84-7.82 (m, 2H, H_{ar})*, 7.59-7.54 (m, 2H, H_{ar}), 7.53-7.49 (m, 2H, H₂₁), 7.48-7.43 (m, 3H, H_{ar}), 7.41-7.34 (m, 3H, H_{ar}), 7.25-7.19 (m, 1H, H₁₆), 7.15 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁₈), 7.00 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁₅), 6.98-6.94 (m, 1H,

H₁₅)*, 6.90 (dd, apparent br t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H₁₇), 6.84-6.79 (m, 1H, H₁₇)*, 6.72 (dd, $J = 17.1, 10.6$ Hz, 1H, H₅)*, 6.35 (dd, $J = 17.1, 10.8$ Hz, 1H, H₅), 6.29 (s, 1H, H₁)*, 6.17 (s, 1H, H₁), 5.69 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H_{6b})*, 5.64 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H_{6a}), 5.62 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H_{6b}), 5.47 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H_{6a})*, 3.97 (s, 3H, H₁₉)*, 3.93 (s, 3H, H₁₉).

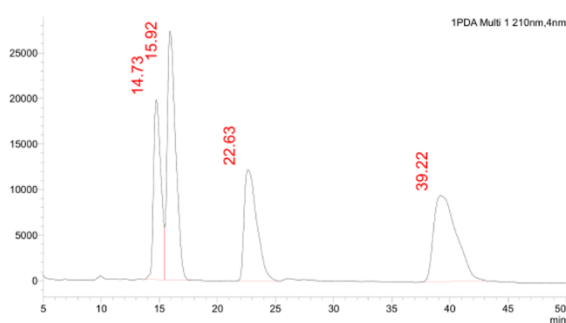
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) **representative signals for the minor diastereomer* δ 168.9 (C_q, C₂), 157.4 (C_q, C₁₄), 136.4 (C_q), 136.1 (C_q, C₂₀), 134.3 (CH, C₅), 131.7 (CH)*, 131.4 (CH, C₁₆), 131.0 (CH)*, 129.5 (CH)*, 129.3 (CH, C₁₀), 129.2 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 128.8 (CH, C₁₈), 128.8 (CH x 2), 128.0 (CH)*, 126.6 (CH, C₂₃), 123.6 (CH)*, 122.7 (CH₂, C₆), 122.7 (CH x 2, C₂₁), 120.7 (CH)*, 120.5 (CH, C₁₇), 119.6 (C_q, C₁₃), 113.4 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 112.0 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.0 (CH, C₁₅), 62.3 (C_q, C₃), 61.0 (CH, C₁), 55.6 (CH₃, C₁₉)*, 55.4 (CH₃, C₁₉), 48.6 (C_q, C₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₂N₃O₂⁺ (M+H⁺): 420.1707. Found: 420.1698.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**386**

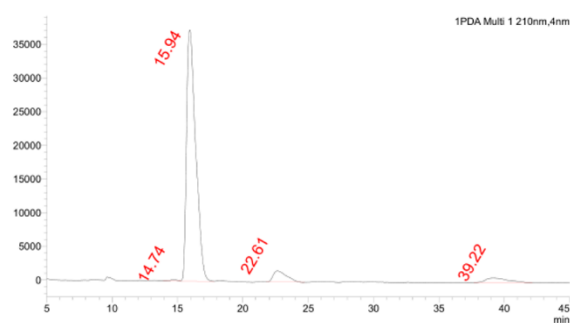
The racemic γ -lactams (\pm)-**386/386'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (5 h, 70 °C, dr = 58:42) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **377** (9.2 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 90:10) afforded 12.1 mg (58%) of (\pm)-**386/386'** as a 59:41 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**386** (er = 96:4) and (+)-**386'** (er = 94:6) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.0 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 15.94 min for the major enantiomer, t_r = 39.22 min for the minor enantiomer).



PDA Ch1 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	14.73	871361	19.55
2	15.92	1381300	31.00
3	22.63	916023	20.56
4	39.22	1287381	28.89
Total			100.00

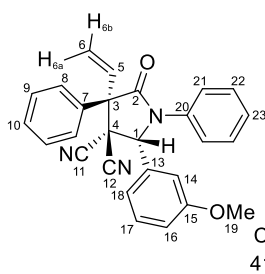


PDA Ch1 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	14.74	7559	0.37
2	15.94	1815103	89.95
3	22.61	115086	5.70
4	39.22	80264	3.98
Total			100.00

(2R,4R)-2-(3-Methoxyphenyl)-5-oxo-1,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (387)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 90:10) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **378** (36.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 95:5) afforded 65.1 mg of **387** as a white solid and 18.8 mg of **387/387'** as a 46:54 mixture of diastereomers (overall yield = 100%)



Mp = 178 °C.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} = +70.2$ (*c* 0.51, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 2960, 1696, 1600, 1495, 1398, 1351, 1276, 1255, 1164, 1127, 1039, 972, 939, 882, 790, 740, 690.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.41 (m, 5H, H_{ar}), 7.40-7.30 (m, 4H, H₂₁ + H_{ar}), 7.28-7.19 (m, 2H, H₁₇ + H_{ar}), 6.93-6.86 (m, 2H, H₁₆ + H₁₈), 6.85-6.80 (m, 1H, H₁₄), 6.56 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{6b}), 5.76 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6a}), 5.32 (s, 1H, H₁), 3.69 (s, 3H, H₁₉).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer* δ 7.83-7.80 (m, 2H, H_{ar}), 6.68 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H, H₅), 5.67 (d, *J* = 10.6 Hz, H_{6b}), 5.49 (s, 1H, H₁), 5.45 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{6a}), 3.70 (s, 3H, H₁₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C_q, C₂), 159.7 (C_q, C₁₅), 135.6 (C_q, C₂₀), 133.5 (CH, C₅), 133.0 (C_q, C₇), 131.4 (C_q, C₁₃), 130.0 (CH, C₁₇), 129.8 (CH, C₁₀), 129.3 (CH x 2, C₉), 129.1 (CH x 2, C₂₂), 128.7 (CH x 2, C₈), 126.8 (CH, C₂₃), 123.5 (CH x 2, C₂₁), 122.0 (CH₂, C₆), 120.7 (CH, C₁₈), 116.2 (CH, C₁₆), 113.7 (CH, C₁₄), 111.9 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.7 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 65.5 (CH, C₁), 62.8 (C_q, C₃), 55.2 (CH₃, C₁₉), 50.3 (C_q, C₄).

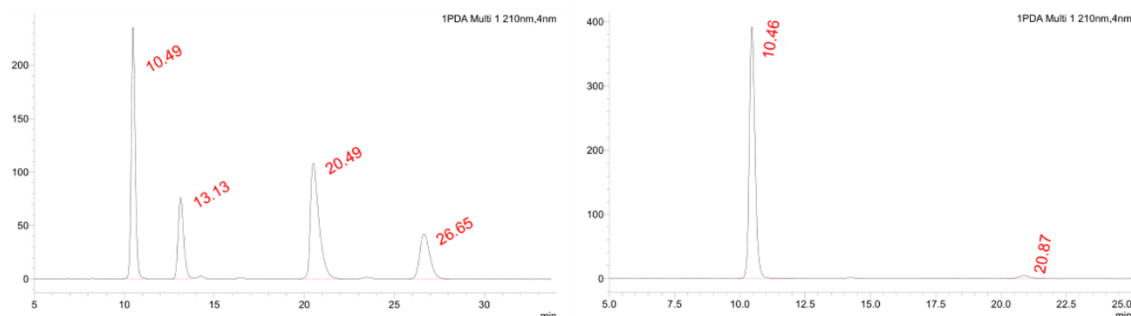
HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₂N₃O₂⁺ (M+H⁺): 420.1707. Found: 420.1703.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-387

The racemic γ -lactams (\pm)-**387/387'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (1 h 30, 50 °C, dr = 65:35) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **378** (9.2 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μmol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 90:10) afforded 21.0 mg (100%) of (\pm)-**387/387'** as a 69:31 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**387** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle

size = 3 μm , *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 10.46 min for the major enantiomer, t_r = 20.87 min for the minor enantiomer).

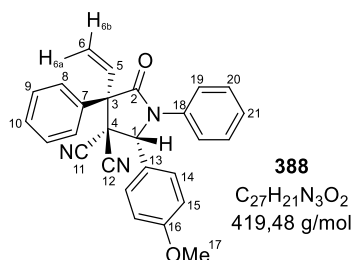


PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.49	3573570	34.13
2	13.13	1630550	15.57
3	20.49	3616240	34.54
4	26.65	1649500	15.75
Total			100.00

PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.46	5968464	97.42
2	20.87	157936	2.58
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-2-(4-Methoxyphenyl)-5-oxo-1,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**388**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 91:9) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **279** (36.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol , 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol , 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 90:10) afforded 57.5 mg (68%) of **388** as a white solid.



Mp = 205 °C.

Optical rotation $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +82.9$ (*c* 0.51, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 1716, 1613, 1516, 1492, 1373, 1253, 1182, 1028, 944, 839, 748, 736, 698.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.41 (m, 5H, H_{ar}), 7.39-7.27 (m, 4H, H₁₉ + H_{ar}), 7.25-7.18 (m, 3H, H₁₄ + H₂₁), 6.83 (br d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₁₅), 6.55 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{6b}), 5.75 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6a}), 5.30 (s, 1H, H₁), 3.75 (s, 3H, H₁₇).

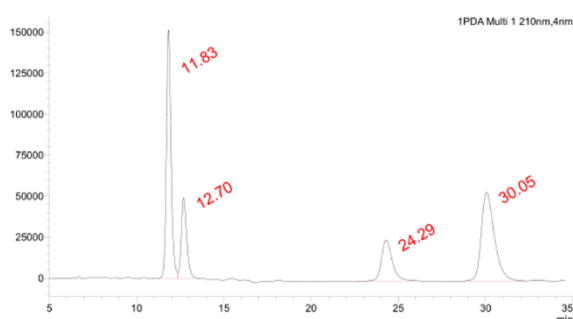
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C_q, C₂), 160.9 (C_q, C₁₆), 135.5 (C_q, C₁₈), 133.7 (CH, C₅), 133.0 (C_q, C₇), 129.8 (CH x 2, C₁₄), 129.7 (CH, C₁₀), 129.3 (CH x 2, C₉), 129.1 (CH x 2, C₂₀), 128.7 (CH x 2, C₈), 126.8 (CH, C₂₁), 123.7 (CH x 2, C₁₉), 121.9 (CH₂, C₆), 121.5 (C_q, C₁₃), 114.4 (CH x 2, C₁₅), 112.0 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.9 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 65.3 (CH, C₁), 62.8 (C_q, C₃), 55.2 (CH₃, C₁₇), 50.6 (C_q, C₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₇H₂₂N₃O₂⁺ (M+H⁺): 420.1707. Found: 420.1697.

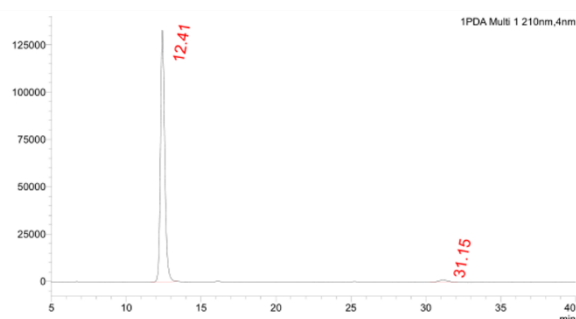
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-388

The racemic γ -lactams (\pm)-**388/388'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (7 h, 70 °C, dr = 66:34) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **379** (9.2 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 80:20) afforded 21.3 mg (100%) of (\pm)-**388/388'** as a 74:26 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**388** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 12.41 min for the major enantiomer, t_r = 31.15 min for the minor enantiomer)



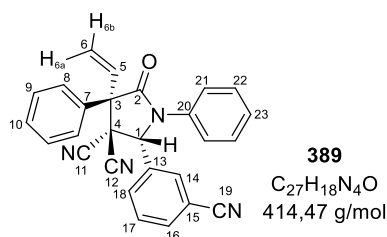
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	11.83	2786353	35.94
2	12.70	1080165	13.93
3	24.29	1071819	13.82
4	30.05	2815511	36.31
Total			100.00



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	12.41	2614958	97.98
2	31.15	53925	2.02
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-2-(3-Cyanophenyl)-5-oxo-1,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (389)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (4 h, 70 °C, dr = 77:23) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **380** (35.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μ mol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μ mol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 90:10) afforded 58.4 mg (70%) of **389** as a white solid.



Mp = 52 °C.

Optical rotation [α]_D²⁰ = + 52.7 (*c* 0.56, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 2233, 1814, 1742, 1596, 1492, 1393, 1353, 1297, 1205, 983, 941, 754, 736, 686.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (ddd, apparent dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H₁₆ or H₁₈), 7.58 (dd, apparent br t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁₄), 7.54 (ddd, apparent br dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz,

1H, H₁₆ or H₁₈), 7.51-7.44 (m, 4H, H_{ar}), 7.44-7.33 (m, 4H, H_{ar}), 7.28-7.22 (m, 3H, H₂₃ + H₂₁), 6.53 (dd, $J = 17.6, 11.1$ Hz, 1H, H₅), 5.80 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H_{6b}), 5.77 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, H_{6a}), 5.36 (s, 1H, H₁).

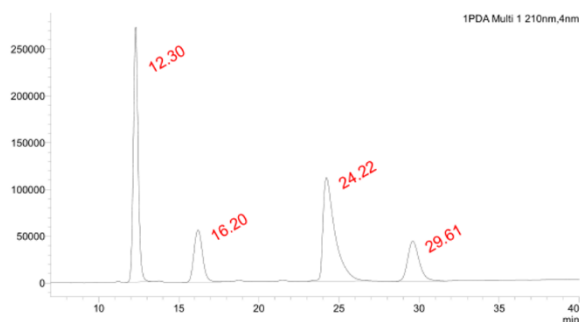
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.4 (C_q, C₂), 134.8 (C_q, C₂₀), 134.0 (CH, C₁₆), 133.1 (CH, C₅), 132.7 (CH, C₁₈), 132.2 (C_q, C₇), 131.9 (C_q, C₁₃), 131.9 (CH, C₁₄), 130.0 (CH, C₁₇), 129.9 (CH, C₁₀), 129.5 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₂₂), 128.6 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₂₂), 128.6 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₂₂), 127.3 (CH, C₂₃), 123.5 (CH x 2, C₂₁), 122.2 (CH₂, C₆), 117.5 (C_q, C₁₉), 113.4 (C_q, C₁₅), 111.4 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.3 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 64.6 (CH, C₁), 62.8 (C_q, C₃), 50.0 (C_q, C₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₇H₁₉N₄O⁺ (M+H⁺): 415.1553. Found: 415.1547.

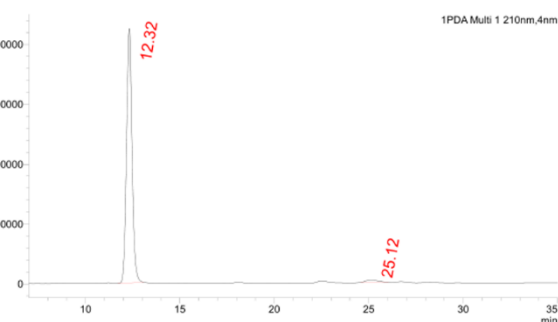
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**389**

The racemic γ -lactams (\pm)-**389/389'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (16 h, 50 °C, dr = 75:25) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **380** (9.0 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 80:20) afforded 17.3 mg (83%) of (\pm)-**389/389'** as a 74:26 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**389** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 90:10, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 12.32 min for the major enantiomer, t_r = 25.12 min for the minor enantiomer)



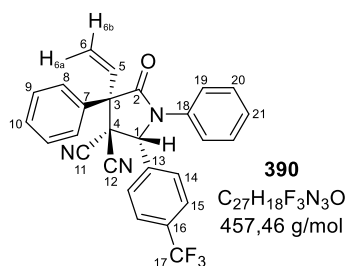
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	12.30	5582544	36.00
2	16.20	2086317	13.45
3	24.22	5715962	36.86
4	29.61	2123673	13.69
Total			100.00



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	12.32	8637698	97.95
2	25.12	180563	2.05
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-5-Oxo-1,4-diphenyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (390)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (4 h, 70 °C, dr = 85:15) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **381** (44.4 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 64.7 mg (71%) of **390** as a white solid.



Mp = 56 °C.

Optical rotation [α]²⁰_D = + 53.9 (c 0.77, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 1724, 1596, 1493, 1354, 1169, 1127, 1068, 1017, 908, 848, 752, 730, 696.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₅), 7.53-7.47 (m, 3H, H_{ar}), 7.47-7.41 (m, 4H, H_{ar}), 7.41-7.35 (m, 2H, H_{ar}), 7.31-7.23 (m, 3H, H₂₁ + H₁₉), 6.55 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.81 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{6b}), 5.77 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H_{6a}), 5.39 (s, 1H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.5 (C_q, C₂), 135.1 (C_q, C₁₈), 134.1 (C_q, C₁₃), 133.3 (CH, C₅), 132.4 (C_q, C₇), 132.4 (C_q, q, *J* = 33.0 Hz, C₁₆), 130.0 (CH, C₁₀), 129.4 (CH x 2, C₉ or C₁₄), 129.4 (CH x 2, C₉ or C₁₄), 129.0 (CH x 2, C₂₀), 128.7 (CH x 2, C₈), 127.2 (CH, C₂₁), 126.0 (CH x 2, q, *J* = 3.7 Hz, C₁₅), 123.5 (CH x 2, C₁₉), 123.4 (C_q, q, *J* = 272.7 Hz, C₁₇), 122.2 (CH₂, C₆), 111.5 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.4 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 65.0 (CH, C₁), 62.9 (C_q, C₃), 50.1 (C_q, C₄).

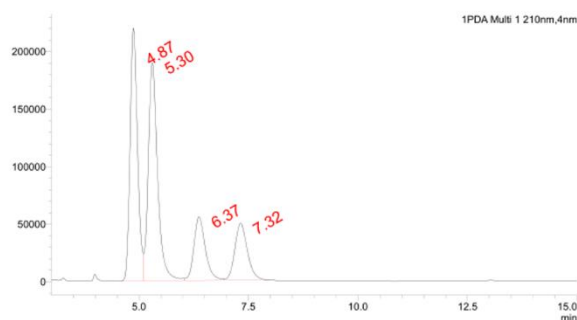
¹⁹F (94 MHz, CDCl₃) δ -63.0.

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₇H₁₉F₃N₃O⁺ (M+H⁺): 458.1475. Found: 458.1462.

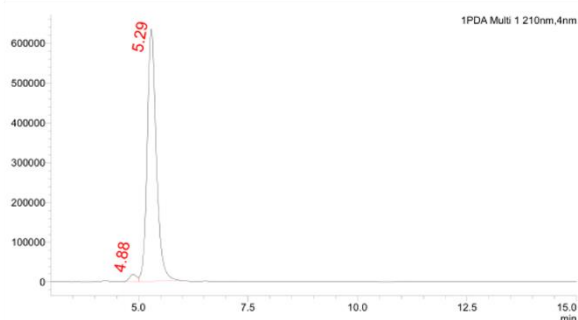
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-390

The racemic γ-lactams (±)-**390/390'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (5 h, 70 °C, dr = 68:32) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **381** (11.1 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μmol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 1.8 mg (8%) of (±)-**390/390'** as a 73:27ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**390** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IC-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μm, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, *t_r* = 4.88 min for the minor enantiomer, *t_r* = 5.29 min for the major enantiomer)



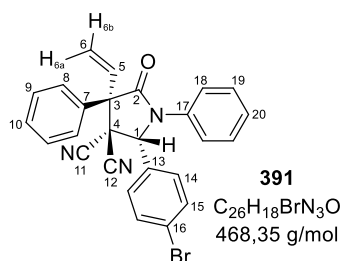
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	4.87	2608060	35.31
2	5.30	2786423	37.73
3	6.37	1003758	13.59
4	7.32	986925	13.36
Total			100.00



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	4.88	207252	2.21
2	5.29	9152102	97.79
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-2-(4-Bromophenyl)-5-oxo-1,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**391**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 88:12) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **382** (47.0 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 99:1 to 85:15) afforded 70.5 mg of **391** as a white solid and 16.2 mg of **391/391'** as a 13/87 mixture of diastereomers (overall yield = 92%).



Mp = 78 °C.

Optical rotation [α]_D²⁰ = + 73.8 (c 0.63, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 1722, 1594, 1491, 1448, 1354, 1298, 1238, 1075, 1010, 832, 753, 738, 694.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.40 (m, 5H, H₁₅ + H_{ar}), 7.39-7.33 (m, 2H, H_{ar}), 7.30-7.21 (m, 3H, H₁₉ + H_{ar}), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₁₄), 6.54 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.79 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{6b}), 5.76 (dd, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6a}), 5.30 (s, 1H, H₁).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) representative signals for the minor diastereomer δ 7.82-7.78 (m, 2H, H_{ar}), 6.66 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, H₅), 5.68 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H_{6b}), 5.50 (s, 1H, H₁), 5.45 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{6a}).

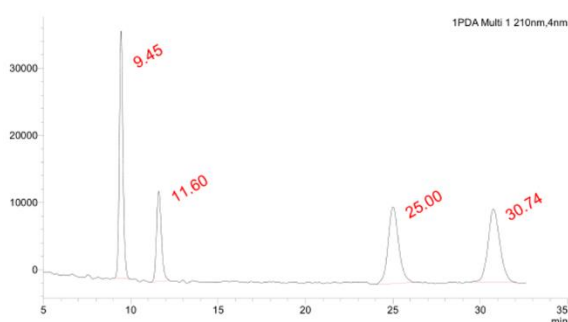
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.5 (C_q, C₂), 135.2 (C_q, C₁₇), 133.4 (CH, C₅), 132.6 (C_q, C₇), 132.2 (CH x 2, C₁₅), 130.0 (CH x 2, C₁₄), 129.9 (CH, C₁₀), 129.4 (CH x 2, C₉), 129.3 (CH x 2, C₁₉), 129.1 (C_q, C₁₃), 128.7 (CH x 2, C₈), 127.0 (CH, C₂₀), 124.8 (C_q, C₁₆), 123.5 (CH x 2, C₁₈), 122.1 (CH₂, C₆), 111.6 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.6 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 65.0 (CH, C₁), 62.8 (C_q, C₃), 50.2 (C_q, C₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₆H₁₉⁷⁹BrN₃O⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 468.0706. Found: 468.0719. calculated for C₁₇H₁₃⁸¹BrNO₃⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 470.0685. Found: 470.0650.

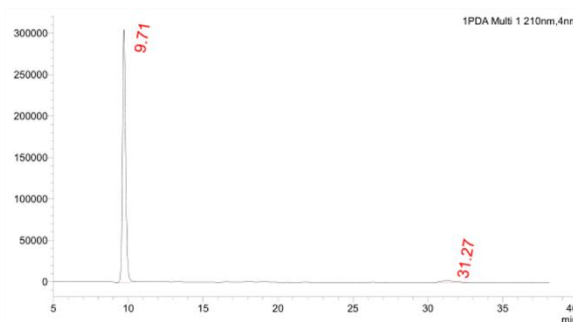
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**391**

The racemic γ -lactams (\pm)-**391/391'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (16 h, 50 °C, dr = 68:32) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **352** (11.6 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 80:20) afforded 18.4 mg (86%) of (\pm)-**391/391'** as a 69:31 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**391** (er = 97:3) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 9.71 min for the major enantiomer, t_r = 31.27 min for the minor enantiomer=



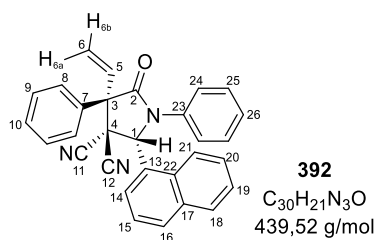
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.45	528551	29.63
2	11.60	260826	14.62
3	25.00	481527	26.99
4	30.74	513012	28.76
Total			100.00



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.71	4384782	97.36
2	31.27	118999	2.64
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-2-(Naphthalen-1-yl)-5-oxo-1,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**392**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 91:9) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **383** (40.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μ mol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μ mol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 85:15) afforded 75.9 mg of **392** as a white solid and 6.2 mg of **392'** as a waxy solid (overall yield = 93%)



Mp = 84 °C.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} = +51.9$ (*c* 0.42, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 3061, 1721, 1596, 1493, 1353, 1322, 1292, 1241, 941, 802, 779, 757, 736, 691.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.97-7.92 (m, 1H, H_{ar}), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.66-7.48 (m, 8H, H_{ar}), 7.46-7.38 (m, 3H, H₂₄ + H_{ar}), 7.34-7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.22-7.15 (m, 1H, H_{ar}), 6.55 (s, 1H, H₁), 6.53 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H, H₅), 5.78 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H_{6b}), 5.75 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H_{6b}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer* δ 6.85 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H, H₅), 6.63 (s, 1H, H₁), 5.79 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H_{6b}), 5.55 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{6a})

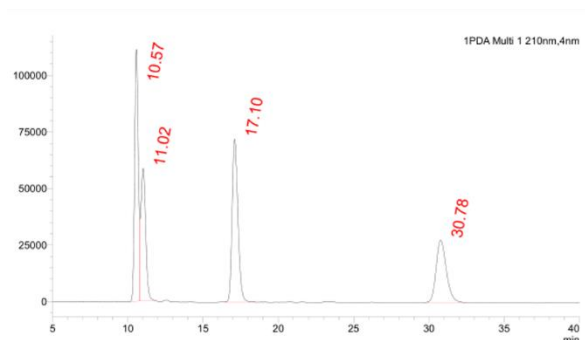
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.3 (C_q, C₂), 136.0 (C_q), 134.9 (C_q), 133.9 (CH, C₅), 133.8 (C_q), 131.1 (C_q), 130.9 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 128.7 (CH x 2), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 125.9 (C_q), 124.8 (CH), 122.9 (CH x 2, C₂₄), 122.6 (CH₂, C₆), 121.4 (CH), 112.9 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.7 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 62.8 (C_q, C₃), 61.5 (CH, C₁), 49.2 (C_q, C₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₀H₂₂N₃O⁺ (M+H⁺): 440.1757. Found: 440.1746.

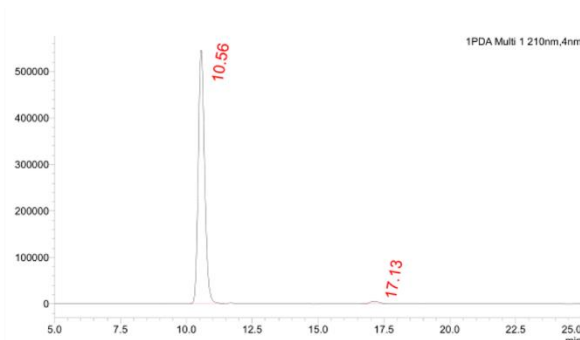
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-392

The racemic γ -lactams (\pm)-**392/392'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (1 h, 50 °C, dr = 61:39) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **383** (10.2 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 85:15) afforded 18.3 mg (83%) of (\pm)-**392/392'** as a 59:41 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**392** (er = 99:1) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK[®] IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, *t_r* = 10.56 min for the major enantiomer, *t_r* = 17.13 min for the minor enantiomer)



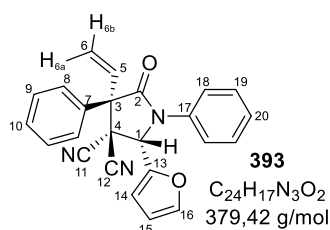
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.57	1923190	29.85
2	11.02	1278090	19.83
3	17.10	1935911	30.04
4	30.78	1306680	20.28
Total			100.00



Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.56	9182131	98.69
2	17.13	121712	1.31
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-2-(furan-2-yl)-5-oxo-1,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**393**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 86:14) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **384** (28.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 51.3 mg of **393** as a white solid and 10.0 mg of **393/393'** as a 56/44 mixture of diastereomers (overall yield = 81%).



Mp = 115 °C.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20}$ = + 8.2 (*c* 0.39, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 1736, 1595, 1495, 1348, 1285, 1240, 1163, 1011, 946, 822, 747, 734, 698, 691, 616.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.43 (m, 5H, H_{ar}), 7.45 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H₁₆) 7.43-7.37 (m, 2H, H_{ar}), 7.34-7.27 (m, 3H, H₁₀ or H₁₉ + H₁₈), 6.58 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H, H₅), 6.47 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₁₅), 6.36 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H₁₄), 5.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{6b}), 5.70 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_{6a}), 5.55 (s, 1H, H₁).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer* δ 7.82-7.77 (m, 2H, H_{ar}), 6.65 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H, H₅), 6.32 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H, H₁₄), 5.69 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H_{6b}), 5.61 (s, 1H, H₁), 5.50 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{6a}).

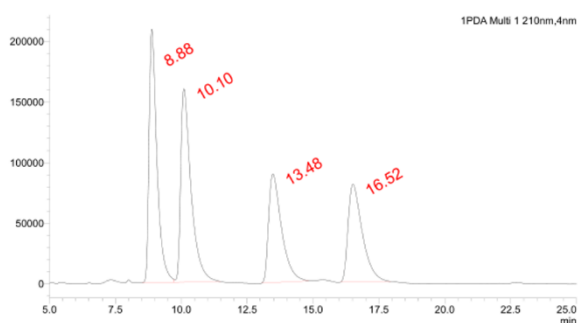
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (C_q, C₂), 144.7 (CH, C₁₆), 143.7 (C_q, C₁₃), 135.5 (C_q, C₁₇), 133.8 (C_q, C₇), 133.4 (CH, C₅), 129.7 (CH, C₁₀), 129.2 (CH x 2, C₉ or C₁₉), 129.2 (CH x 2, C₉ or C₁₉), 128.6 (CH x 2, C₈), 127.5 (CH, C₂₀), 124.0 (CH x 2, C₁₈), 122.4 (CH₂, C₆), 113.7 (CH, C₁₅), 112.1 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.4 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.2 (CH, C₁₄), 62.2 (C_q, C₃), 61.2 (CH, C₁), 48.5 (C_q, C₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₄H₁₈N₃O₂⁺ (M+H⁺): 380.1394. Found: 380.1384.

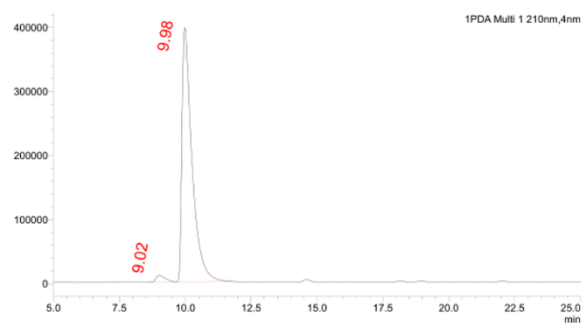
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**393**

The racemic γ -lactams (\pm)-**393/393'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (5 h, 70 °C, dr = 52:48) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **384** (7.2 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 1.1 mg (6%) of (\pm)-**393/393'** as a 59:41 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**393** (er = 97:3) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (Cosmosil® C3B column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 9.02 min for the minor enantiomer, t_r = 9.98 min for the major enantiomer



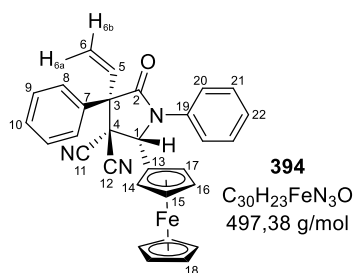
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	8.88	4356824	29.42
2	10.10	4366626	29.49
3	13.48	3057275	20.64
4	16.52	3028625	20.45
Total			100.00



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.02	268136	2.48
2	9.98	10529884	97.52
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-2-(Ferrocenyl)-5-oxo-1,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**394**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (1 h, 70 °C, dr = 89:11) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **385** (52.4 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μ mol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μ mol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 85:15) afforded 25.2 mg of **394** as a white solid and 38.8 mg of **394/394'** as a 79:21 mixture of diastereomers (overall yield = 64%).



Mp =164 °C.

Optical rotation $[\alpha]^{20}_D = -70.0$ (c 0.23, $CHCl_3$).

IR (neat, cm^{-1}) 1713, 1596, 1494, 1410, 1384, 1358, 1309, 1264, 1105, 932, 824, 761, 738, 726, 695, 666.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61-7.54 (m, 4H, $H_{20} + H_{ar}$), 7.53-7.48 (m, 2H, H_{ar}), 7.45-7.38 (m, 4H, H_{ar}), 6.21 (dd, $J = 17.0, 10.8$ Hz, 1H, H_5), 5.56 (s, 1H, H_1), 5.52 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H_{6b}), 5.51 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.50 (ddd, apparent dt, $J = 2.6, 1.3$ Hz, 1H, H_{15} or H_{16}), 4.34 (ddd, apparent td, $J = 2.5, 1.3$ Hz, 1H, H_{15} or H_{16}), 4.24 (ddd, apparent td, $J = 2.5, 1.2$ Hz, 1H, H_{14} or H_{17}), 4.14 (ddd, apparent dt, $J = 2.7, 1.4$ Hz, 1H, H_{14} or H_{17}), 3.72 (s, 5H, H_{18}).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *representative signals for the minor diastereomer* δ 7.78-7.75 (m, 2H, H_{ar}), 6.70 (dd, $J = 17.1, 10.6$ Hz, 1H, H_5), 5.70 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H_{6b}), 5.52 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H_{6a}), 5.21 (s, 1H, H_1), 4.42 (ddd, apparent dt, $J = 2.6, 1.3$ Hz, 1H, H_{15} or H_{16}), 4.19 (ddd, apparent td, $J = 2.5, 1.2$ Hz, 1H, H_{14} or H_{17}), 4.05 (ddd, apparent dt, $J = 2.7, 1.3$ Hz, 1H, H_{14} or H_{17}), 4.00 (s, 5H, H_{18}).

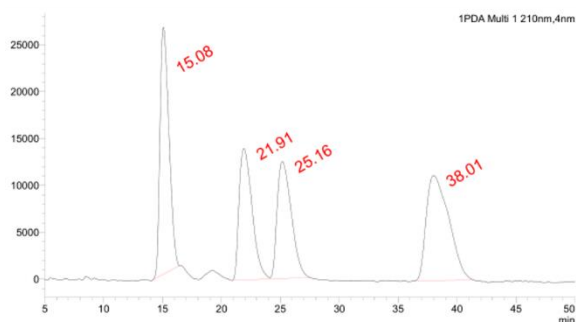
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 168.4 (C_q, C_2), 136.5 (C_q, C_7 or C_{19}), 136.2 (C_q, C_7 or C_{19}), 134.0 (CH, C_5), 129.4 (CH x 2, C_8 or C_9 or C_{21}), 129.2 (CH, C_{10} or C_{22}), 128.8 (CH x 2, C_8 or C_9 or C_{21}), 128.8 (CH x 2, C_8 or C_9 or C_{21}), 128.4 (CH, C_{10} or C_{22}), 126.2 (CH x 2, C_{20}), 122.6 (CH_2, C_6), 113.8 (C_q, C_{11} or C_{12}), 111.9 (C_q, C_{11} or C_{12}), 80.7 (C_q, C_{13}), 69.6 (CH, C_{15} or C_{16}), 69.4 (CH x 5, C_{18}), 69.1 (CH, C_{14} or C_{17}), 68.1 (CH, C_{14} or C_{17}), 67.4 (CH, C_{15} or C_{16}), 65.7 (CH, C_1), 61.6 (C_q, C_3), 50.9 (C_q, C_4).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for $C_{30}H_{24}FeN_3O^+$ ($M+H^+$): 497.1185. Found: 497.1200.

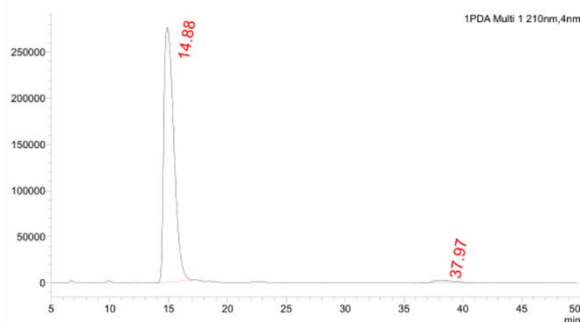
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-394

The racemic γ -lactams (\pm)-**394/394** were prepared according to general procedure **M** by reaction (16 h, 70 °C, dr > 96:4) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **385** (13.1 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and (rac)-**L34** (4.6 mg, 12.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 80:20) afforded 5.1 mg (20%) of (\pm)-**394** as a single diastereoisomer.

The enantiomeric ratio of (+)-**394** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 14.88 min for the major enantiomer, t_r = 37.97 min for the minor enantiomer).



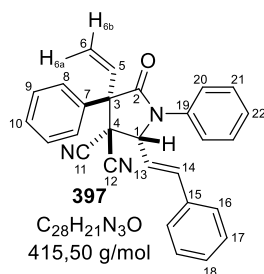
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	15.08	1395859	27.83
2	21.91	1077763	21.49
3	25.16	1048724	20.91
4	38.01	1493476	29.78
Total			100.00



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	14.88	16375975	97.89
2	37.97	353336	2.11
Total			100.00

(2*R**, 4*R**)-5-Oxo-1,4-diphenyl-2-((*E*-styryl)-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**397**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (1 h, 70 °C, dr = 71:29) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **395** (9.0 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μmol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5) afforded 8.4 mg of **397** as a white solid and 4.1 mg of **397/397'** as a 19:81 mixture of diastereomers (overall yield = 60%).



Mp > 210 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 1713, 1663, 1673, 1597, 1494, 1446, 1391, 1365, 1272, 1233, 1158, 1001, 936, 760, 738, 692.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.43 (m, 7H, H_{ar}), 7.39-7.29 (m, 8H, H_{ar}), 6.85 (dd, *J* = 15.8, 0.7 Hz, 1H, H₁₄), 6.58 (dd, *J* = 17.6, 11.0 Hz, 1H, H₅), 6.10 (dd, *J* = 15.8, 8.9 Hz, 1H, H₁₃), 5.80 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{6a}), 5.77 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H,

H_{6b}), 4.84 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 1H, H₁).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer* δ 6.97 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H₁₄), 6.61 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H, H₅), 6.06 (dd, *J* = 15.7, 9.0 Hz, 1H, H₁₃), 5.68 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H_{6a}), 5.51 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{6b}), 4.99 (dd, *J* = 9.1, 0.7 Hz, 1H, H₁).

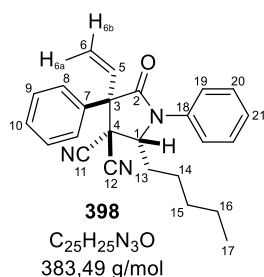
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.6 (C_q, C₂), 140.2 (CH, C₁₄), 135.1 (C_q, C₇ or C₁₅ or C₁₉), 134.3 (C_q, C₇ or C₁₅ or C₁₉), 133.6 (CH, C₅), 132.7 (C_q, C₇ or C₁₅ or C₁₉), 129.8 (CH, C₁₀ or C₁₈ or C₂₂), 129.5 (CH, C₁₀ or C₁₈ or C₂₂), 129.4 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₆ or C₁₇ or C₂₀ or C₂₁), 129.3 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₆ or C₁₇ or C₂₀ or C₂₁), 128.8 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₆ or C₁₇ or C₂₀ or C₂₁), 128.6 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₆ or C₁₇ or C₂₀ or C₂₁), 127.7 (CH, C₁₀ or C₁₈ or C₂₂), 127.2 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₆ or C₁₇ or C₂₀ or C₂₁), 124.9 (CH x 2, C₈ or C₉ or

C₁₆ or C₁₇ or C₂₀ or C₂₁), 121.5 (CH₂, C₆), 119.6 (CH, C₁₃), 111.9 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.8 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 65.1 (CH, C₁), 62.2 (C_q, C₃), 49.2 (C_q, C₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₈H₂₂N₃O⁺ (M+H⁺): 416.1757. Found: 416.1765.

(2*R**, 4*R**)-5-Oxo-2-pentyl-1,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**398**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 76:24) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **396** (6.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μmol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 11.3 mg (59%) of **398** as a white solid as a 76:24 mixture of diastereomers.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ **representative signals for the minor diastereomer* 7.75 (m, 2H, H_{ar})*, 7.55-7.50 (m, 2H, H_{ar}), 7.55-7.50 (m, 2H, H_{ar})*, 7.50-7.40 (m, 6H, H_{ar}), 7.50-7.40 (m, 4H, H_{ar})*, 7.32-7.28 (m, 2H, H_{ar}), 7.24-7.21 (m, 2H, H_{ar})*, 6.61 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H, H₅)*, 6.54 (dd, *J* = 17.8, 11.0 Hz, 1H, H₅), 5.78 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H_{6a}), 5.77 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{6b}), 5.66 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H_{6b})*, 5.50 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{6a})*, 4.30 (dd, *J* = 10.0, 4.5 Hz,

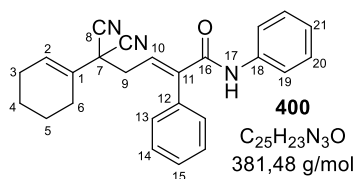
1H, H₁)*, 4.16 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H, H₁), 1.94-1.71 (m, 2H, H₁₃), 1.94-1.71 (m, 2H, H₁₃)*, 1.63-1.52 (m, 2H, H₁₄ ou H₁₅), 1.33-1.17 (m, 4H, H₁₆ + H₁₄ ou H₁₅), 1.33-1.17 (m, H₁₄ + H₁₅ + H₁₆)*, 0.90-0.76 (m, 3H, H₁₇), 0.90-0.76 (m, 3H, H₁₇)*

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ **representative signals for the minor diastereomer* 168.9 (C_q, C₂), 135.3 (C_q, C₇ or C₁₈)*, 135.2 (C_q, C₇ or C₁₈)*, 134.9 (C_q, C₁₈), 133.6 (CH, C₅), 132.8 (C_q, C₇), 131.8 (CH, C₅)*, 129.7 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₉ or C₂₀), 129.7 (CH, C₁₀ or C₂₁), 129.2 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₉ or C₂₀), 129.0 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₉ or C₂₀)*, 128.7 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₉ or C₂₀), 128.5 (CH, C₁₀ or C₂₁), 128.0 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₉ or C₂₀)*, 126.9 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₉ or C₂₀)*, 126.4 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₉ or C₂₀), 122.4 (CH₂, C₆)*, 121.5 (CH₂, C₆), 112.6 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.8 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 62.2 (C_q, C₃), 61.8 (CH, C₁), 61.3 (CH, C₁)*, 49.0 (C_q, C₄)*, 47.3 (C_q, C₄), 31.4 (CH₂, C₁₃), 31.4 (CH₂, C₁₃)*, 31.1 (CH₂, C₁₄ or C₁₅ or C₁₆), 24.9 (CH₂, C₁₄ or C₁₅), 24.6 (CH₂, C₁₄ or C₁₅)*, 22.1 (CH₂, C₁₄ or C₁₅ or C₁₆)*, 22.1 (CH₂, C₁₄ or C₁₅ or C₁₆), 13.7 (CH₃, C₁₇)*, 13.7 (CH₃, C₁₇).

(*E*)-5,5-Dicyano-5-(cyclohex-1-en-1-yl)-*N*,2-diphenylpent-2-enamide (**400**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (16 h, 70 °C, dr = 54:46) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **399** (7.30 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μmol, 20 mol%). Purification

by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 5.7 mg (30%) of **400** as a waxy solid.



IR (neat, cm⁻¹) 3341, 2926, 1693, 1661, 1596, 1519, 1494, 1436, 1392, 1272, 763, 742, 690.

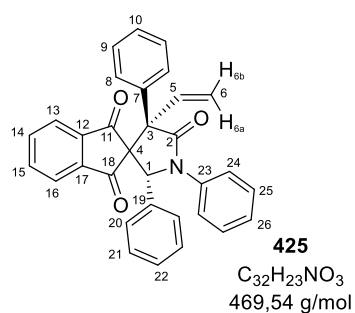
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.51 (m, 2H, H₁₉), 7.49-7.41 (m, 6H, H₁₃ + H₁₄ + H₁₅ + H₁₇), 7.37-7.32 (m, 2H, H₂₀), 7.17-7.7.13 (m, 1H, H₂₁), 6.28-6.26 (m, 1H, H₂), 6.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁₀), 3.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₉), 2.21-2.14 (m, 4H, H₄ + H₅), 1.76-1.70 (m, 2H, H₃ ou H₆), 1.63-1.58 (m, 2H, H₃ ou H₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (C_q, C₁₆), 143.6 (C_q, C₁), 137.1 (C_q, C₁₁ ou C₁₂ ou C₁₈), 136.1 (C_q, C₁₁ ou C₁₂ ou C₁₈), 130.0 (CH, C₂), 129.3 (CH, C₁₅), 129.1 (CH x 2, C₁₃ ou C₁₄), 129.1 (CH x 2, C₂₀), 127.6 (C_q, C₁₁ ou C₁₂ ou C₁₈), 127.6 (CH x 2, C₁₃ ou C₁₄), 126.3 (CH, C₁₀), 125.0 (CH, C₂₁), 120.1 (CH x 2, C₁₉), 114.6 (C_q x 2, C₈), 43.8 (C_q, C₇), 37.3 (CH₂, C₉), 25.3 (CH₂, C₄ ou C₅), 24.6 (CH₂, C₄ ou C₅), 22.2 (CH₂, C₃ ou C₆), 21.2 (CH₂, C₃ ou C₆).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₅H₂₄N₃O⁺ (M+H⁺): 382.1914. Found: 382.1905.

(2'*R*,4'*R*)-1',2',4'-triphenyl-4'-vinylspiro[indene-2,3'-pyrrolidine]-1,3,5'-trione (**425**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (3 h, 70 °C, dr = 88:12) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **424** (46.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 85:15) afforded 78.0 mg of **425** as a white solid and 9.2 mg of **425'** as a white solid (overall yield = 93%).



Mp = 208 °C.

Optical rotation [α]_D²⁰ = + 193.7 (*c* 0.82, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 3060, 1703, 1594, 1493, 1457, 1352, 1253, 1031, 911, 722, 698.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.77 (m, 1H, H₁₃ or H₁₆), 7.75-7.67 (m, 3H, H₁₃ or H₁₆ + H₁₄ + H₁₅), 7.52-7.47 (m, 2H, H₈ or H₉ or H₂₀ or H₂₁ or H₂₄ or H₂₅), 7.34-7.27 (m, 5H, H_{ar}), 7.20-7.12 (m, 3H, H_{ar}), 7.02-6.94 (m, 5H, H_{ar}), 6.49 (dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.62 (s, 1H, H₁), 5.29 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{6b}), 5.06 (d, *J* = 17.7 Hz, H_{6a}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.6 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 197.4 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 172.1 (C_q, C₂), 142.2 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 141.8 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 136.9 (C_q, C₇ or C₁₉ or C₂₃), 136.2 (CH, C₅), 136.0 (CH, C₁₄ or C₁₅), 135.8 (CH, C₁₄ or C₁₅), 135.6 (C_q), 133.0 (C_q), 129.3 (CH x 2), 128.7 (CH x 2), 128.4 (CH x 2), 128.1 (CH), 128.0 (CH x

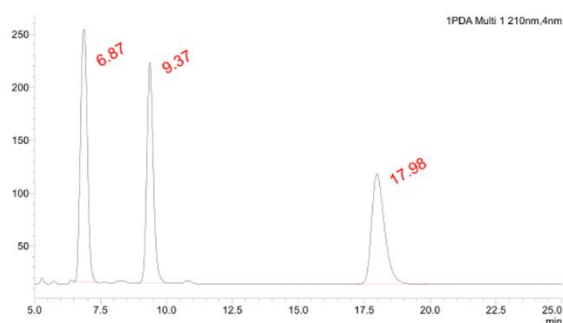
2), 128.0 (CH x 2), 127.8 (CH), 125.6 (CH), 123.4 (CH x 2), 123.1 (CH, C₁₃ or C₁₆), 122.9 (CH, C₁₃ or C₁₆), 119.3 (CH₂, C₆), 65.7 (C_q, C₃ or C₄), 65.1 (CH, C₁), 63.5 (C_q, C₃ or C₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₄NO₃⁺ (M+H⁺): 470.1751. Found: 470.1763.

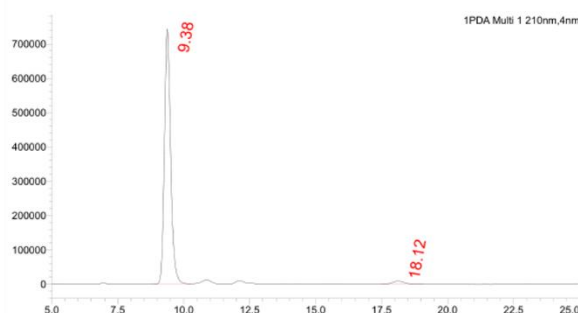
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**425**

The racemic γ -lactams (\pm)-**425/425'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (4 h, 70 °C, dr = 58:42) of **279** (14.0 mg, 0.050 mmol, 1 equiv.) and **424** (17.6 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 98:2 to 90:10) afforded 15.9 mg (68%) of (\pm)-**425/425'** as a 61:39 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**425** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80:20, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, *t*_r = 9.38 min for the major enantiomer, *t*_r = 18.12 min for the minor enantiomer).

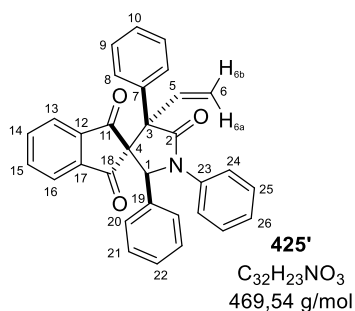


Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6.87	4324104	37.82
2	9.37	3540396	30.97
3	17.98	3567375	31.21
Total			100.00



Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.38	12239097	97.75
2	18.12	281508	2.25
Total			100.00

(2'S*,4'R*)-1',2',4'-triphenyl-4'-vinylspiro[indene-2,3'-pyrrolidine]-1,3,5'-trione (**425'**)



Mp = 90 °C.

Optical rotation [α]_D²⁰ = -195.8 (c 0.40, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 3675, 2987, 1715, 1695, 1590, 1494, 1366, 1264, 1066, 935, 750, 698.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (ddd, apparent dt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, H₁₃ or H₁₆), 7.65 (dd, apparent td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H₁₄ or H₁₅), 7.48 (dd, apparent td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H₁₄ or H₁₅), 7.43 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 2H, H₈ or H₉ or H₂₀ or H₂₁ or H₂₄ or H₂₅), 7.39-7.36 (m, 2H, H₈ or H₉ or H₂₀ or H₂₁ or H₂₄ or H₂₅), 7.32-7.24 (m, 3H, H₁₃ or H₁₆ + H₈ or H₉ or

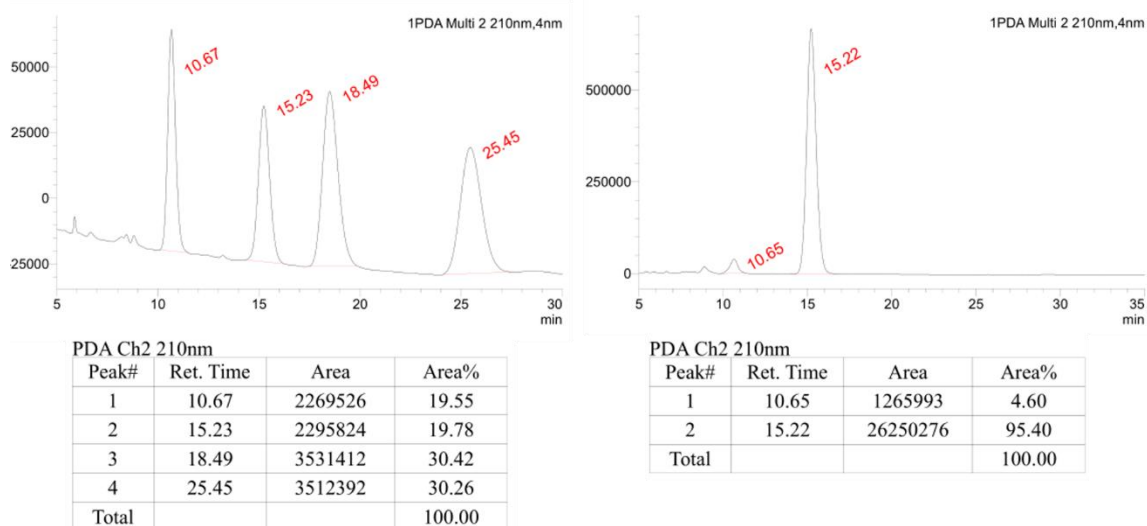
H₂₀ or H₂₁ or H₂₄ or H₂₅), 7.13-6.98 (m, 6H, H_{ar}), 6.97-6.90 (m, 4H, H₅ + H_{ar}), 5.95 (s, 1H, H₁), 5.47 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{6b}), 5.22 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{6a}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 198.2 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 196.8 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 170.7 (C_q, C₂), 142.4 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 142.2 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 137.3 (C_q), 136.8 (C_q), 135.8 (CH, C₁₄ or C₁₅), 135.4 (CH, C₁₄ or C₁₅), 134.0 (CH, C₅), 132.9 (C_q), 128.8 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 128.4 (CH x 2), 128.1 (CH x 3), 127.8 (CH x 2), 127.1 (CH, C₂₂), 125.4 (CH), 123.5 (CH x 2), 122.7 (CH, C₁₃ or C₁₆), 122.6 (CH, C₁₃ or C₁₆), 119.4 (CH₂, C₆), 67.1 (C_q, C₃ or C₄), 64.3 (CH, C₁), 62.9 (C_q, C₃ or C₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₄NO₃⁺ (M+H⁺): 470.1751. Found: 470.1746.

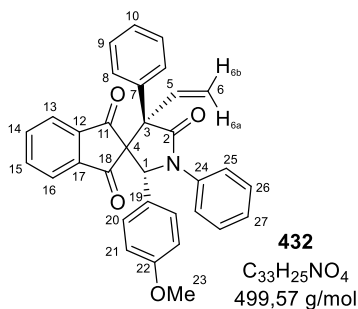
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**425'**

The enantiomeric ratio of (+)-**425'** (er = 95:5) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IC-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μm, *n*-heptane/*i*-PrOH = 80/20, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, *t_r* = 10.65 min for the minor enantiomer, *t_r* = 15.22 min for the major enantiomer).



(2'*R*,4'*R*)-2'-(4-methoxyphenyl)-1',4'-diphenyl-4'-vinylspiro[indene-2,3'-pyrrolidine]-1,3,5'-trione (**432**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (90 min, 70 °C, dr = 91:9) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **426** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 85:15) afforded 65.4 mg (65%) of **432** as a white solid.



Mp = 82 °C.

Optical rotation $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +231.7$ (*c* 0.48, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 3061, 1703, 1594, 1512, 1493, 1362, 1248, 1177, 1030, 909, 852, 829, 776, 732, 691.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.77 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.49-7.34 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 5H), 7.19-7.07 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₂₀), 6.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₂₁), 6.46 (d, *J* = 17.7, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.57 (s, 1H, H₁), 5.28 (dd, *J* = 11.1, 0.5 Hz, 1H, H_{6b}), 5.03 (dd, *J* = 17.7, 0.5 Hz, 1H, H_{6a}), 3.57 (s, 3H, H₂₃).

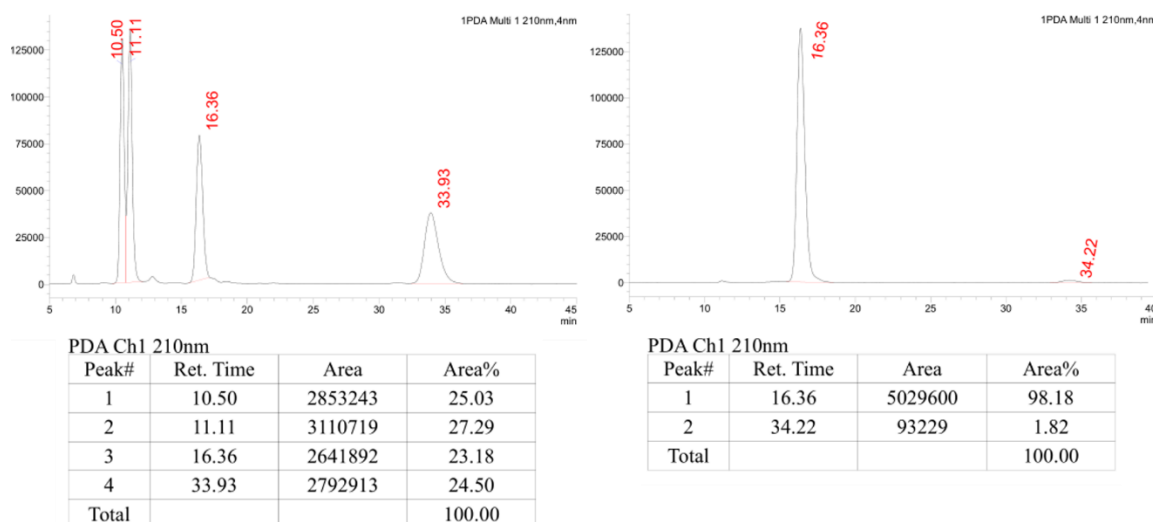
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.8 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 197.6 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 172.1 (C_q, C₂), 159.0 (C_q, C₂₂), 142.3 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 141.9 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 136.9 (C_q, C₁₉), 136.2 (CH, C₅), 136.0 (CH, C₁₄ or C₁₅), 135.8 (CH, C₁₄ or C₁₅), 135.5 (C_q, C₂₄), 129.7 (CH x 2, C₂₀), 129.2 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 128.0 (CH x 2), 127.8 (CH, C₁₀ or C₂₇), 125.5 (CH, C₁₀ or C₂₇), 124.5 (C_q, C₁₉), 123.5 (CH x 2), 123.1 (CH, C₁₃ or C₁₆), 123.0 (CH, C₁₃ or C₁₆), 119.3 (CH₂, C₆), 113.4 (CH x 2, C₂₁), 65.9 (C_q, C₃ or C₄), 64.7 (CH, C₁), 63.5 (C_q, C₃ or C₄), 54.9 (CH₃, C₂₃).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₃H₂₆NO₄⁺ (M+H⁺): 500.1856. Found: 500.1845.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-432

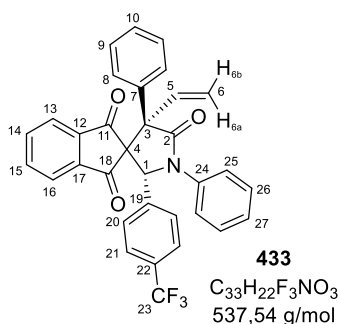
The racemic γ -lactams (\pm)-**432/432'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (1 h 30, 70 °C, dr = 50:50) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **426** (13.2 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 70:30) afforded 18.3 mg (73%) of (\pm)-**432/432'** as a 52:48 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**432** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 85:15, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, *t_r* = 16.36 min for the major enantiomer, *t_r* = 34.22 min for the minor enantiomer).



(2'*R*,4'*R*)-1',4'-diphenyl-2'-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4'-vinylspiro[indene-2,3'-pyrrolidine]-1,3,5'-trione (433)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 90:10) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **427** (60.4 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 67.4 mg of **433** as a white solid and 26.5 mg of **433/433'** as a 59:41 mixture of diastereomers (overall yield = 88%).



Mp = 94 °C.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} = +189.6$ (c 0.46, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 1703, 1594, 1494, 1362, 1323, 1257, 1165, 1122, 1110, 1067, 1017, 854, 747, 692.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.79 (m, 1H, H₁₃ or H₁₆), 7.78-7.73 (m, 3H, H₁₄ + H₁₅ + H₁₃ or H₁₆), 7.50-7.46 (m, 2H, H₂₅), 7.37-7.32 (m, 2H, H_{ar}), 7.30-7.27 (m, 5H, H₂₁ + H_{ar}), 7.19-7.15 (m, 1H, H₁₀ or H₂₇), 7.15-7.10 (m, 4H, H_{ar}), 6.42 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.69 (s, 1H, H₁), 5.32 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{6b}), 5.15 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6a}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) representative signals for the minor diastereomer δ 6.88 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H, H₅), 6.03 (s, 1H, H₁), 5.49 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{6b}), 5.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{6a})

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.3 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 197.0 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 171.9 (C_q, C₂), 142.2 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 141.7 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 137.6 (C_q, C₁₉), 136.7 (C_q, C₇ or C₂₄), 136.3 (CH, C₁₄ or C₁₅), 136.1 (CH, C₁₄ or C₁₅), 135.5 (CH, C₅), 135.5 (C_q, C₇ or C₂₄), 130.2 (C_q, q, C-F, ²*J*_{C-F} = 32.6 Hz, C₂₂), 129.2 (CH x 2), 129.0 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 128.1 (CH x 2), 127.9 (CH, C₁₀ or C₂₇), 125.9 (CH, C₁₀ or C₂₇), 125.0 (CH x 2, q, C-F,

$^3J_{C-F} = 3.7$ Hz, C_{21}), 123.6 (C_q , q , C-F, $^1J_{C-F} = 272.4$ Hz, C_{23}), 123.3 (CH x 2, C_{25}), 123.2 (CH, C_{13} or C_{16}), 123.1 (CH, C_{13} or C_{16}), 120.1 (CH_2 , C_6), 65.9 (C_q , C_3 or C_4), 64.2 (CH, C_1), 63.6 (C_q , C_3 or C_4).

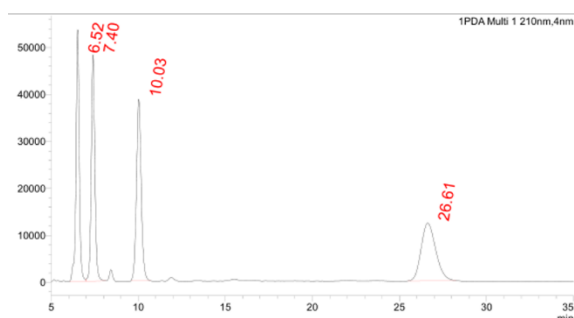
^{19}F (94 MHz, $CDCl_3$) δ -62.8.

HRMS m/z (ESI $^+$) calculated for $C_{33}H_{23}F_3NO_3^+$ (M+H $^+$): 538.1625. Found: 538.1612.

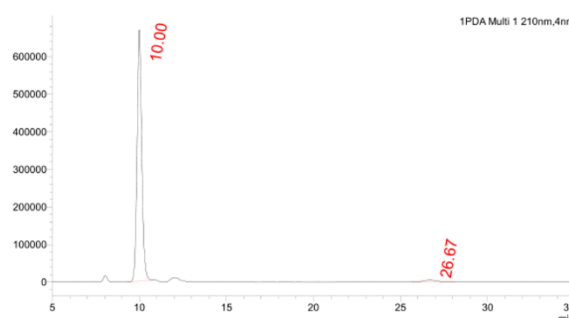
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**433**

The racemic γ -lactams (\pm)-**433/433'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (6 h, 70 °C, dr = 53:47) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **427** (15.1 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh_3 (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 80:20) afforded 27.0 mg (100%) of (\pm)-**433/433'** as a 52:48 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**433** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK $^{\text{®}}$ IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, n -heptane/ i -PrOH = 80:20, rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 10.00 min for the major enantiomer, t_r = 26.67 min for the minor enantiomer).



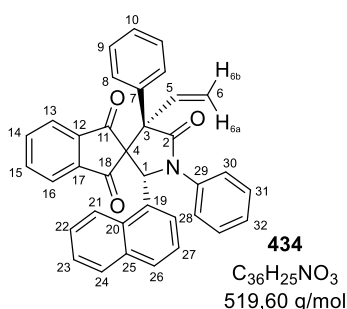
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6.52	701210	24.72
2	7.40	688792	24.28
3	10.03	730868	25.76
4	26.61	716045	25.24
Total			100.00



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	10.00	12441968	97.57
2	26.67	309323	2.43
Total			100.00

(2'R,4'R)-2'-(naphthalen-1-yl)-1',4'-diphenyl-4'-vinylspiro[indene-2,3'-pyrrolidine]-1,3,5'-trione (434)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (5 h, 70 °C, dr = 87:13) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **428** (56.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 85:15) afforded 44.9 mg of **434** as a white solid and 24.5 mg of **434/434'** as a 58:42 mixture of diastereomers (overall yield = 67%)



Mp = 215 °C.

Optical rotation [α]_D²⁰ = + 89.3 (c 0.24, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 3059, 1705, 1693, 1593, 1492, 1406, 1354, 1256, 1215, 1130, 937, 780, 758, 730, 701, 692.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₂₁ or H₂₄ or H₂₆ or H₂₈), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H₂₁ or H₂₄ or H₂₆ or H₂₈), 7.66-7.52 (m, 7H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.31-7.29-7.24 (m, 3H), 7.15-7.04 (m, 7H), 6.86 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H, H₅), 6.40 (s, 1H, H₁), 5.37 (dd, *J* = 10.8, 0.7 Hz, 1H, H_{6b}), 5.22 (dd, 17.4, 0.7 Hz, 1H, H_{6a}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) representative signals for the minor diastereomer δ 6.89 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.8 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 195.3 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 171.8 (C_q, C₂), 142.8 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 141.1 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 137.8 (C_q), 136.7 (C_q), 136.6 (CH, C₅), 135.8 (CH, C₁₄ or C₁₅), 135.6 (CH, C₁₄ or C₁₅), 133.4 (C_q), 131.2 (C_q), 130.3 (C_q), 130.1 (CH x 2), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH x 2), 127.5 (CH x 2), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 125.7 (CH), 125.5 (CH), 125.0 (CH), 123.1 (CH x 2), 122.9 (CH, C₁₃ or C₁₆), 122.7 (CH, C₁₃ or C₁₆), 121.5 (CH), 120.0 (CH₂, C₆), 64.2 (C_q, C₃ or C₄), 63.7 (C_q, C₃ or C₄), 61.1 (CH, C₁).

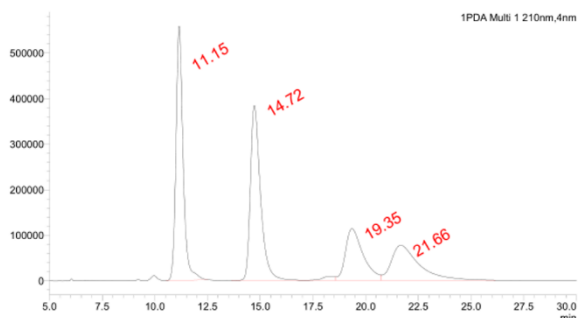
HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₆H₂₆NO₃⁺ (M+H⁺): 520.1907. Found: 520.1892.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-434

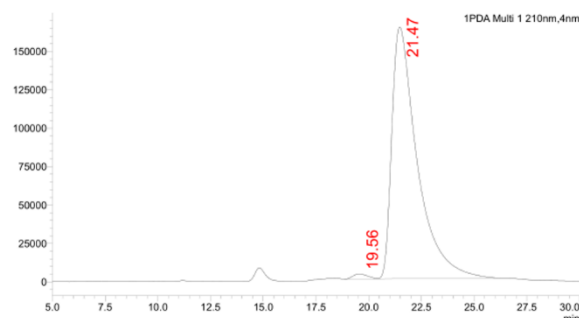
The racemic γ -lactams (\pm)-**434/434'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (6 h, 70 °C, dr = 61:39) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **428** (14.2 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μmol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 85:15) afforded 21.7 mg (83%) of (\pm)-**434/434'** as a 64:36 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**434** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (Cosmosil® C3B column, 250 x 4.6 mm, particle

size = 3 μm , *n*-heptane/*i*-PrOH = 90:10, flow rate = 1.0 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 19.56 min for the minor enantiomer, t_r = 21.47 min for the major enantiomer).



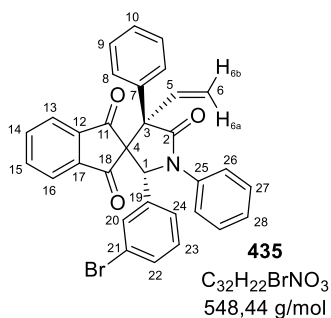
PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	11.15	13091833	32.80
2	14.72	13161727	32.98
3	19.35	6645177	16.65
4	21.66	7015342	17.58
Total			100.00



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	19.56	162333	1.17
2	21.47	13708652	98.83
Total			100.00

(2'*R*,4'*R*)-2'-(3-bromophenyl)-1',4'-diphenyl-4'-vinylspiro[indene-2,3'-pyrrolidine]-1,3,5'-trione (**435**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (3 h, 70 °C, dr = 87:13) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **429** (62.6 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol , 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol , 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 85:15) afforded 73.6 mg of **435** as a white solid and 18.7 mg of **435/435'** as a 27:73 mixture of diastereomers (overall yield = 84%).



Mp = 91 °C.

Optical rotation [α]_D²⁰ = + 177.3 (*c* 0.82, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 1703, 1593, 1493, 1351, 1324, 1253, 1163, 1127, 1069, 1031, 910, 771, 740, 728, 691.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.70 (m, 4H, H₁₃ + H₁₄ + H₁₅ + H₁₆), 7.49-7.45 (m, 2H, H₂₆), 7.35-7.30 (m, 2H, H_{ar}), 7.27-7.22 (m, 3H, H_{ar}), 7.18-7.11 (m, 5H, H_{ar}), 6.94-6.87 (m, 2H, H_{ar}), 6.46 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.54 (s, 1H, H₁), 5.31 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{6b}), 5.12 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6a}).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) representative signals for the minor diastereomer δ 5.89 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.4 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 196.9 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 171.9 (C_q, C₂), 142.2 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 141.7 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 136.7 (C_q), 136.2 (CH, C₁₄ or C₁₅), 136.0 (CH, C₁₄ or C₁₅), 135.8 (C_q), 135.8 (CH,

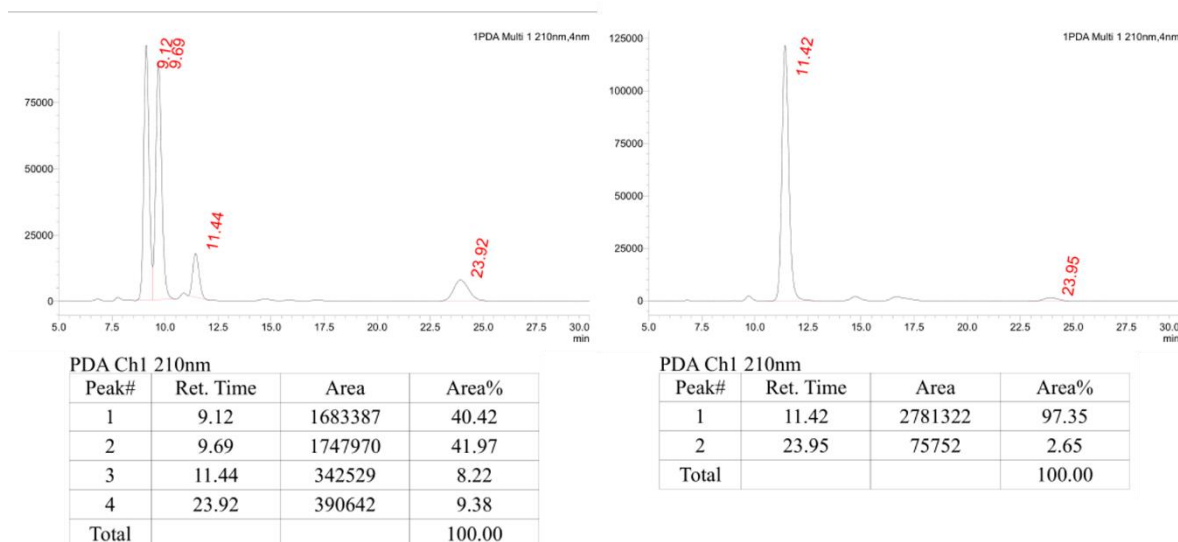
C₅), 135.5 (C_q), 131.3 (CH x 2), 129.6 (CH), 129.2 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 128.0 (CH x 2), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 125.9 (CH), 123.4 (CH x 2, C₂₆), 123.2 (CH, C₁₃ or C₁₆), 123.0 (CH, C₁₃ or C₁₆), 122.1 (C_q, C₂₁), 119.8 (CH₂, C₆), 65.7 (C_q, C₃ or C₄), 64.3 (CH, C₁), 63.4 (C_q, C₃ or C₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₃⁷⁹BrNO₃⁺ (M[⁷⁹Br]+H⁺): 548.0856. Found: 548.0840. calculated for C₃₂H₂₃⁸¹BrNO₃⁺ (M[⁸¹Br]+H⁺): 550.0835. Found: 550.0821.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**435**

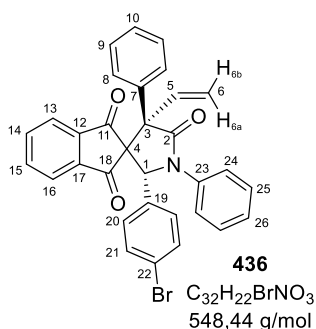
The racemic γ -lactams (\pm)-**435/435'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 53:47) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **429** (15.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 85:15) afforded 13.2 mg (48%) of (\pm)-**435/435'** as a 80:20 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**435** (er = 97:3) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 85:15, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, *t*_r = 11.42 min for the major enantiomer, *t*_r = 23.95 min for the minor enantiomer).



(2'*R*,4'*R*)-2'-(4-bromophenyl)-1',4'-diphenyl-4'-vinylspiro[indene-2,3'-pyrrolidine]-1,3,5'-trione (**436**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 89:11) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **430** (62.6 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μ mol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μ mol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 101 mg (92%) of **436** as a white solid.



Mp = 98 °C.

Optical rotation $[\alpha]^{20}_D = +220.8$ (c 0.50, $CHCl_3$).

IR (neat, cm^{-1}) 1703, 1592, 1491, 1359, 1254, 1073, 1010, 932, 821, 740, 692.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.70 (m, 4H, $H_{13} + H_{14} + H_{15} + H_{16}$), 7.46 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 2H, H_{24}), 7.37-7.25 (m, 5H, H_{ar}), 7.25-7.11 (m, 5H, $H_{21} + H_{ar}$), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{20}), 6.42 (dd, $J = 17.6, 11.1$ Hz, 1H, H_5), 5.59 (s, 1H, H_1), 5.30 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H_{6b}), 5.10 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, H_{6a}).

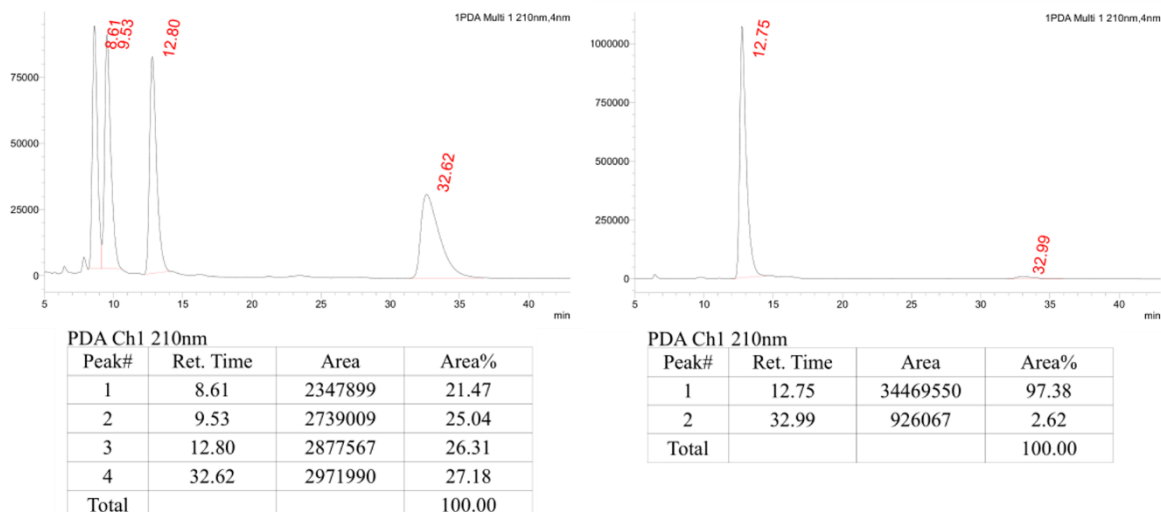
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 197.3 (C_q , C_{11} or C_{18}), 197.2 (C_q , C_{11} or C_{18}), 171.9 (C_q , C_2), 142.2 (C_q , C_{12} or C_{17}), 141.7 (C_q , C_{12} or C_{17}), 136.7 (C_q), 136.2 (CH, C_{14} or C_{15}), 136.1 (CH, C_{14} or C_{15}), 135.7 (CH, C_5), 135.4 (C_q), 132.3 (C_q), 131.3 (CH x 2), 130.1 (CH x 2, C_{20}), 129.1 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 128.1 (CH x 2), 127.9 (CH, C_{10} or C_{26}), 125.8 (CH, C_{10} or C_{26}), 123.4 (CH x 2, C_{24}), 123.2 (CH, C_{13} or C_{16}), 123.1 (CH, C_{13} or C_{16}), 122.3 (C_q , C_{19}), 119.9 (CH₂, C_6), 65.8 (C_q , C_3 or C_4), 64.2 (CH, C_1), 63.5 (C_q , C_3 or C_4).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for $C_{32}H_{23}^{79}BrNO_3^+$ ($M[^{79}Br]+H^+$): 548.0856. Found: 548.0873.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**436**

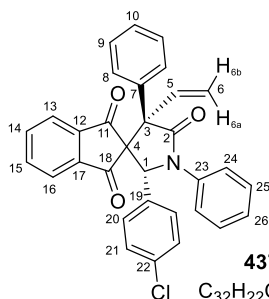
The racemic γ -lactams (\pm)-**436/436'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (30 min, 70 °C, dr = 53:47) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **430** (15.7 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd_2dba_3 (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh_3 (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 80:20) afforded 26.8 mg (98%) of (\pm)-**436/436'** as a 53:47 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**436** (er = 97:3) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 85:15, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 12.75 min for the major enantiomer, t_r = 32.99 min for the minor enantiomer).



(2'*R*,4'*R*)-2'-(4-chlorophenyl)-1',4'-diphenyl-4'-vinylspiro[indene-2,3'-pyrrolidine]-1,3,5'-trione (**437**)

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr = 90:10) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **431** (53.7 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μmol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μmol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10) afforded 39.0 mg (39%) of **437** as a white solid.



437
 C₃₂H₂₂ClNO₃
 503.98 g/mol

Mp = 100 °C.

Optical rotation [α]_D²⁰ = + 175.1 (*c* 0.39, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 2971, 1702, 1593, 1491, 1360, 1254, 1074, 1044, 1010, 849, 822, 740, 730, 692.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.74 (m, 4H, H₁₃ + H₁₄ + H₁₅ + H₁₆), 7.45 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 2H, H₂₄), 7.35-7.27 (m, 5H, H_{ar}), 7.19-7.12 (m, 3H, H_{ar}),

6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₂₀ or H₂₁), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₂₀ or H₂₁), 6.42 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.60 (s, 1H, H₁), 5.30 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{6a}), 5.09 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6b}).

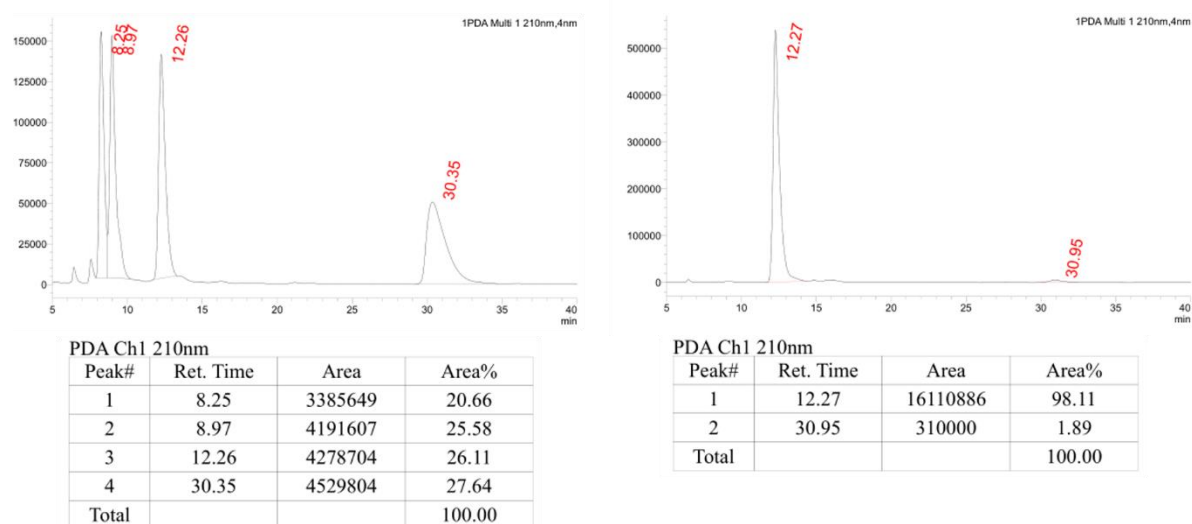
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.4 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 197.3 (C_q, C₁₁ or C₁₈), 171.9 (C_q, C₂), 142.2 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 141.8 (C_q, C₁₂ or C₁₇), 136.7 (C_q), 136.2 (CH, C₁₄ or C₁₅), 136.0 (CH, C₁₄ or C₁₅), 135.8 (CH, C₅), 135.5 (C_q), 134.0 (C_q), 131.8 (C_q), 129.9 (CH x 2, C₂₀ or C₂₁), 129.2 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 128.4 (CH x 2), 128.1 (CH x 2, C₂₀ or C₂₁), 127.9 (CH, C₁₀ or C₂₆), 125.8 (CH, C₁₀ or C₂₆), 123.4 (CH x 2, C₂₄), 123.2 (CH, C₁₃ or C₁₆), 123.1 (CH, C₁₀ or C₂₆), 119.8 (CH₂, C₆), 65.9 (C_q, C₃ or C₄), 64.3 (CH, C₁), 63.6 (C_q, C₃ or C₄).

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₃₂H₂₃³⁵ClNO₃⁺ (M[³⁵Cl]+H⁺): 504.1361. Found: 504.1367. calculated for C₃₂H₂₃³⁷ClNO₃⁺ (M[³⁷Cl]+H⁺): 506.1331. Found: 506.1345.

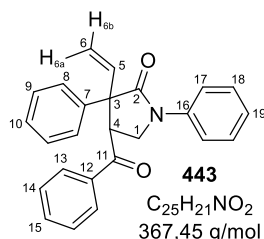
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-437

The racemic γ -lactams (\pm)-**437/437'** were prepared according to general procedure **M** by reaction (30 min, 70 °C, dr = 53:47) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **431** (13.4 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 90:10 to 80:20) afforded 24.0 mg (95%) of (\pm)-**437/437'** as a 55:45 ratio.

The enantiomeric ratio of (+)-**437** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 85:15, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 12.27 min for the major enantiomer, t_r = 30.95 min for the minor enantiomer).

**4-Benzoyl-1,3-diphenyl-3-vinylpyrrolidin-2-one (443)**

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (1 h, 70 °C, dr > 96:4) of **279** (83.8 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) and **442** (26.4 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in *o*-xylene (2 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (9.2 mg, 10.0 μ mol, 5 mol%) and phosphoramidite **L74** (25.9 mg, 48.0 μ mol, 24 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 85:15) afforded 38.6 mg (52%) of **443** as a white solid.



Mp = 118 °C.

IR (neat, cm⁻¹) 1692, 1673, 1595, 1494, 1482, 1446, 1391, 1272, 1233, 1157, 1003, 936, 759, 739, 691.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (m, 2H, H_{ar}), 7.55-7.50 (m, 2H, H_{ar}), 7.50-7.44 (m, 1H, H_{ar}), 7.44-7.39 (m, 2H, H_{ar}), 7.35-7.17 (m, 8H, H_{ar}), 6.02 (dd,

$J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H, H₅), 5.38 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H_{6b}), 5.26 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, H_{6a}), 4.61 (dd, $J = 7.9, 7.1$ Hz, 1H, H₄), 4.41 (dd, syst. ABX, $J = 9.8, 7.9$ Hz, 1H, H₁), 3.90 (dd, syst. ABX, $J = 9.9, 7.1$ Hz, 1H, H_{1'}).

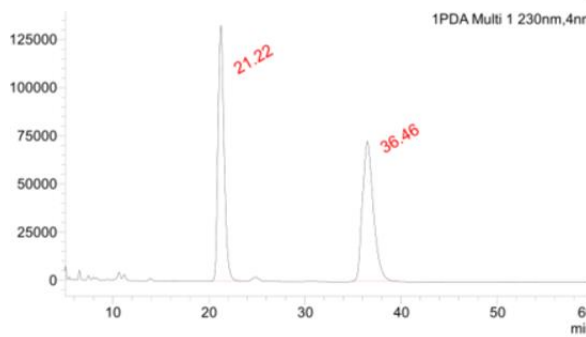
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.5 (C_q, C₁₁), 172.2 (C_q, C₂), 141.1 (C_q, C₇ or C₁₂ or C₁₆), 139.1 (C_q), 136.7 (C_q), 133.4 (CH, C₅), 133.2 (CH), 128.9 (CH x 2), 128.7 (CH x 2), 128.5 (CH x 2), 128.4 (CH x 2), 127.9 (CH x 2), 127.5 (CH), 125.0 (CH), 120.2 (CH x 2), 120.0 (CH₂, C₆), 60.9 (C_q, C₃), 52.8 (C_q, C₄), 47.3 (CH₂, C₁).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₅H₂₂NO₂⁺ (M+H⁺): 368.1645. Found: 368.1648.

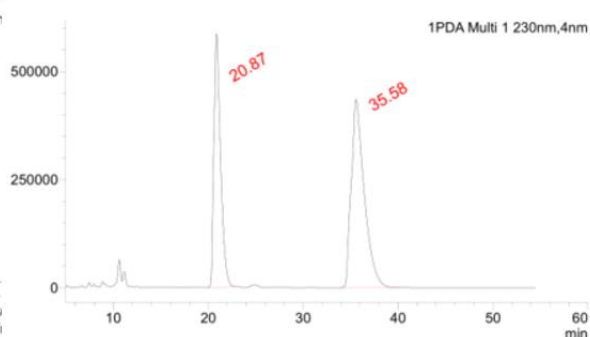
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**443**

The racemic γ -lactams (\pm)-**443** were prepared according to general procedure **M** by reaction (2 h, 70 °C, dr > 96:4) of **279** (20.9 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) and **442** (6.6 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) in DCE (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μ mol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μ mol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 85:15) afforded 11.1 mg (60%) of (\pm)-**443**.

The enantiomeric ratio of (+)-**443** (er = 59:41) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 90:10, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 20.87 min for the minor enantiomer, t_r = 35.58 min for the major enantiomer).



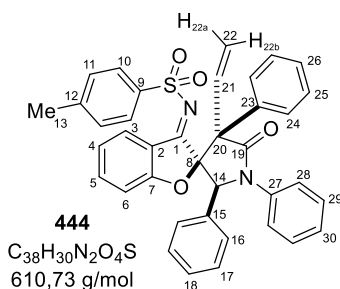
PDA Ch1 230nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	21.22	5766401	49.87
2	36.46	5795640	50.13
Total			100.00



PDA Ch1 230nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	20.87	28631647	40.78
2	35.58	41580099	59.22
Total			100.00

4-Methyl-*N*-((2*S,2'*S**,4'*R**,*E*)-5'-oxo-1',2',4'-triphenyl-4'-vinyl-3*H*-spiro[benzofuran-2,3'-pyrrolidin]-3-ylidene)benzenesulfonamide (**444**)**

This compound was prepared according to general procedure **M** by reaction (16 h, 70 °C, dr > 96:4) of **279** (14.0 mg, 0.050 mmol, 1 equiv.) and **5** (28.2 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (0.5 mL) in the presence of Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.50 μmol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 10.0 μmol, 20 mol%). Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂ = 40:60 to 0:100) afforded 22.7 mg (74%) of **444** as a white solid.



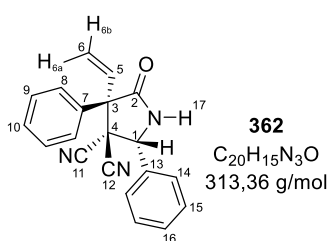
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (ddd, apparent ddt, *J* = 8.2, 1.0, 0.5 Hz, 1H, H₃), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₁), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₀), 7.42-7.37 (m, 4H, H_{ar}), 7.28-7.24 (m, 3H, H_{ar}), 7.18 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H, H₅), 7.14-7.00 (m, 9H, H_{ar}), 6.87-6.83 (m, 1H, H₄), 6.80 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H, H₂₁), 6.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₆), 5.77 (s, 1H, H₁₄), 5.34 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_{22a}), 5.22 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{22b}), 2.54 (s, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.6 (C_q, C₁ or C₇ or C₁₉), 170.6 (C_q, C₁ or C₇ or C₁₉), 169.1 (C_q, C₁ or C₇ or C₁₉), 143.9 (C_q), 138.8 (CH, C₅), 138.7 (C_q), 136.9 (C_q), 134.4 (C_q), 132.2 (CH, C₂₁), 130.8 (C_q), 129.9 (CH, C₃), 129.7 (CH x 2, C₁₀), 128.8 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 128.5 (CH x 2), 128.4 (CH), 128.0 (CH x 2), 127.5 (CH x 2), 127.4 (CH), 127.0 (CH x 2, C₁₁), 125.6 (CH), 123.5 (CH x 2), 122.2 (CH, C₄), 120.0 (CH₂, C₂₂), 118.9 (C_q), 111.5 (CH, C₆), 95.2 (C_q, C₈), 67.9 (CH, C₁₄), 65.6 (C_q, C₂₀), 21.7 (CH₃, C₁₃).

d. Functionalization

(2*R*,4*R*)-5-Oxo-2,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (362**)**

To a solution of **355/355'** (52.8 mg, 0.12 mmol, 1 equiv., dr = 93:7) in a 3:1 MeCN/H₂O mixture (0.5 mL) was added ceric ammonium nitrate (329 mg, 0.61 mmol, 5 equiv.). After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 70:30) afforded 33.8 mg (90%) of **362/362'** as a 94:6 mixture of diastereomers.



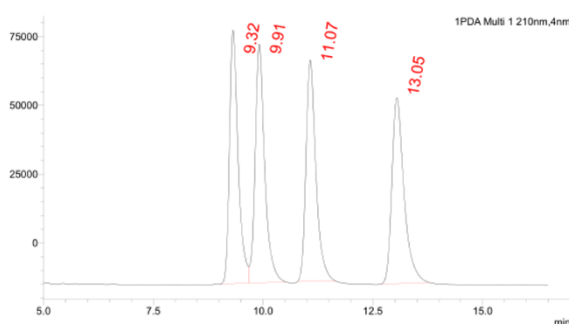
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer δ 7.91 (br s, 1H, H₁₇), 7.57-7.42 (m, 10H, H₈ + H₉ + H₁₀ + H₁₄ + H₁₅ + H₁₆), 7.57-7.42 (m, 10H, H₈ + H₉ + H₁₀ + H₁₄ + H₁₅ + H₁₆)*, 6.64 (dd, *J* = 17.1, 10.6 Hz, 1H, H₅)*, 6.39 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H₅), 5.75 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H_{6b})*, 5.71 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{6b}), 5.64 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{6a}), 5.61 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{6b})*, 5.16 (s, 1H, H₁)*, 4.90 (s, 1H, H₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) **representative signals for the minor diastereomer* δ 172.8 (C_q, C₂), 172.0 (C_q, C₂)*, 133.0 (CH, C₅), 131.8 (C_q, C₇ or C₁₃), 131.1 (C_q, C₇ or C₁₃), 130.7 (CH, C₁₀ or C₁₆), 129.9 (CH, C₁₀ or C₁₆), 129.4 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₄ or C₁₅)*, 129.3 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₄ or C₁₅), 129.3 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₄ or C₁₅), 129.0 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₄ or C₁₅)*, 128.6 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₄ or C₁₅), 127.8 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₄ or C₁₅)*, 127.0 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₄ or C₁₅), 126.7 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₄ or C₁₅)*, 122.8 (CH₂, C₆)*, 122.0 (CH₂, C₆), 111.7 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.5 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 63.7 (C_q, C₃), 62.7 (C_q, C₃)*, 61.2 (CH, C₁), 60.9 (CH, C₁)*, 53.7 (C_q, C₄)*, 52.0 (C_q, C₄).

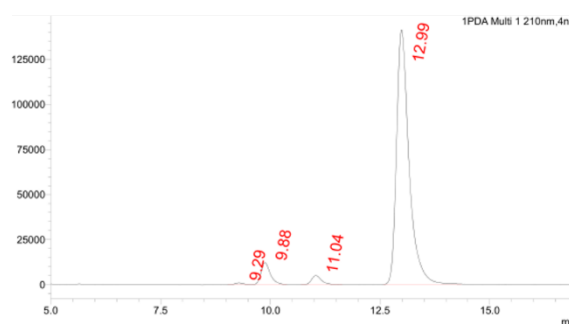
HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₀H₁₅N₃NaO⁺ (M+Na⁺): 336.1107. Found: 336.1117.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**362**

The racemic γ -lactams (\pm)-**362** were prepared with the same procedure. The enantiomeric ratio of (+)-**362** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK[®] IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 90:10, flow rate = 1.0 mL/min, wavelength = 210 nm, *t*_r = 12.99 min for the major enantiomer, *t*_r = 11.04 min for the minor enantiomer).



PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.32	1270967	24.71
2	9.91	1310968	25.49
3	11.07	1259967	24.49
4	13.05	1302041	25.31
Total			100.00

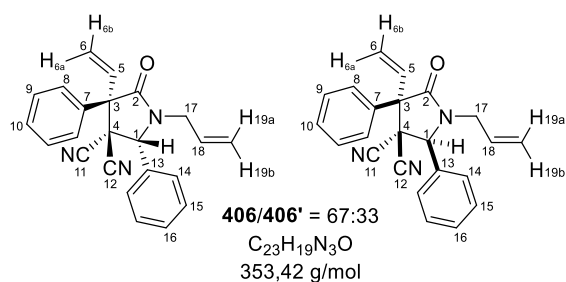


PDA Ch1 210nm			
Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	9.29	11501	0.37
2	9.88	180133	5.87
3	11.04	82236	2.68
4	12.99	2796948	91.08
Total			100.00

(2*R*,4*R*)-1-Allyl-5-oxo-2,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (**406**)

To a suspension of sodium hydride (3.0 mg, 75.0 μ mol, 1.1 equiv.) in THF (0.5 mL) at 0 °C was added a solution of **362** (21.7 mg, 69.0 μ mol, 1 equiv, dr = 93:7) in THF (0.5 mL). After 1 hour of stirring at rt, the reaction mixture was cooled again to 0 °C and allyl bromide (6.5 μ L, 75.0 μ mol, 1.1 equiv.) was added. After 16 hours of stirring at rt, the reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel

(petroleum ether/EtOAc = 95:5 to 90:10) afforded 13.5 mg (76%) of **406/406'** as a 67:33 mixture of diastereomers.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer δ 7.71-7.68 (m, 2H, H_{ar})*, 7.53-7.41 (m, H_{ar}), 7.39-7.35 (m, H_{ar}), 6.56 (dd, J = 17.0, 10.6 Hz, 1H, H₅)*, 6.38 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H, H₅), 5.79 (dddd, J = 17.1, 10.1, 7.8, 5.4 Hz, 1H, H₁₈), 5.67 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H_{6b})*, 5.65 (d,

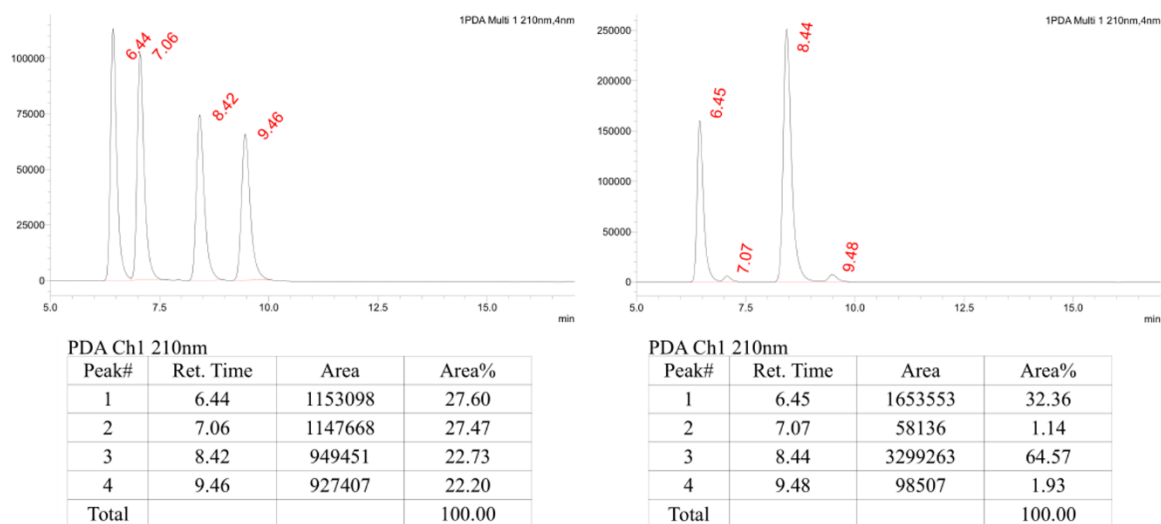
J = 10.7 Hz, 1H, H_{6b}), 5.61 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H_{6a}), 5.51 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H_{6a})*, 5.25 (dd, J = 10.1, 1.1 Hz, 1H, H_{19b}), 5.18 (dd, J = 10.1, 1.2 Hz, 1H, H_{19b})*, 5.07 (ddd, apparent dt, J = 17.0, 1.3 Hz, 1H, H_{19a}), 4.91 (s, 1H, H₁), 4.89 (s, 1H, H₁)*, 4.74 (dddd, apparent ddt, J = 14.9, 5.5, 1.4 Hz, 1H, H₁₇ or H_{17'}), 4.68-4.62 (m, 1H, H₁₇ or H_{17'})*, 3.51 (ddd, J = 14.9, 7.8, 1.0 Hz, 1H, H₁₇ or H_{17'}), 3.43 (dd, J = 14.7, 8.3 Hz, 1H, H₁₇ or H_{17'})*.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer δ 170.1 (C_q, C₂), 169.9 (C_q, C₂)*, 135.6 (C_q), 134.6 (C_q), 133.9 (CH, C₅), 131.5 (CH, C₅)*, 130.8 (CH), 130.7 (CH), 130.1 (C_q), 129.6 (CH), 129.5 (CH, C₁₈), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 122.8 (CH₂, C₆)*, 122.5 (CH₂, C₆)*, 121.4 (CH₂, C₁₉)*, 121.2 (CH₂, C₁₉), 112.6 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 112.0 (C_q, C₁₁ or C₁₂)*, 111.7 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.0 (C_q, C₁₁ or C₁₂)*, 65.1 (CH, C₁), 64.4 (CH, C₁)*, 62.0 (C_q, C₃), 61.6 (C_q, C₃)*, 52.1 (C_q, C₄)*, 50.3 (C_q, C₄), 44.8 (CH₂, C₁₇), 44.7 (CH₂, C₁₇)*.

HRMS *m/z* (ESI⁺) calculated for C₂₃H₂₀N₃O⁺ (M+H⁺): 354.1601. Found: 354.1609.

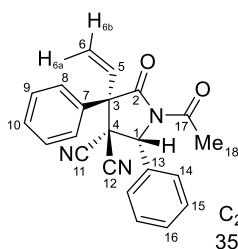
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-**406**

The racemic γ -lactams (\pm)-**406/406** were prepared according the same procedure. The enantiomeric ratio of (+)-**406** (er = 97:3) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK[®] IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, *t_r* = 8.44 min for the major enantiomer, *t_r* = 9.48 min for the minor enantiomer).



(2*R*,4*R*)-1-Acetyl-5-oxo-2,4-diphenyl-4-vinylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (408)

To a solution of **362/362'** (dr = 91:9, 31.3 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) and 4-DMAP (2.4 mg, 0.02 mmol, 20 mol%) in MeCN (1 mL) was added acetic anhydride (18.9 μ L, 0.20 mmol, 2 equiv). After 2 hours of stirring at rt, the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc = 60:40) afforded 35.0 mg (98%) of **408/408'** as a 92:8 mixture of diastereomers.



408
C₂₂H₁₇N₃O₂
355.40 g/mol

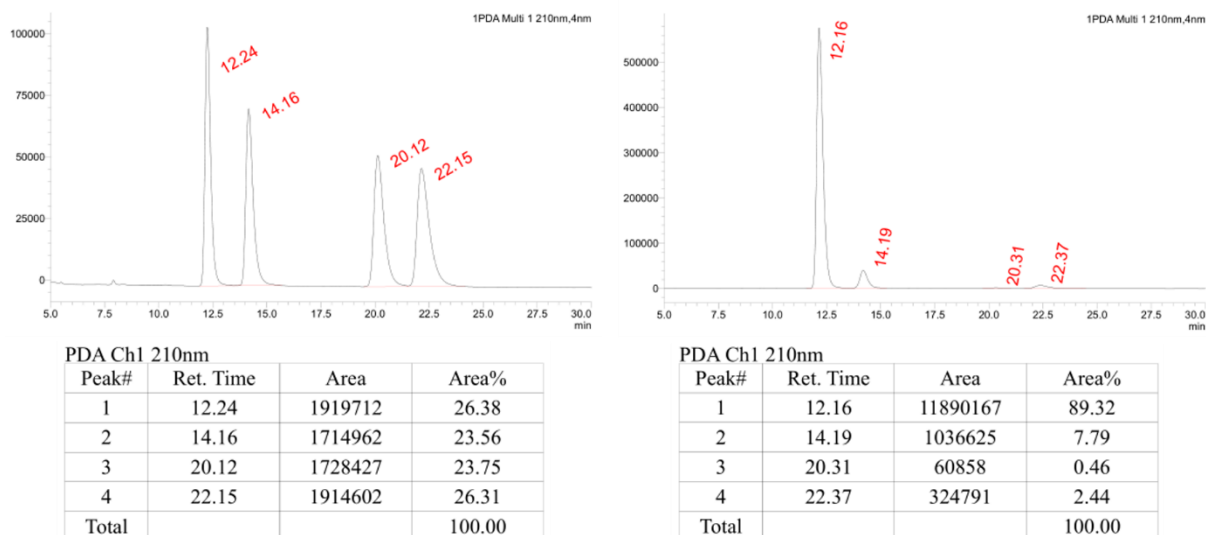
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer δ 7.69-7.66 (m, 2H, H_{ar})*, 7.49-7.42 (m, 8H, H_{ar})*, 7.49-7.42 (m, 6H, H_{ar})*, 7.39-7.37 (m, 2H, H_{ar})*, 7.32-7.27 (m, 2H, H_{ar})*, 6.62 (dd, J = 17.0, 10.6 Hz, 1H)*, 6.22 (d, J = 17.1, 10.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.62 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 17.0, 0.5 Hz, 1H)*, 5.40 (s, 1H)*, 2.77 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)*.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) *representative signals for the minor diastereomer δ 169.8 (C_q, C₂ or C₁₇), 169.7 (C_q, C₂ or C₁₇), 135.5 (C_q, C₇ or C₁₃), 133.3 (CH, C₅), 131.9 (C_q, C₇ or C₁₃)*, 131.7 (C_q, C₇ or C₁₃), 131.5 (CH)*, 130.1 (CH, C₁₀ or C₁₆), 129.7 (CH, C₁₀ or C₁₆), 129.6 (CH)*, 129.2 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₄ or C₁₅), 129.0 (CH)*, 128.9 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₄ or C₁₅), 128.2 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₄ or C₁₅), 128.0 (CH)*, 127.1 (CH x 2, C₈ or C₉ or C₁₄ or C₁₅), 126.1 (CH)*, 123.8 (CH₂, C₆), 123.4 (CH₂, C₆)*, 112.8 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 111.4 (C_q, C₁₁ or C₁₂)*, 111.0 (C_q, C₁₁ or C₁₂), 110.4 (C_q, C₁₁ or C₁₂)*, 63.6 (CH, C₁), 63.4 (CH, C₁)*, 62.9 (C_q, C₃), 48.6 (C_q, C₄), 26.1 (CH₃, C₁₈)*, 25.7 (CH₃, C₁₈).

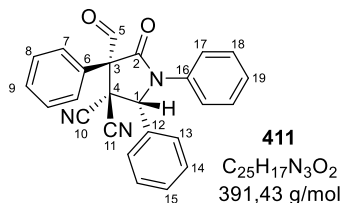
HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₂H₁₈N₃O₂⁺ (M+H⁺): 356.1394. Found: 356.1405.

Determination of the enantiomeric ratio of (+)-408

The racemic γ -lactams (\pm)-**408/408'** were prepared according to the same procedure. The enantiomeric ratio of (+)-**408** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (Cosmosil® C3B column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.0 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 12.16 min for the major enantiomer, t_r = 22.37 min for the minor enantiomer).

**(2R,4R)-4-Formyl-5-oxo-1,2,4-triphenylpyrrolidine-3,3-dicarbonitrile (411)**

A stream of O₂/O₃ was bubbled through a solution of **353** (77.9 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (10 mL) at -78 °C for 5 minutes until a blue colour appeared. The reaction mixture was purged with O₂ then argon. Dimethyl sulfide (0.15 mL, 2.00 mmol, 10 equiv.) was added and the reaction mixture was slowly allowed to warm up to rt and stirred for 2 hours. The organic phase was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 64.5 mg (82%) of **411** as a white solid.



Mp = 118 °C.

Optical rotation $[\alpha]_D^{20} = +61.8$ (*c* 0.62, CHCl₃).

IR (neat, cm⁻¹) 1715, 1597, 1492, 1362, 1300, 1236, 1158, 1128, 1079, 1002, 913, 757, 736, 716, 697, 627, 607.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H, H₅), 7.57-7.52 (m, 3H, H_{ar}), 7.38-7.22 (m, 12H, H_{ar}), 5.34 (s, 1H, H₁).

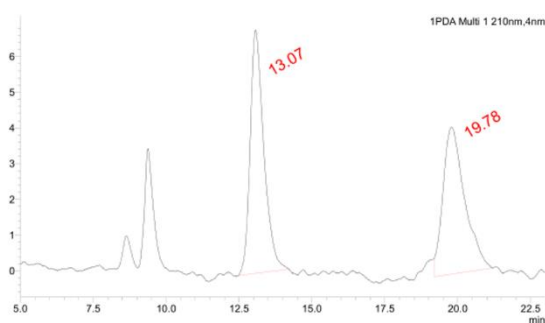
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.5 (CH, C₅), 166.6 (C_q, C₂), 134.6 (C_q, C₆ or C₁₂ or C₁₆), 131.2 (CH, C₉ or C₁₅ or C₁₉), 130.6 (CH, C₉ or C₁₅ or C₁₉), 130.4 (CH x 2, C₇ or C₈ or C₁₃ or C₁₄ or C₁₇ or C₁₈), 129.2 (CH x 2, C₇ or C₈ or C₁₃ or C₁₄ or C₁₇ or C₁₈), 129.1 (CH x 2, C₇ or C₈ or C₁₃ or C₁₄ or C₁₇ or C₁₈), 129.0 (CH x 2, C₇ or

C₈ or C₁₃ or C₁₄ or C₁₇ or C₁₈), 128.7 (C_q, C₆ or C₁₂ or C₁₆), 128.6 (CH x 2, C₇ or C₈ or C₁₃ or C₁₄ or C₁₇ or C₁₈), 127.3 (CH, C₉ or C₁₅ or C₁₉), 125.8 (C_q, C₆ or C₁₂ or C₁₆), 123.7 (CH x 2, C₇ or C₈ or C₁₃ or C₁₄ or C₁₇ or C₁₈), 111.1 (C_q, C₁₀ or C₁₁), 110.7 (C_q, C₁₀ or C₁₁), 69.9 (C_q, C₃), 65.5 (CH, C₁), 45.9 (C_q, C₄).

HRMS m/z (ESI⁺) calculated for C₂₅H₁₈N₃O₂⁺ (M+H⁺): 392.1394. Found: 392.1403.

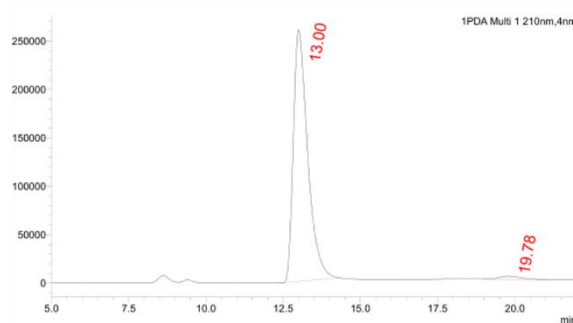
Determination of the enantiomeric ratio of (+)-411

The racemic γ -lactams (\pm)-**411/411'** were prepared according to the same procedure. The enantiomeric ratio of (+)-**411** (er = 98:2) was determined by HPLC using an immobilized polysaccharide-based chiral stationary phase (CHIRALPAK® IA-3 column, 250 x 4.6 mm, particle size = 3 μ m, *n*-heptane/*i*-PrOH = 96:4, flow rate = 1.5 mL/min, wavelength = 210 nm, t_r = 13.00 min for the major enantiomer, t_r = 19.78 min for the minor enantiomer)



PDA Ch1 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	13.07	222745	51.01
2	19.78	213914	48.99
Total			100.00



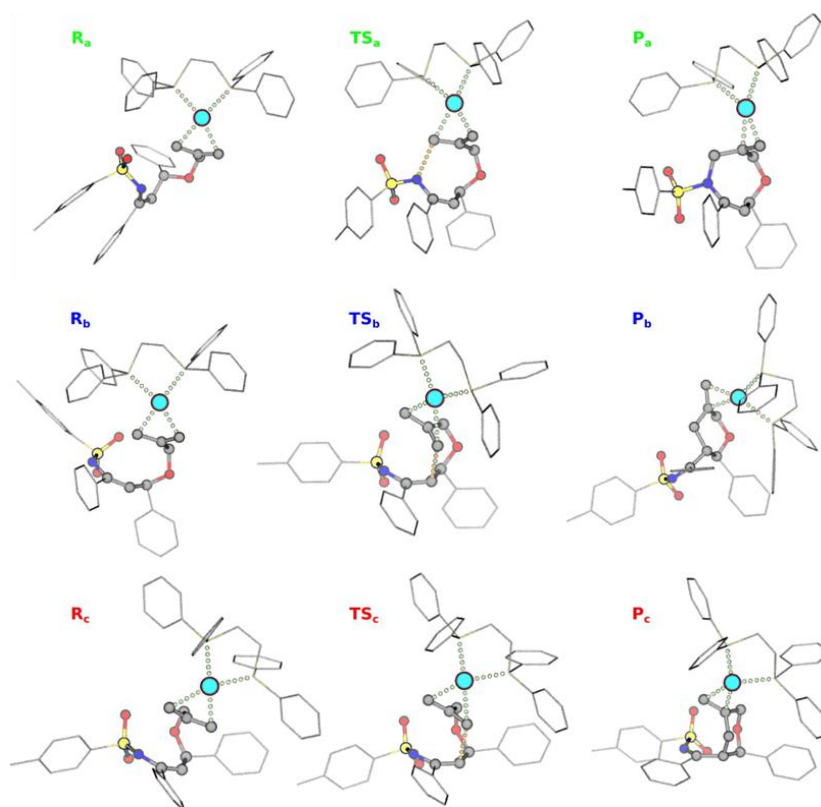
PDA Ch1 210nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	13.00	8388515	97.94
2	19.78	176129	2.06
Total			100.00

5. DFT Calculations

All electronic structure calculations were performed by means of density functional theory (DFT) using the M062X functional²⁷⁶ with the 6-31G(d,p) basis set^{277,278,279} as implemented in the Gaussian 09 suite of programs.²⁸⁰ All relevant reactants, products and transition states (TS) geometries were optimized and then validated by means of normal mode analysis. For each TS, the single mode corresponding to an imaginary frequency was used to define an intrinsic reaction coordinates (IRC)²⁸¹ and proceed downhill toward the reactants and products of the elementary step. Graphical representations of the molecules were made with the software VMD.²⁸²

Full optimized geometries and addition molecular representations (hydrogen atoms are not shown for the sake of clarity).



²⁷⁶ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.

²⁷⁷ Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724–728.

²⁷⁸ Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261.

²⁷⁹ Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chem. Acc.* **1973**, *28*, 213–222.

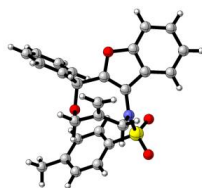
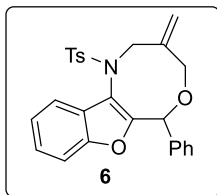
²⁸⁰ Frisch, M. J. *et al.* "Gaussian 09, Revision B.01", **2009**.

²⁸¹ Fukui, K. *Accounts of chemical research* **1981**, *14*, 363–368.

²⁸² Humphrey, W., D. A.; Schulten, J. *Molec. Graphics* **1996**, *14*, 33–38.

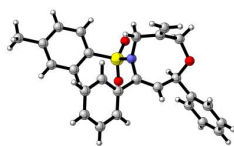
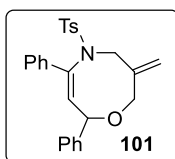
6. X-Ray crystallographic data

Crystallographic data of compound 6



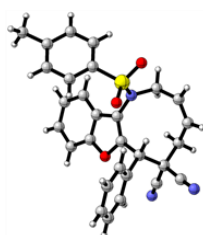
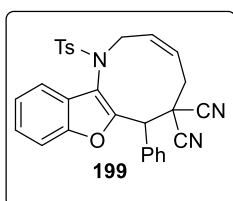
Empirical formula	C ₂₆ H ₂₃ NO ₄ S
Formula weight	445.51
Temperature (K)	150.0(1)
Crystal system	orthorhombic
Space group	P b c a
a (Å)	14.0156(5)
b (Å)	16.5300(6)
c (Å)	19.1754(5)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volume (Å ³)	4442.5(3)
Z	8
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.332
μ (cm ⁻¹)	0.179
F(000)	1872
Absorption corrections	multi-scan
Scan mode	phi and omega scans
Crystal size (mm ³)	0.260x0.240x0.200
Radiation	Mokα (λ = 0.71069 Å)
Maximum θ for data collection (°)	27.593
Index range	-18 ≤ h ≤ 16, -21 ≤ k ≤ 20, -22 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	22294
Unique data	5131
Rint	0.0463
Reflection used	3908
Criterion	I > 2σ
Refinement type	Fsqd
Parameters refined	289
Reflections/parameters	13
wR ₂ et R ₁	0.1267 et 0.0454
Weights a, b	0.0585, 2.8201
Largest difference peak/hole (e Å ⁻³)	0.836(0.050)/-0.363(0.050)
GoF	1.010

Crystallographic data of compound 101



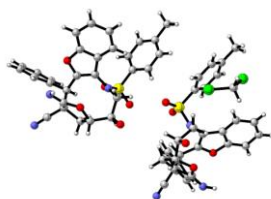
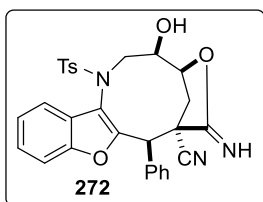
Empirical formula	C ₂₆ H ₂₅ NO ₃ S
Formula weight	431.53
Temperature (K)	150.0(1)
Crystal system	monocyclic
Space group	P 2 ₁ /c
a (Å)	9.6347(8)
b (Å)	25.3302(18)
c (Å)	9.1769(8)
α (°)	90
β (°)	100.149(3)
γ (°)	90
Volume (Å ³)	2204.6(3)
Z	4
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.330
μ (cm ⁻¹)	0.179
F(000)	1872
Crystal size (mm ³)	0.340x0.300x0.120
Radiation	Mokα (λ = 0.175 mm ⁻¹)
θ range for data collection (°)	2.147-27.543
Index range	-12 ≤ h ≤ 12, -32 ≤ k ≤ 28, -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected	32065
Unique data	5017
Rint	0.0759
Reflection used [I > 2σ(I)]	3903
Refinement type	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	5017/0/280
Goodness-of-fit	1.030
Final R indexes [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0566, wR ₂ = 0.1354
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0792, wR ₂ = 0.1482
Largest difference peak/hole (e Å ⁻³)	1.387 and -0.480

Crystallographic data of compound 199



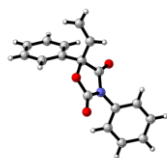
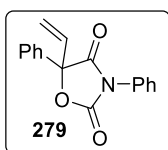
Empirical formula	C ₂₉ H ₂₃ N ₃ O ₃ S
Formula weight (g/mol)	493.56
Temperature (K)	150.0
Crystal system	monocyclic
Space group	P2 ₁ /n
a (Å)	10.338(2)
b (Å)	18.615(3)
c (Å)	13.393(3)
α (°)	90
β (°)	103.965(6)
γ (°)	90
Volume (Å ³)	2501.2(8)
Z	4
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.311
μ (mm ⁻¹)	0.166
F(000)	1032.0
Crystal size (mm ³)	0.6 x 0.6 x 0.18
Radiation	Mokα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection (°)	3.822 to 52.93
Index range	-12 ≤ h ≤ 12, -23 ≤ k ≤ 23, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	39058
Independent reflections	5141 [R _{int} = 0.1268, R _{sigma} = 0.0848]
Data/restraints/parameters	5141/0/326
Goodness-of-fit on F ²	1.180
Final R indexes [I >= 2σ(I)]	R ₁ = 0.0905, wR ₂ = 0.1886
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1507, wR ₂ = 0.2241
Largest difference peak/hole (e Å ⁻³)	0.65/-0.53

Crystallographic data of compound 272



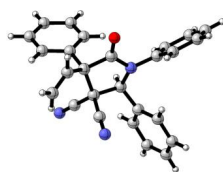
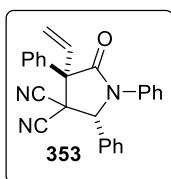
Empirical formula	C ₅₉ H ₅₀ Cl ₂ N ₆ O ₁₀ S ₂
Formula weight	1138.07
Temperature (K)	150.0
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a (Å)	11.0245(11)
b (Å)	14.6670(16)
c (Å)	17.6437(19)
α (°)	73.095(3)
β (°)	76.414(3)
γ (°)	80.211(3)
Volume (Å ³)	2637.3(5)
Z	2
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.433
μ (mm ⁻¹)	0.271
F(000)	1184.0
Crystal size (mm ³)	0.48 x 0.36 x 0.2
Radiation	Mokα (λ = 0.0626)
2θ range for data collection (°)	2.46 to 55.142
Index range	-14 ≤ h ≤ 14, -19 ≤ k ≤ 19, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	73697
Independent reflections	12160 [R _{int} = 0.0754, R _{sigma} = 0.0626]
Data/restraints/parameters	12160/0/720
Goodness-of-fit on F ²	1.028
Final R indexes [I >= 2σ(I)]	R ₁ = 0.0677, wR ₂ = 0.1825
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1091, wR ₂ = 0.2079
Largest difference peak/hole (e Å ⁻³)	0.85/-1.01

Crystallographic data of compound 279



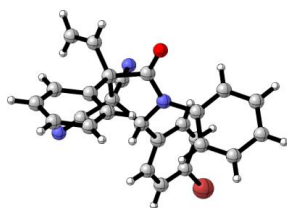
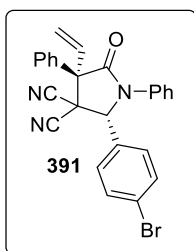
Empirical formula	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃
Formula weight	279.28
Temperature (K)	149.99
Crystal system	monocyclic
Space group	P2 ₁ /n
a (Å)	10.833(2)
b (Å)	5.6964(13)
c (Å)	21.920(4)
α (°)	90
β (°)	91.683(6)
γ (°)	90
Volume (Å ³)	1351.1(5)
Z	4
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.372
μ (mm ⁻¹)	0.095
F(000)	584.0
Crystal size (mm ³)	0.92 x 0.08 x 0.04
Radiation	Mokα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection (°)	6.636 to 55.4
Index range	-14 ≤ h ≤ 14, -7 ≤ k ≤ 7, -28 ≤ l ≤ 28
Reflections collected	48671
Independent reflections	3130 [R _{int} = 0.1344, R _{sigma} = 0.0584]
Data/restraints/parameters	3130/0/191
Goodness-of-fit on F ²	1.024
Final R indexes [I >= 2σ(I)]	R ₁ = 0.0435, wR ₂ = 0.0992
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0719, wR ₂ = 0.1137
Largest difference peak/hole (e Å ⁻³)	0.27/-0.20

Crystallographic data of compound) 353



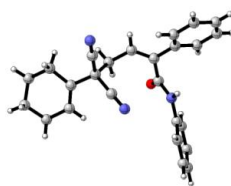
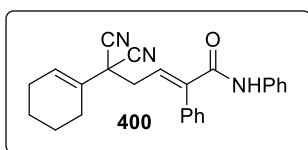
Empirical formula	C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O
Formula weight	389.44
Temperature (K)	150.0
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a (Å)	11.727(3)
b (Å)	15.757(4)
c (Å)	11.576(4)
α (°)	90
β (°)	107.227(8)
γ (°)	90
Volume (Å ³)	4
Z	2043.1(10)
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.266
μ (mm ⁻¹)	0.079
F(000)	816.0
Crystal size (mm ³)	0.48 x 0.1 x 0.04
Radiation	Mokα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection (°)	4.5 to 51.362
Index range	-14 ≤ h ≤ 14, -19 ≤ k ≤ 19, -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	36569
Independent reflections	3871 [R _{int} = 0.1135, R _{sigma} = 0.0651]
Data/restraints/parameters	3871/0/271
Goodness-of-fit on F ²	1.018
Final R indexes [I >= 2σ(I)]	R ₁ = 0.0440, wR ₂ = 0.0967
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0850, wR ₂ = 0.1169
Largest difference peak/hole (e Å ⁻³)	0.19/-0.23

Crystallographic data of compound 391



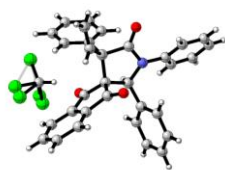
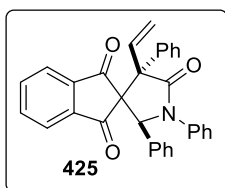
Empirical formula	C ₂₆ H ₁₈ BrN ₃ O
Formula weight	468.34
Temperature (K)	150.01
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	10.5090(3)
b (Å)	12.4163(3)
c (Å)	17.0725(5)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volume (Å ³)	2227.67(11)
Z	4
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.396
μ (mm ⁻¹)	1.868
F(000)	952.0
Crystal size (mm ³)	0.68 x 0.24 x 0.08
Radiation	Mokα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection (°)	4.772 to 55.096
Index range	-13 ≤ h ≤ 13, -16 ≤ k ≤ 15, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	53711
Independent reflections	5141 [R _{int} = 0.0764, R _{sigma} = 0.0361]
Data/restraints/parameters	5141/0/280
Goodness-of-fit on F ²	1.017
Final R indexes [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0315, wR ₂ = 0.0681
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0405, wR ₂ = 0.0717
Largest difference peak/hole (e Å ⁻³)	0.40/-0.36
Flack parameter	-0.009(5)

Crystallographic data of compound 400



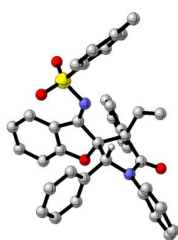
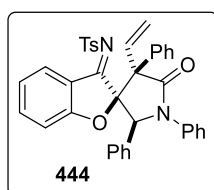
Empirical formula	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O
Formula weight	381.46
Temperature (K)	150.01
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a (Å)	5.3483(15)
b (Å)	22.620(6)
c (Å)	16.832(4)
α (°)	90
β (°)	97.322(7)
γ (°)	90
Volume (Å ³)	2019.6(9)
Z	4
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.255
μ (mm ⁻¹)	0.078
F(000)	808.0
Crystal size (mm ³)	0.1 x 0.08 x 0.02
Radiation	Mokα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection (°)	4.35 to 50.054
Index range	-6 ≤ h ≤ 6, -26 ≤ k ≤ 26, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	35649
Independent reflections	3568 [R _{int} = 0.1473, R _{sigma} = 0.0924]
Data/restraints/parameters	33568/0/263
Goodness-of-fit on F ²	1.007
Final R indexes [I >= 2σ(I)]	R ₁ = 0.0504, wR ₂ = 0.1024
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1160, wR ₂ = 0.1260
Largest difference peak/hole (e Å ⁻³)	0.22/-0.32

Crystallographic data of compound 425



Empirical formula	C ₃₃ H ₂₄ Cl _{2.33} NO ₃
Formula weight	565.22
Temperature (K)	150.0
Crystal system	monocyclic
Space group	P2 ₁ /c
a (Å)	15.812(2)
b (Å)	9.1158(12)
c (Å)	18.908(5)
α (°)	90
β (°)	93.803(5)
γ (°)	90
Volume (Å ³)	2719.5
Z	4
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.381
μ (mm ⁻¹)	0.308
F(000)	1171.0
Crystal size (mm ³)	0.5 x 0.26 x 0.12
Radiation	Mokα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection (°)	2.582 to 55.164
Index range	-20 ≤ h ≤ 20, -11 ≤ k ≤ 11, -24 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	44927
Independent reflections	6271 [R _{int} = 0.0698, R _{sigma} = 0.0514]
Data/restraints/parameters	6271/44/385
Goodness-of-fit on F ²	1.061
Final R indexes [I >= 2σ(I)]	R ₁ = 0.0472, wR ₂ = 0.1149
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0835, wR ₂ = 0.1434
Largest difference peak/hole (e Å ⁻³)	0.38/-0.28

Crystallographic data of compound 444



Empirical formula	C ₃₈ H ₃₀ N ₂ O ₄ S
Formula weight	610.70
Temperature (K)	150.01
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a (Å)	16.2011(9)
b (Å)	11.0236(7)
c (Å)	17.4327(10)
α (°)	90
β (°)	97.867(4)
γ (°)	90
Volume (Å ³)	3084.1(3)
Z	4
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.315
μ (mm ⁻¹)	0.150
F(000)	1280.0
Crystal size (mm ³)	0.24 x 0.18 x 0.04
Radiation	Mokα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection (°)	4.384 to 52.744
Index range	-20 ≤ h ≤ 20, -13 ≤ k ≤ 13, -21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	142662
Independent reflections	6301 [R _{int} = 0.0963, R _{sigma} = 0.0328]
Data/restraints/parameters	6301/0/407
Goodness-of-fit on F ²	1.035
Final R indexes [I >= 2σ(I)]	R ₁ = 0.0378, wR ₂ = 0.0912
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0589, wR ₂ = 0.1036
Largest difference peak/hole (e Å ⁻³)	0.26/-0.42

Titre : Cycloadditions d'intermédiaires zwitterioniques de type π -allylpalladium(II) pour la synthèse d'hétérocycles azotés

Mots clés : cycloaddition – hétérocycle – catalyse organométallique – catalyse asymétrique

Résumé : Les hétérocycles azotés sont des structures importantes en chimie médicinale et sont souvent rencontrés dans des composés biologiquement actifs. Il est donc primordial de développer des méthodes de synthèse originales pour préparer ces composés d'intérêt.

Les réactions de cycloaddition permettent un accès efficace à ces structures, avec la formation de deux liaisons σ en une seule étape. L'avènement de la catalyse organométallique a contribué à l'essor de cette stratégie. Selon le système catalytique utilisé, il est alors possible de contrôler la régio-, diastéro- et énantio-sélectivité de ces transformations pour conduire à des cycloadduits stéréodéfinis.

Au cours de ce doctorat, nous nous sommes intéressés à des cycloadditions pallado-catalysées impliquant des complexes intermédiaires de type π -allylpalladium(II).

Nous avons développé deux méthodologies permettant la préparation d'hétérocycles azotés de taille moyenne impliquant des 1-azadiènes en tant que partenaires électrophiles. Une cycloaddition (4+4) a permis la synthèse régiosélective d'oxazocines poly- et monocycliques. Des azonanes, cycloadduits à neuf chaînons, ont été préparés grâce à la découverte d'une réactivité originale des cyclopropanes vinyliques activés, se comportant alors comme des dipôles-1,5 carbonés sous une catalyse au palladium(0).

Dans un second temps, nous avons mis au point un nouveau dipôle se comportant comme un équivalent du synthon aza-oxyallyle. Les précurseurs correspondants, des oxazolidine-diones vinyliques, ont été engagés avec succès dans des cycloadditions (3+2) avec divers alcènes activés pour permettre la préparation de γ -lactames optiquement actifs.

Title : Cycloadditions of zwitterionic π -allylpalladium(II) complexes intermediates towards nitrogen-containing heterocycles

Keywords : cycloaddition – heterocycle – organometallic catalysis – asymmetric catalysis

Abstract : Nitrogen-containing heterocycles are important scaffolds in medicinal chemistry and are widely encountered in biologically active molecules. It is of high importance to develop original methods towards these compounds of interest.

Cycloadditions allow an efficient access to these structures with the formation of two σ bonds in a single step. Organometallic catalysis contributed to the synthetic power of this strategy and according to the catalytic system it is possible to control the regio-, diastereo- and enantioselectivity of these transformations to access stereodefined cycloadducts.

During this PhD, we got interested in palladium-catalyzed cycloadditions involving zwitterionic π -allylpalladium(II) complexes intermediates.

We have developed two methods for the preparation of medium-sized heterocycles involving 1-azadienes as electrophilic partners. A (4+4) cycloaddition allowed the regioselective synthesis of poly- and monocyclic oxazocines. Nine-membered azonanes have been prepared thanks to the discovery of a reactivity switch of activated vinyl cyclopropanes under a palladium(0) catalysis, behaving as 1,5-all carbon-dipoles.

We then developed a new dipole acting as an equivalent of aza-oxyallyl. The corresponding precursors, vinyl oxazolidine-diones, have been successfully engaged in (3+2) cycloadditions with various activated alkenes to yield optically active γ -lactams.