



**HAL**  
open science

# Cycloaddition [3+2] de cétènes avec des aziridines

Audrey Viceriat

► **To cite this version:**

Audrey Viceriat. Cycloaddition [3+2] de cétènes avec des aziridines. Chimie organique. Université Grenoble Alpes, 2015. Français. NNT : 2015GREAV049 . tel-01686116

**HAL Id: tel-01686116**

**<https://theses.hal.science/tel-01686116>**

Submitted on 17 Jan 2018

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

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

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Chimie organique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Audrey VICERIAT**

Thèse dirigée par **Pr Jean-François POISSON**  
coencadrée par **Dr Sébastien CARRET**

préparée au sein du **Département de Chimie Moléculaire**  
dans l'**École Doctorale de Chimie et Science du Vivant**

## Cycloaddition [3+2] de cétènes avec des aziridines

Thèse soutenue publiquement le **3 décembre 2015**,  
devant le jury composé de :

**Pr Laurent EL KAIM**

Professeur, ENSTA ParisTech - Paris (Rapporteur)

**Dr Philippe DAUBAN**

Directeur de Recherche, ICSN - Gif sur Yvette (Rapporteur)

**Dr Laurent COMMEIRAS**

Maître de Conférences, iSm2 - Marseille (Examineur)

**Pr Ahcène BOUMENDJEL**

Professeur, DPM - Grenoble (Président)

**Pr Jean-François POISSON**

Professeur, DCM - Grenoble (Directeur de thèse)

**Dr Sébastien CARRET**

Maître de Conférences, DCM - Grenoble (Co-encadrant de thèse)





# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement les Professeurs Ahcène Boumendjel, et Laurent El kaim, les Docteurs Philippe Dauban et Laurent Commeiras de s'être intéressés à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

Je ne sais pas par où commencer pour remercier tout le monde...

En premier lieu, je tiens à remercier mes directeurs de thèse, le Professeur Jean-François Poisson et le Docteur Sébastien Carret. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour votre disponibilité, vos conseils, la liberté que vous m'avez laissée lors du déroulement de mes recherches, et aussi pour votre soutien lorsque la chimie avait décidé de m'en faire baver. J'ai énormément appris pendant toutes ces années grâce à vous.

Merci Jean-François pour ton franc parler et ta sincérité même si ce n'est pas toujours agréable à entendre! Merci, pour toutes nos discussions, pas seulement de chimie d'ailleurs, et surtout merci pour ta patience (et il t'en a fallu!).

Sébastien, tu as commencé par être il y a cinq ans mon directeur de stage (à l'époque tu avais le fameux bouc), puis tu as encadré (pardon co-encadré) mes trois années de thèse. Je dirai que pas grand-chose n'a changé (à part la disparition du bouc et l'apparition des cheveux blancs). Tu es toujours de bonne humeur au laboratoire, toujours prêt à nous aider que ce soit pour des questions pratiques pour les manips, que pour reconnaître les vieilles chansons qui passent à la radio ! Mais il faut que tu penses depuis le temps à changer la cachette de tes bonbons...

Comme je l'ai dit vos 'sales' caractères vont sacrément me manquer...

Que serait la thèse sans nos collègues, et là je dois tout d'abord remercier mes trois acolytes : les doctresses Aude et Lorène, et bien sûr Evelyn. Merci les filles pour votre soutien au laboratoire, mais aussi pour les soirées et week-end qui nous permettaient de relâcher la pression. Un merci particulier pour Evelyn, plus qu'une collègue de bureau ou de paillasse, la personne qui met la bonne ambiance dans toute une équipe, un vrai rayon de soleil et qui pour ne rien gâcher se défend très bien en chimie. Merci mon petit poil préféré !

Et si je ne veux pas faire de remerciements plus longs que ce manuscrit, je vais remercier tous mes autres collègues, mais en pensant tout autant à eux : Charlie, Pauline, Jubo, Marta, Alexandre, Hannah, Julien, Xiaofei.

Un grand merci aussi à tous les permanents pour les idées en groupe meeting ou en séminaire, ou tout simplement pour leur aide au quotidien : tout d'abord Alice qui m'a transmis la passion pour la chimie, mais aussi l'équipe du midi (Minass, Nanard...), sans oublier Sandrine, Florian, Pierre-Yves, Véro, Pascale, Yannick, Jean-Noël, Yves et Andrew. Un grand merci aussi à Ginette et à Jean-Marie-Noël qui m'ont bien fait rire.

Pour finir je remercie ma famille : mes grands-parents pour leur enthousiasme infaillible concernant ma chimie. Mon frère pour nos conversations quotidiennes avant d'aller au travail pour se motiver ou se plaindre de la journée qui arrivait ; à ma sœur Nana (et bien sûr Romain) qui ont su me faire décompresser et déconnecter grâce à leurs soirées. Un grand merci aussi à Martin pour son soutien quotidien indéfectible et sa 'zenitude' contagieuse à l'égard de mes travaux comme dans la vie en général. Pour finir, j'adresse toute mon affection à mes parents : votre intelligence, votre confiance, votre tendresse, votre amour me portent et me guident tous les jours. Merci pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

# Table des matières

<b>Abréviations</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>7</b>
<b>Chapitre I : Les cétones</b> .....	<b>13</b>
<b>I. Les cétones</b> .....	<b>13</b>
I.1 Un peu d'histoire .....	13
I.2 Structure et réactivité des cétones .....	15
I.3 Méthodes de préparation des cétones .....	17
a) Génération par thermolyse .....	17
b) Génération par réarrangement d' $\alpha$ -diazo cétones.....	19
c) Génération par déchloration .....	19
d) Génération par déshydrohalogénéation.....	20
I.4 Les cétones en cycloaddition.....	21
a) Préambule.....	21
b) Les cétones en cycloaddition [2+2].....	22
i) Cycloaddition [2+2] avec des oléfines .....	23
ii) Cycloaddition [2+2] avec des imines ou des aldéhydes.....	24
c) Les cétones en cycloaddition [4+2].....	26
d) Les cétones en cycloaddition [3+2].....	28
i) Cycloaddition [3+2] avec des nitrones ou des nitriles oxydes .....	28
ii) Cycloaddition [3+2] avec des diazoalkanes .....	30
iii) Cycloaddition [3+2] avec des ylures azotés.....	31
<b>II. Objectifs de nos travaux</b> .....	<b>33</b>
<b>Chapitre II : Cycloaddition [3+2] de cétones avec des aziridines</b> .....	<b>35</b>
<b>I. Les aziridines</b> .....	<b>35</b>
I.1 Structure et propriétés biologiques.....	35
I.2 Aziridines 'activées' et aziridines 'non activées' .....	37

I.3 Synthèses des aziridines.....	37
a) Aziridinations analogues des époxydations ? .....	37
b) Aperçu des méthodes d'aziridination.....	39
i) Les réactions d'addition .....	40
ii) Les réactions de cyclisation des $\beta$ -aminoalcools et de leurs dérivés .....	43
I.4 Les aziridines en cycloaddition [3+2].....	44
a) Activation des aziridines.....	44
b) Les aziridines : précurseurs de dipôles 1,3-zwittérioniques .....	45
i) Aziridines 'activées' vs aziridines 'non activées' .....	45
ii) Cycloaddition [3+2] des aziridines dite 'formelle' .....	47
iii) Ouverture régiosélective des aziridines .....	48
iv) Ouverture stéréosélective des aziridines chirales.....	50
<b>II. Cycloaddition [3+2] formelle du couple cétène/aziridine .....</b>	<b>53</b>
II.1 Etude de la cycloaddition [3+2].....	54
a) Choix des substrats modèles .....	54
b) Activation de l'aziridine par des acides de Lewis.....	55
c) Ouverture de l'aziridine par des halogénures métalliques .....	57
II.2 Optimisation de la cycloaddition [3+2] .....	59
a) Influence de l'halogénure de lithium .....	59
b) Influence du solvant.....	61
c) Cycloaddition [3+2] formelle catalytique.....	63
d) Conditions optimales de la cycloaddition [3+2] .....	63
II.3 Extension de la cycloaddition [3+2] .....	64
a) Diversification des aziridines.....	64
i) Synthèse des aziridines .....	64
ii) Cycloaddition [3+2] des <i>N</i> -tosylaziridines .....	67
iii) Cycloaddition [3+2] de la <i>N</i> -alkylaziridine .....	69
b) Diversification des cétènes.....	70
i) Cétènes monosubstitués stables .....	70
ii) Cétènes générés <i>in situ</i> .....	71
<b>III. Premières hypothèses du mécanisme réactionnel de la cycloaddition [3+2] .....</b>	<b>74</b>
III.1 Mécanisme d'activation de l'aziridine.....	74
a) Substitution nucléophile de type 1 ou 2 ? .....	74

b) Mode d'activation .....	76
III.2 Mécanisme de la cycloaddition [3+2] .....	76
a) Hypothèses du mécanisme .....	76
b) Intermédiaires mis en jeux .....	77
<b>IV. Conclusions .....</b>	<b>78</b>
<b>Chapitre III : Cycloaddition [[2+1]+2] de cétènes avec des imines.....</b>	<b>81</b>
<b>I. Cycloaddition [[2+1]+2] de cétènes avec des <i>N</i>-tosylimines .....</b>	<b>82</b>
I.1 Etude de la cycloaddition [[2+1]+2] avec des <i>N</i> -tosylimines .....	82
a) Premier test de cycloaddition [[2+1]+2] .....	82
b) Optimisation de la cycloaddition [[2+1]+2].....	82
I.2 Extension de la cycloaddition [[2+1]+2] avec des <i>N</i> -tosylimines .....	84
a) Diversification des <i>N</i> -tosylimines .....	84
b) Diversification des cétènes.....	86
c) Diversification du <i>gem</i> -diiodoalcane .....	89
<b>II. Cycloaddition [[2+1]+2] de cétènes avec des <i>N</i>-sulfinylimines.....</b>	<b>92</b>
II.1 Synthèse de la <i>N-tert</i> -butylsulfinylaziridine .....	93
II.2 Cycloaddition [3+2] du couple cétène/ <i>N-tert</i> -butylsulfinylaziridine.....	94
<b>III. Conclusions .....</b>	<b>96</b>
<b>Chapitre IV : Cycloaddition [[2+1]+2] de cétènes avec des oléfines : Synthèse de <math>\gamma</math>-lactames énantiorenrichis.....</b>	<b>97</b>
<b>I. Aziridination asymétrique.....</b>	<b>97</b>
I.1 Généralités.....	97
I.2 Aziridination asymétrique <i>via</i> un transfert de carbène.....	98
a) Addition d'un carbène sur une imine .....	98
b) Aziridination d'imines catalysée par des acides de Lewis.....	100
c) Aziridination d'imines à partir d'ylures .....	102
I.3 Aziridination asymétrique <i>via</i> un transfert de nitrène.....	103
a) Les métallo-nitrènes dans les réactions d'aziridination .....	104
b) Aziridination d'oléfines à partir d'iminoiodinanes .....	105
i) Travaux d'Evans .....	105

ii) Travaux de Jacobsen .....	106
iii) Travaux de Katsuki .....	109
iv) Catalyse avec des complexes de rhodium.....	110
c) Conclusions.....	111
<b>II. Cycloaddition <math>[[2+1]+2]</math> de cétènes avec des oléfines.....</b>	<b>111</b>
II.1 Etude de la cycloaddition $[[2+1]+2]$ avec des oléfines.....	111
a) Synthèse de l'iminoiodinane et du ligand salen.....	111
b) Premiers tests de cycloaddition $[[2+1]+2]$ .....	112
c) Optimisation de la cycloaddition $[[2+1]+2]$ .....	115
d) Cycloaddition $[[2+1]+2]$ : génération de l'iminoiodinane <i>in situ</i> .....	116
i) Synthèse de l'iodosylbenzène .....	116
ii) Tests de cycloaddition : génération de l'iminoiodinane <i>in situ</i> .....	117
II.2 Extension de la cycloaddition $[[2+1]+2]$ à d'autres oléfines .....	118
a) Extension de la réaction d'aziridination.....	118
b) Extension de la cycloaddition $[[2+1]+2]$ .....	119
<b>III. Conclusions.....</b>	<b>120</b>
<b>Conclusions et perspectives .....</b>	<b>123</b>
<b>I. Conclusions.....</b>	<b>123</b>
<b>II. Perspectives.....</b>	<b>126</b>
II.1 Cycloadditions $[3+2]$ de cétènes générés <i>in situ</i> .....	126
II.2 Extension de la cycloaddition $[[2+1]+2]$ à partir d'oléfines.....	128
II.3 Etude mécanistique .....	128
<b>Partie expérimentale .....</b>	<b>131</b>
<b>I. General remarks .....</b>	<b>131</b>
<b>II. Procedure and description of products.....</b>	<b>132</b>
II.1 Syntheses of ketenes, <i>N</i> -tosylaziridines and <i>N</i> -tosylimines.....	132
a) Syntheses of diphenylketene and trimethylsilylketene .....	132
b) Syntheses of <i>N</i> -tosylaziridines .....	134
c) Syntheses of <i>N</i> -tosylimines .....	145
II.2 Syntheses of $\gamma$ -lactams .....	153

a) Cycloadditions of diphenylketene .....	153
b) Cycloaddition of cycloheptyl- and ethylphenylketene.....	172
c) Cycloaddition of ketenes with 1,2-disubstituted aziridines .....	181
d) Cycloaddition of <i>tert</i> -butylsulfinylaziridine.....	187
e) Syntheses of reactants of chapter IV .....	190
<b>Annexes.....</b>	<b>193</b>
<b>I. Données cristallographiques.....</b>	<b>193</b>
<b>II. Références bibliographiques .....</b>	<b>195</b>



# Abréviations

Å	Ångström
Ac	acétyle
A. L.	acide de Lewis
A. L.*	acide de Lewis chiral
APCI	ionisation chimique à pression atmosphérique
aq.	aqueux
Ar	aryle
BEMP	2- <i>tert</i> -butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine
Bn	benzyle
bnp	binaphthole phosphate
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
BQ	benzoylquinine
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyle
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -butyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
BUDAM	tétra- <i>tert</i> -butyldianisylméthyle
BV (LUMO)	orbitale moléculaire vacante la plus basse en énergie
Bz	benzoyle
cat.	catalytique
cat.*	catalyseur chiral
Δ	chauffage
CCM	chromatographie sur couche mince
COSY	corrélation spectroscopy
Conv	conversion
Cy	cyclohexyle
°C	degré Celsius
DAM	dianisylméthyle

## Abréviations

DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DEPT	distortionless enhanced polarization transfer
DMAP	4-( <i>N,N</i> -diméthylamino)pyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
e <sup>-</sup>	électron
E <sup>+</sup>	électrophile
ed	excès diastéréoisomérique
EDA	diazoacétate d'éthyle
ee	excès énantiomérique
éq (eq)	équivalent
ESI	ionisation par électrospray
Et	éthyle
GEA	groupement électro-attracteur
<i>gem</i>	géminal
GP	groupe partant
h	heure(s)
HMDS	hexaméthylidisilazane
HO (HOMO)	orbitale moléculaire occupée la plus haute en énergie
HPLC	chromatographie liquide à haute pression
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
h $\nu$	irradiation lumineuse
Hz	hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	infrarouge
L	ligand
LDA	diisopropylamidure de lithium

LUMO (BV)	orbitale moléculaire vacante la plus basse en énergie
M	métal
<i>m</i>	<i>mé</i> ta
[M]	molarité (mol.L <sup>-1</sup> )
<i>m</i> -CPBA	acide <i>mé</i> ta-chlorobenzoïque
Me	méthyle
MEDAM	tétra-méthyl-dianisylméthyle
MEDPM	tétra-méthyl-diphénylméthyle
MeLi	méthyllithium
meox	méthyl-2-oxazolidone-4-carboxylate
min	minute(s)
m.p.	point de fusion
Ms	mésyle
M. S.	tamis moléculaire
MSH	mésitylènesulfonylhydroxylamine
MW	micro-onde
<i>n</i>	normal
n (éq)	nombre d'équivalents
Napth	naphtalène
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
NMR (RMN)	résonance magnétique nucléaire
nOesy	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Ns	nosyle
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
[O]	oxydation
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	phényle
ppm	partie par million
PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium

## Abréviations

<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
<i>n</i> -Pr	propyle
rd	rapport diastéréoisomérique
rdt	rendement
re	rapport énantiomérique
RMN (NMR)	résonance magnétique nucléaire
<i>s</i> ( <i>sec</i> )	secondaire
Ses	2-triméthylsilyléthanesulfonyle
SM	produit de départ
SN	substitution nucléophile
St	Stéricol®
t	temps
<i>t</i> ( <i>tert</i> )	tertiaire
T°	température
ta	température ambiante
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBEAC	chlorure de benzyltriéthylammonium
TcBOC	2,2,2-trichloro- <i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFAA	anhydride trifluoroacétique
thermo	thermodynamique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TLC	chromatographie sur couche mince
TMP	tétraméthylpipéridine
TMS	triméthylsilyle
tol	tolyle
<i>p</i> -tol	<i>para</i> -toluène
TPP	trétraphténylprophyrine
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle (tosyle)

UV	irradiation ultraviolet
VANOL	3,3-diphényl-2,2'-bi-1-naphtol
VAPOL	2,2-diphényl-3,3'-(4-biphénanthrol)



# Introduction

Par son impressionnante richesse et sa complexité, la nature offre aux chercheurs une multitude de composés naturels avec des propriétés biologiques intéressantes à étudier. Parmi toutes ces substances naturelles, les lactames constituent une grande famille de molécules cycliques azotées naturelles. Les lactames sont très diversifiés au niveau de leur structure, pouvant être de petits cycles azotés à 4, 5, 6, 7... chaînons, tout comme des macrocycles à 60 chaînons (Figure 1).<sup>1</sup>



Figure 1 : Famille des lactames

Les  $\beta$  et  $\gamma$ -lactames sont des motifs présents dans de nombreux composés naturels bioactifs ou médicaments.<sup>2</sup> Le motif  $\beta$ -lactame est sans doute l'hétérocycle le plus étudié dans les domaines de la chimie, de la biologie et de la médecine, depuis la découverte en 1928 de la pénicilline G (Figure 2).<sup>3</sup> Cette dernière, constituée du motif clé  $\beta$ -lactame, est la première classe d'antibactériens naturels à avoir été introduite en thérapeutique dans le traitement des infections bactériennes, durant la seconde guerre mondiale.<sup>2b,4</sup> La pénicilline G appartient à la grande famille des  $\beta$ -lactamines caractérisée par un noyau  $\beta$ -lactame. Cette famille regroupe les pénames, les céphèmes, les pénèmes, les monobactames, les carbapénèmes et les trinèmes (Figure 2).

<sup>1</sup> Janecki, T. *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.

<sup>2</sup>  $\beta$ -lactame : (a) Singh, G. S.; Sudheesh, S. In *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Janecki, T., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, pp. 101-146. (b) Nussbaum, F. V.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Häbich, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072-5129.  $\gamma$ -lactame : (c) Nay, B.; Riache, N.; Evanno, L. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1044-1062. (d) Huang, P.-Q. In *Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*, Royer, J., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, pp. 51-94. (e) Albercht, L.; Albercht, A.; Janecki, T. In *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Janecki, T., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, pp. 147-192.

<sup>3</sup> (a) Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236. (b) Fleming, A. *Rev. Infect. Dis.* **1980**, *2*, 129-139.

<sup>4</sup> Lerner, P. I. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 524.

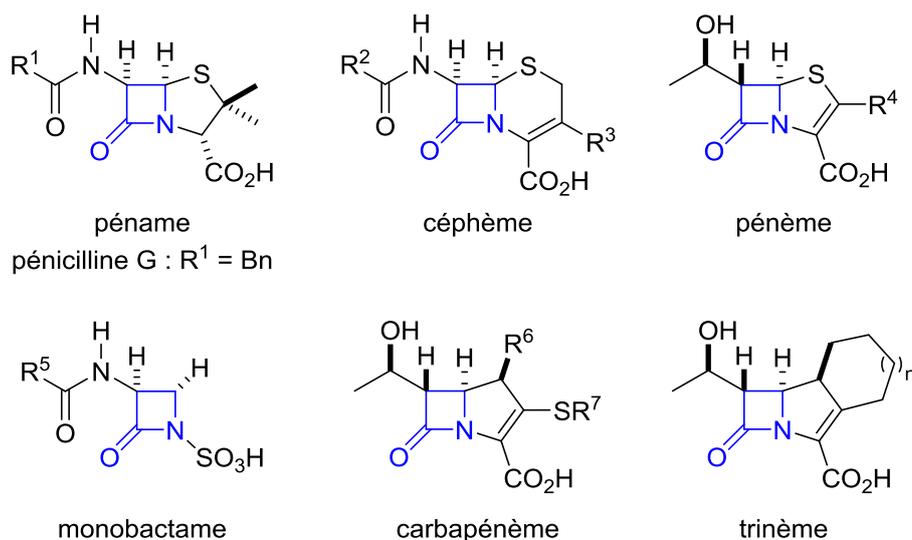


Figure 2 : Grandes classes de la famille des  $\beta$ -lactamines

Le motif  $\gamma$ -lactame est également retrouvé dans les squelettes de molécules naturelles bioactives, et plus particulièrement dans les alcaloïdes (Figure 3).<sup>2c-e,5</sup> Ces composés peuvent avoir des activités antibiotiques, anticancéreuses ou antifongiques. On peut citer la pramanicine : un antifongique,<sup>5a</sup> la salinosporamide A : un anticancéreux (dont sa synthèse est à l'étude au laboratoire),<sup>5b</sup> ou les dérivés de *stemona* comme insecticides potentiels.<sup>5c</sup>

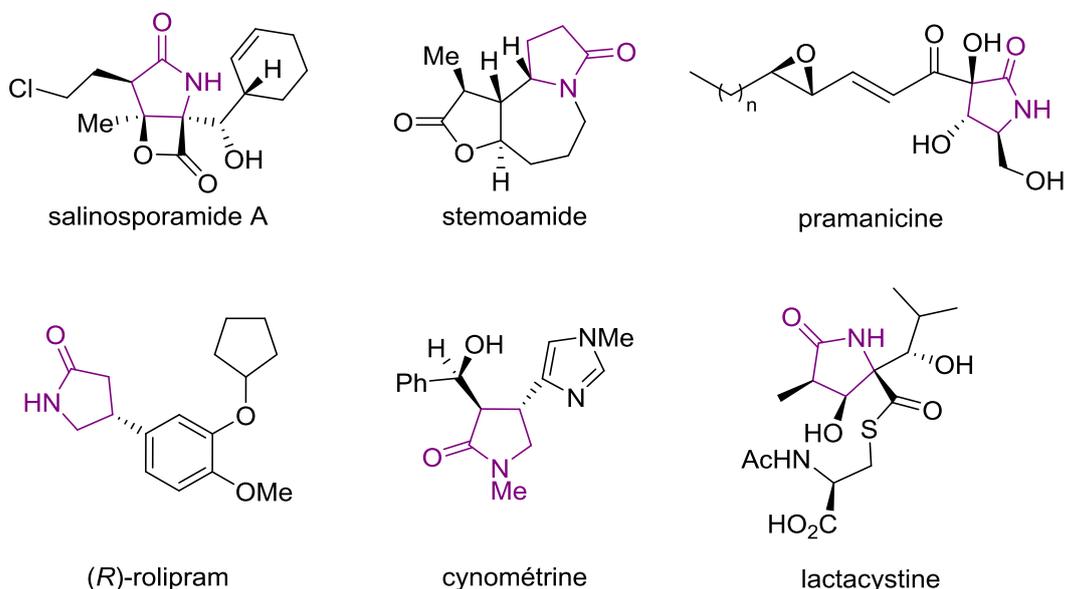


Figure 3 : Molécules bioactives naturelles (sauf rolipram) contenant le motif  $\gamma$ -lactame

<sup>5</sup> Pramanicine : (a) Barret, A. G. M.; Head, J.; Smith, M. L.; Stock, N. S.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6005-6018. Salinosporamide A : (b) Gulder, T. A. M.; Moore, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9346-9367. Stemona : (c) Pili, R. A.; Ferreira de Oliveira, M. da C. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117-127. Cynométrine : (d) Fishwick, C. W. G.; Foster, R. J.; Carr, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3915-3918.

Le motif  $\gamma$ -lactame étant souvent indispensable à l'activité biologique de la molécule, il est aussi utilisé comme pharmacophore en *drug discovery* : le rolipram® en est un exemple (Figure 3).<sup>6</sup> En plus de leur importance dans le domaine de la chimie médicinale, les  $\gamma$ -lactames sont aussi utilisés comme intermédiaires synthétiques dans diverses synthèses (Figure 4).

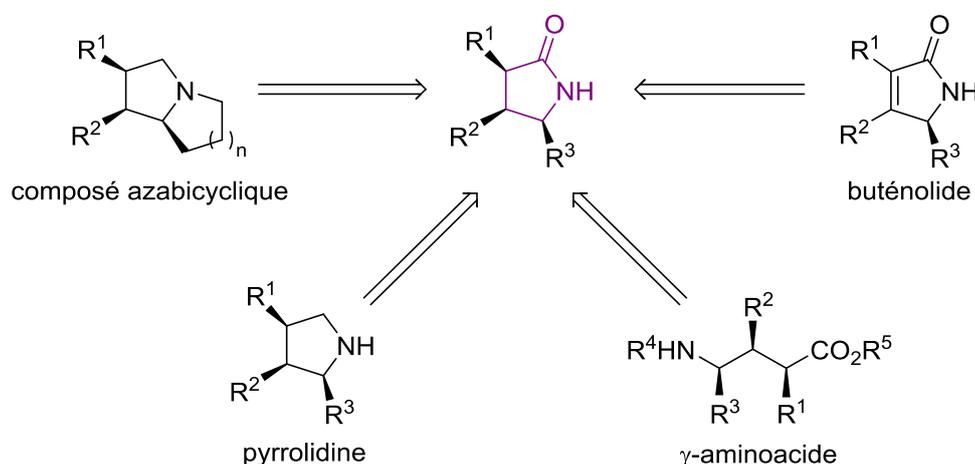


Figure 4 : Le  $\gamma$ -lactame chiral - Intermédiaire synthétique vers de nombreux composés

De nombreuses stratégies ont ainsi été développées pour la construction de ces motifs  $\beta$ - et  $\gamma$ -lactames.<sup>7</sup> Par exemple, les  $\beta$ -lactamines, avec pour motif clé le  $\beta$ -lactame, constituent la famille d'antibiotiques la plus fréquemment utilisée dans le traitement des maladies infectieuses. Cependant, étant donné l'émergence de souches bactériennes résistantes aux  $\beta$ -lactamines, la synthèse de nouveaux antibiotiques de type  $\beta$ -lactame est devenu indispensable. Parmi toutes les voies de synthèses développées, celle qui reste encore de nos jours la plus utilisée est la réaction de cycloaddition [2+2] entre une imine et un cétène, connue sous le nom de réaction de Staudinger (Schéma 1).<sup>7a</sup> Cette cycloaddition découverte en 1907 par Staudinger est la première synthèse décrite du motif  $\beta$ -lactame.<sup>8</sup> Depuis, la cycloaddition entre un cétène et une imine a été largement développée, notamment en version asymétrique.<sup>7a,9</sup>

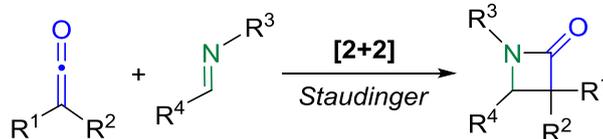


Schéma 1 : Synthèse de  $\beta$ -lactames *via* une cycloaddition [2+2] du couple cétène/imine

<sup>6</sup> Rolipram : (a) Yoon, C. H.; Nagle, A.; Chen, C.; Gandhi, D.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2259-2262. (b) Shao, C.; Yu, H.-J.; Wu, N.-Y.; Tian, P.; Wang, R.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 788-791.

<sup>7</sup>  $\beta$ -lactame : (a) Pitts, C. R.; Leckta, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930-7953.  $\gamma$ -lactame : (b) voir ref 2d.

<sup>8</sup> Staudinger, H. *Chem. Ber.* **1907**, *40*, 1145-1148.

<sup>9</sup> Orr, R. K.; Calter, M. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3545-3565.

Cette réaction de cycloaddition [2+2] de Staudinger met en jeu les cétènes, des 'intermédiaires réactifs'. Depuis leur découverte en 1905,<sup>10</sup> les cétènes fascinent les organiciens du fait de leurs propriétés atypiques et de leur spectre de réactivité unique.<sup>11</sup> Les cétènes sont utilisés en synthèse dans deux grandes classes de réactions : les réactions d'addition et les réactions de cycloaddition, largement dominées par les cycloadditions [2+2].<sup>12</sup>

Depuis les années 1980, notre laboratoire s'intéresse à l'étude de ces cycloadditions [2+2] des cétènes en version asymétrique. Ainsi, il a été montré que la réaction de cycloaddition [2+2] entre le dichlorocétène et des éthers d'énols chiraux est une méthode de synthèse efficace des dichlorocyclobutanones fonctionnalisées chirales.<sup>13a-d</sup> Les cyclobutanones peuvent être engagées dans différentes procédures d'expansion de cycle,<sup>13</sup> notamment une transposition de Beckmann pour former des  $\gamma$ -lactames (Schéma 2).<sup>13b-d</sup>

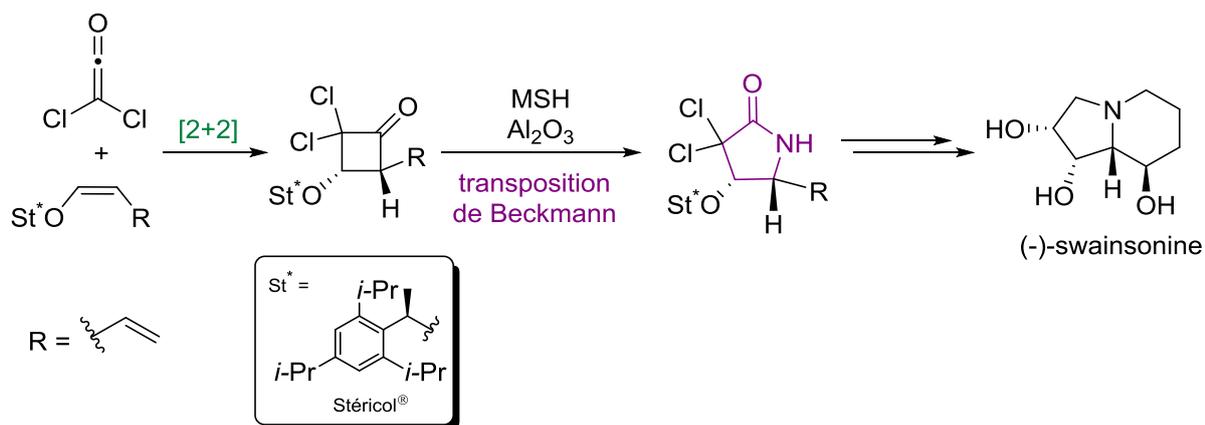


Schéma 2 : Exemple de molécule naturelle synthétisée au laboratoire *via* une cycloaddition [2+2] du dichlorocétène

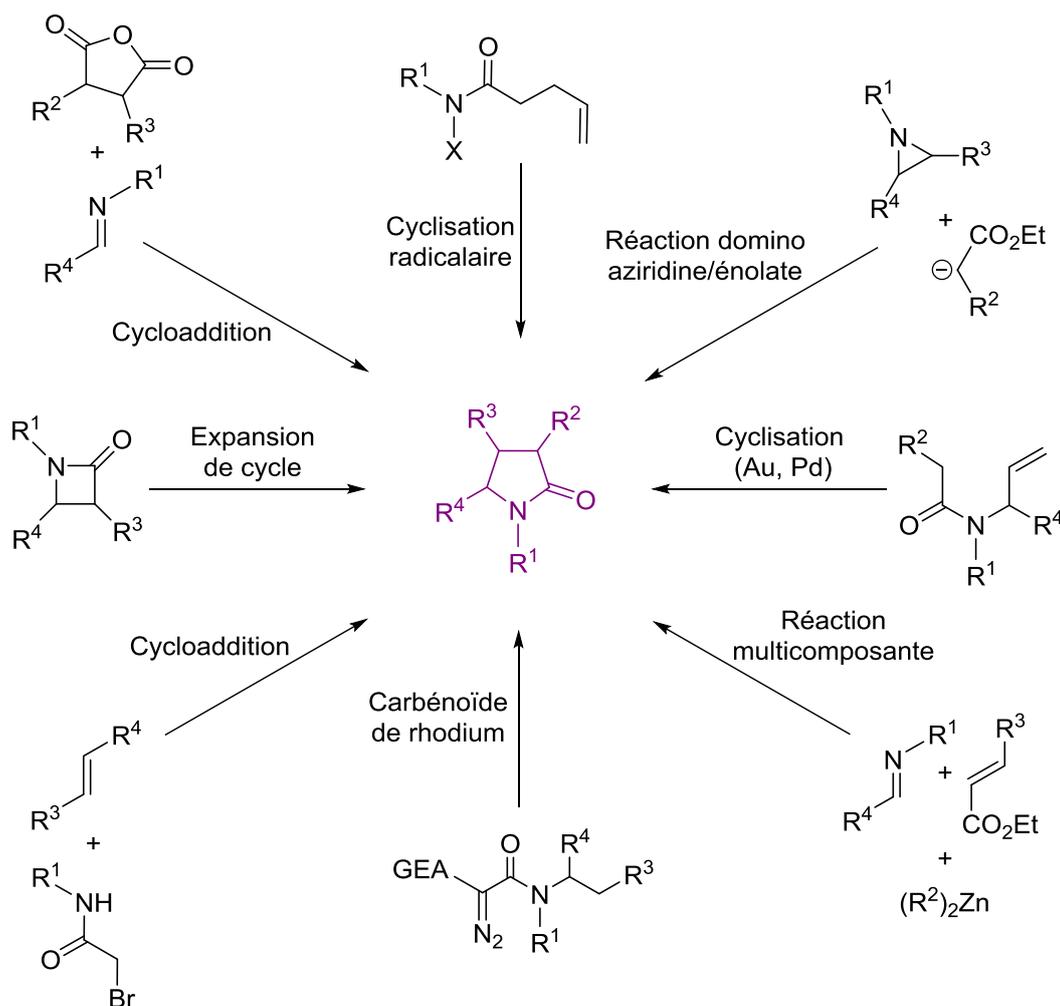
D'autres stratégies ont été développées pour la construction du motif  $\gamma$ -lactame. Parmi les plus classiques, on peut citer : les expansions de cycle, les cyclisations radicalaires ou électrophiles, les cycloadditions formelles, les insertions C-H catalysées au rhodium, les cyclisations à l'or ou au palladium, les réactions multicomposantes, ou encore les réactions d'addition-cyclisation d'une aziridine avec un énoI (Schéma 3).<sup>2c,d</sup> Ces réactions se font souvent en plusieurs étapes et sont substrats-dépendantes.

<sup>10</sup> Staudinger, H. *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 1735-1739.

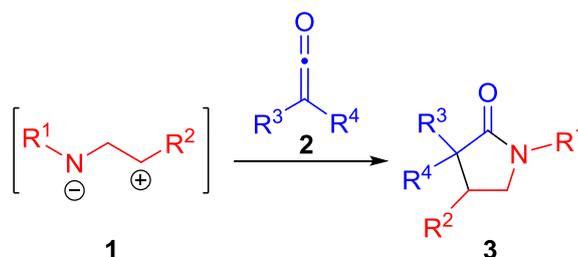
<sup>11</sup> Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6771-6803.

<sup>12</sup> Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7287-7342.

<sup>13</sup> (a) de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942. (b) Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210-5211. (-)-swainsonine : (c) Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739-4742. (d) Ceccon, J.; Danoun, G.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029-2031. (e) Darses, B.; Greene, A. E.; Coote, S. C.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 821-824. (f) Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1710-1721.

Schéma 3 : Exemples de méthodes de synthèse des  $\gamma$ -lactames

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au développement d'une méthode de synthèse du motif  $\gamma$ -lactame alternative à celles décrites, dans l'idéal plus rapide et flexible, tout en mettant à profit l'expertise du laboratoire sur la chimie du cétène. Nous avons décidé d'étudier la cycloaddition [3+2] entre un cétène et un dipôle 1,3 azoté (**1**), qui offrirait un accès direct aux  $\gamma$ -lactames (Schéma 4).

Schéma 4 : Méthode de synthèse des  $\gamma$ -lactames envisagée *via* une cycloaddition [3+2] des cétènes

Les cétènes sont des intermédiaires très communs en synthèse, du fait de leur large spectre de réactivité. Comme notre laboratoire a pu le démontrer, ce sont de très bons partenaires dans les réactions de cycloaddition [2+2], mais aussi dans les cycloadditions [4+2]. En ce qui concerne les réactions de cycloaddition [3+2] des cétènes, elles n'ont été que très peu décrites dans la littérature. Les dipôles 1,3 pouvant être impliqués dans des cycloadditions [3+2] des cétènes sont restreints, et seront abordés dans le **Chapitre I** de ce manuscrit.

La réaction de cycloaddition [3+2] des cétènes avec le dipôle **1** n'est pas décrite. Ce dernier pourra être généré *in situ* via l'activation d'une aziridine (Schéma 5). Les aziridines sont connues pour être de très bons précurseurs d'ylures azotés, *via* une ouverture sélective de la liaison C-N.<sup>14</sup> Nous avons ainsi décidé d'explorer cette voie d'activation d'aziridine comme dipôle 1,3 en cycloaddition [3+2] avec un cétène (**Chapitre II**).

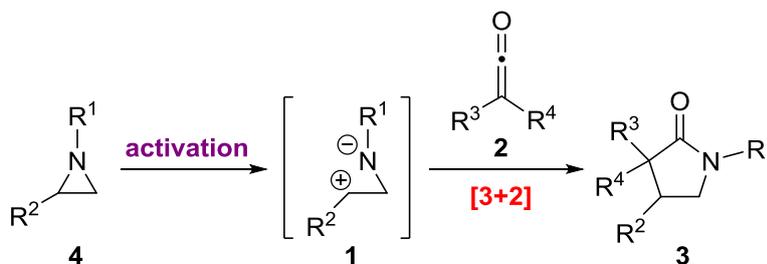


Schéma 5 : Etude d'une nouvelle réaction de cycloaddition [3+2] du couple cétène/aziridine

Parallèlement, afin d'obtenir un accès plus direct aux  $\gamma$ -lactames, nous avons envisagé de s'affranchir de l'étape d'isolement et de purification de l'aziridine. Différentes méthodes d'aziridination, déjà décrites dans la littérature, ont été testées afin de déterminer si l'une d'entre elles pouvait être compatible avec la cycloaddition du cétène (**Chapitre III et IV**).

<sup>14</sup> Cardoso, A. L.; Pinho e Melo T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 33, 6479-6501.

# Chapitre I : Les cétènes

L'isolement au début du XX<sup>e</sup> siècle des radicaux par Gomberg,<sup>15</sup> suivi de près par la mise en évidence d'intermédiaires cationiques,<sup>16</sup> marque l'apparition des 'intermédiaires réactifs'. Ces derniers étant difficilement isolables et caractérisables, leur rôle en chimie organique a longtemps été controversé. Il faut attendre l'analyse de Leffler dans les années 1950,<sup>17</sup> pour qu'ils soient reconnus à part entière comme des entités chimiques. Ils sont devenus essentiels dans la chimie de par leur grande réactivité, tout en étant isolables pour certains.<sup>18</sup> Cette grande famille d'intermédiaires ne se résume pas seulement aux radicaux ou aux ions, mais aussi à d'autres espèces telles que les carbènes, les benzyne, ou encore les cétènes.<sup>19</sup>

## I. Les cétènes

### I.1 Un peu d'histoire

Les cétènes appartiennent à la première génération des intermédiaires réactifs et leur découverte remonte déjà à plus de 100 ans. En observant l'apparition de sels de chlorure de tripropylammonium lors de la réaction de la tripropylamine sur le chlorure de diphenylacétyle (**5**) en 1901, Wedekind vient de réaliser la première préparation du diphenylcétène (Schéma 6).<sup>20</sup> Il propose la formation de l'intermédiaire **6**, pouvant être considéré comme l'équivalent du cétène, mais qu'il n'a pu isoler et caractériser.

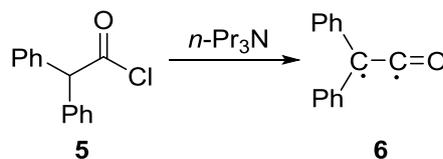


Schéma 6 : Génération du premier cétène par Wedekind

<sup>15</sup> (a) Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757-771. (b) Gomberg, M. *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 3150-3163.

<sup>16</sup> Kehrmann, F.; Wentzel, F. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 3815-3819.

<sup>17</sup> Leffler, J. E. *The Reactive Intermediates of Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **1956**.

<sup>18</sup> Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5778-5785.

<sup>19</sup> Tidwell, T. T. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 211-214.

<sup>20</sup> Wedekind, E. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2070-2077.

Un an plus tard, Wolff manipule lui aussi un cétène *via* une toute autre transformation, connue aujourd'hui sous le nom de *réarrangement de Wolff* (Schéma 7).<sup>21</sup> Le cétène **8** est généré par un réarrangement de l' $\alpha$ -diazocétone **7** chauffée à reflux dans l'eau. L'hydrolyse du cétène **8** conduit à l'acide **9**, qui après décarboxylation donne la cétone **10**. A l'époque, Wolff décrit l'acide **9** comme étant l'intermédiaire de ce réarrangement. Il faudra attendre 1909, pour que le cétène soit reconnu comme étant l'intermédiaire clé du *réarrangement de Wolff*.<sup>22</sup>

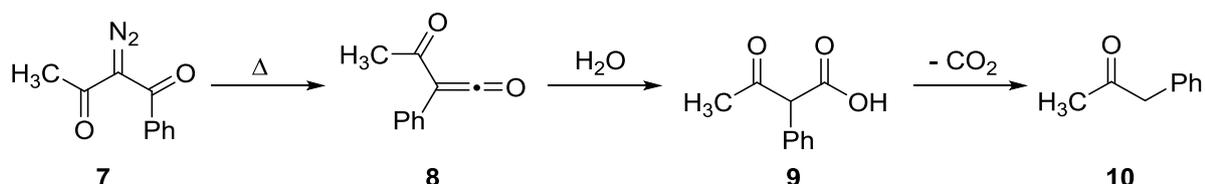


Schéma 7 : Génération du cétène *via* le réarrangement de Wolff

Ce sont les travaux de Staudinger en 1905, à l'Université de Strasbourg, qui sont considérés comme la véritable découverte des cétènes. S'inspirant des travaux de Gomberg sur le radical triphénylméthyle,<sup>15</sup> Staudinger étudie alors les espèces radicalaires. Par action du zinc sur le chlorure d'acyle  $\alpha$ -chloré **11**, il n'a pas obtenu l'espèce radicalaire **13**, mais le diphenylcétène (**12**) (Schéma 8).<sup>10</sup>

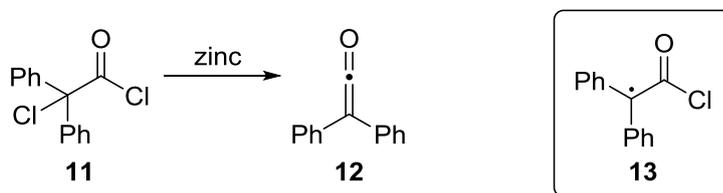


Schéma 8 : Isolement du premier cétène par Staudinger

Pendant ce temps, Wilsmore met au point la synthèse du cétène nu ( $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ ) par thermolyse d'anhydride acétique en présence de platine (Schéma 9).<sup>23</sup>

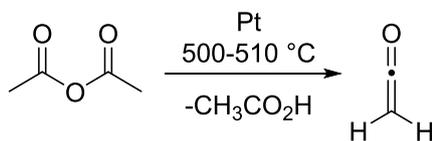


Schéma 9 : Synthèse du cétène nu par thermolyse d'anhydride acétique

<sup>21</sup> Wolff, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 325, 129-195.

<sup>22</sup> Schröter, G. *Chem. Ber.* **1909**, 42, 2336-2349.

<sup>23</sup> Wilsmore, N. T. M. *J. Chem. Soc.* **1907**, 91, 1938-1941.

Depuis la découverte des cétènes, de nombreux groupes ont étudié cette espèce réactive atypique du fait de ses propriétés physiques et de sa réactivité particulière. Les cétènes sont ainsi devenus des précurseurs courants en synthèse.<sup>24</sup>

## I.2 Structure et réactivité des cétènes

Les cumulènes sont une famille de composés avec un large spectre de réactivité, incluant par exemple les allènes, les céténimines, les isocyanates, ou encore les cétènes. Ces derniers sont caractérisés par une liaison ‘hétéroallénique’ atypique qui est à l’origine de leur réactivité singulière. L’orbitale moléculaire de plus haute énergie (HOMO) d’un cétène est perpendiculaire au plan de ce dernier, tandis que l’orbitale moléculaire de plus basse énergie (LUMO) se situe dans le plan (Figure 5).<sup>11</sup> Le carbone  $\beta$  du cétène a donc un caractère nucléophile, tandis que le carbone en  $\alpha$  est électrophile.

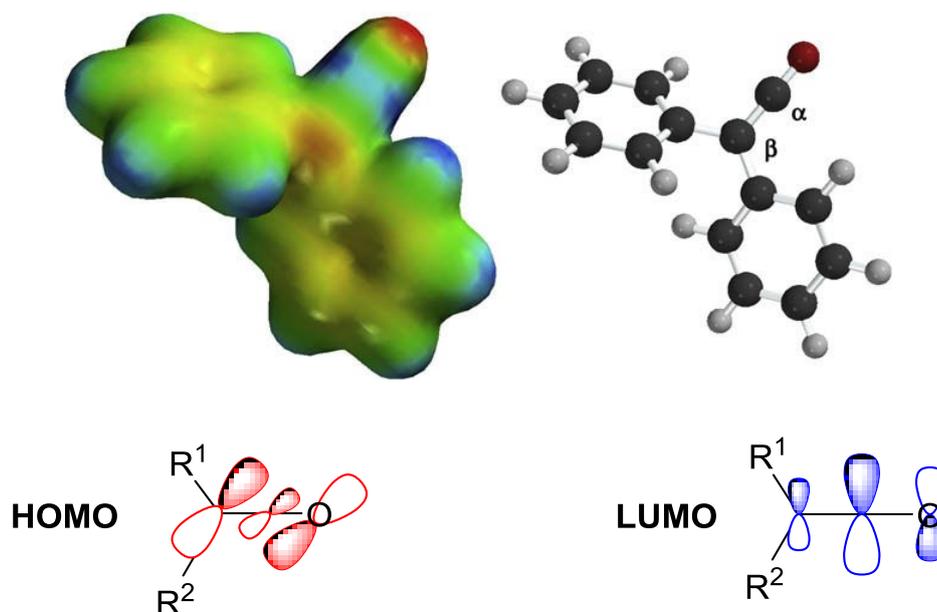


Figure 5 : Densité électronique du diphénylcétène (rouge = riche en électrons, bleu = déficient en électrons)

Du fait de cette structure électronique particulière, un des pendants de la chimie des cétènes est leur forte propension à dimériser (Schéma 10). Le cétène nu **14** ou les cétènes monosubstitués ont tendance à former à la fois le dimère cyclobutanedione **15** et la  $\beta$ -lactone **16**,<sup>25</sup> tandis que pour les cétènes disubstitués, le dimère de type cyclobutanedione **19** est

<sup>24</sup> Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1081-1096.

<sup>25</sup> Tenud, L.; Weilenmann, M.; Dallwigk, E. *Helv. Chim. Acta.* **1977**, 60, 975-977.

favorisée.<sup>26</sup> Le dimère **17**, résultant de la cycloaddition entre les deux liaisons C=O des cétènes, n'a quant à lui, jamais été observé expérimentalement.

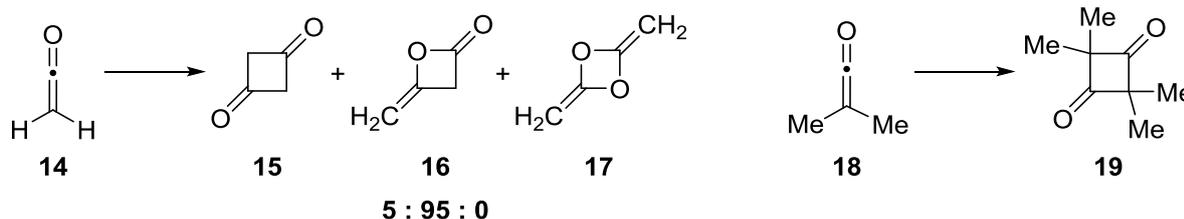


Schéma 10 : Dimérisation de cétènes

Cette dimérisation parasite peut être limitée en générant le cétène *in situ* au cours de la réaction, afin de garder sa concentration très faible. Il est également possible de modifier la substitution du cétène qui joue un rôle dans leur stabilité. Un cétène stabilisé aura moins tendance à dimériser, et restera disponible pour réagir avec un autre composé.

Malgré leur grande réactivité, certains cétènes peuvent être isolés, distillés, puis conservés pendant plusieurs semaines à basse température : c'est notamment le cas du diphénylcétène, du di-*tert*-butylcétène ou encore du triméthylsilylcétène. D'un point de vue électronique, les cétènes sont stabilisés par des substituants  $\pi$ -accepteurs ou des groupements capables de donner des électrons au carbonyle du cétène. De façon complémentaire, des substituants encombrants sur le carbone  $\beta$  du cétène rendent l'accès au site réactif plus difficile, ce qui stabilise également le cétène (tel que le di-*tert*-butylcétène). Quant aux groupements électro-attracteurs et  $\pi$ -donneurs, ils vont déstabiliser le cétène.<sup>27</sup> Ainsi, les cétènes halogénés, hautement réactifs, ont été inconnus jusqu'aux années 1960. Brady a été un pionnier dans le développement de la chimie des cétènes halogénés (fluoro-, chloro-, bromo-cétènes).<sup>28</sup> Ils ne sont pas isolables, mais sont générés et piégés directement dans le milieu réactionnel.<sup>28,29</sup>

<sup>26</sup> Staudinger, H.; Klever, H. W. *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 968-971.

<sup>27</sup> (a) Gong, L.; McAllister, M. A.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6021-6028. (b) McAllister, M. A.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4506-4515.

<sup>28</sup> (a) Brady, W. T.; Lidell, H. G.; Vaughan, W. L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 626-628. (b) Brady, W. T. *J. Org. Chem.* **1966**, *312*, 2676-2678.

<sup>29</sup> (a) Brady, W. T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2949-2966. (b) Dawson, D. F.; Holmes, J. L. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 5217-5220. (c) Tidwell, T. T. *Ketenes*, 2nd ed., Wiley-Interscience, Hoboken, **2006**, pp. 321-342.

### I.3 Méthodes de préparation des cétones

Au vu de la diversité des cétones et de l'importance de leurs substituants pour leur réactivité et stabilité, de nombreuses méthodes de préparation des cétones ont été développées, qui peuvent être regroupées en quatre grandes classes.

#### a) Génération par thermolyse

La thermolyse de dimères est une méthode simple pour générer des cétones disubstituées et relativement stables (Schéma 11).<sup>30</sup>

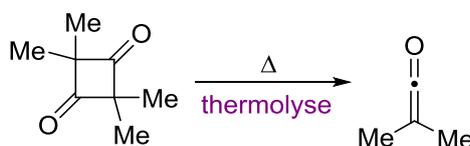


Schéma 11 : Préparation du diméthylcétène par thermolyse de son dimère

Cette coupure de dimère peut également être faite par photolyse, mais les rendements plus faibles sont dus à une réaction secondaire de décarbonylation.<sup>31</sup>

La thermolyse d'anhydride permet aussi de générer des cétones diversement substituées : les anhydrides étant facilement accessibles à partir des acides maloniques correspondants (Schéma 12).<sup>32</sup>

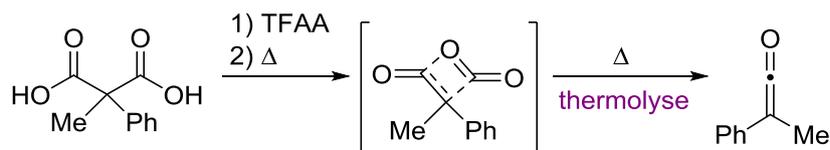


Schéma 12 : Préparation du méthylphénylcétène par thermolyse d'anhydride

Les cétones peuvent également être générées par thermolyse d'éthers d'ynol. Décrite pour la première fois en 1954 par Ficini,<sup>33</sup> le cétène, produit de la réaction, n'a été isolé et reconnu comme tel qu'en 1958.<sup>34</sup> Le cétène est obtenu par un transfert concerté d'hydrogène *via* un état de transition cyclique à 6 centres (Schéma 13).

<sup>30</sup> Clemens, R. J. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 241-318.

<sup>31</sup> Haller, I.; Srinivasan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1144-1145.

<sup>32</sup> (a) Duckworth, A. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3146-3148. (b) Kresze, G.; Runge, W.; Ruch, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *756*, 112-117.

<sup>33</sup> Ficini, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 1367-1371.

<sup>34</sup> Nieuwenhuis, J.; Arens, J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* **1958**, *77*, 761-768.

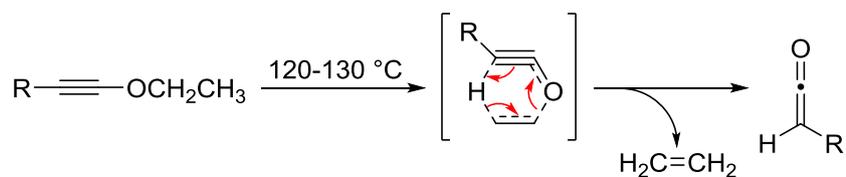


Schéma 13 : Premier exemple de génération de cétones par thermolyse d'éthers d'ynol

La nature du groupement alkoxy des éthers d'ynol influe sur la température de thermolyse : les groupements alkoxy tertiaires sont beaucoup plus réactifs que les groupements secondaires, et eux-mêmes beaucoup plus réactifs que les groupements primaires.<sup>35</sup> De cette façon, l'éther d'ynol *O-tert*-butyle **20** est utilisé pour générer des cétones thermosensibles à basse température (40 °C), tels que le cétène nu **14** (Schéma 14).<sup>36</sup>

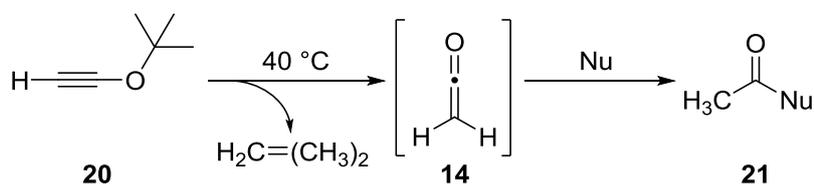


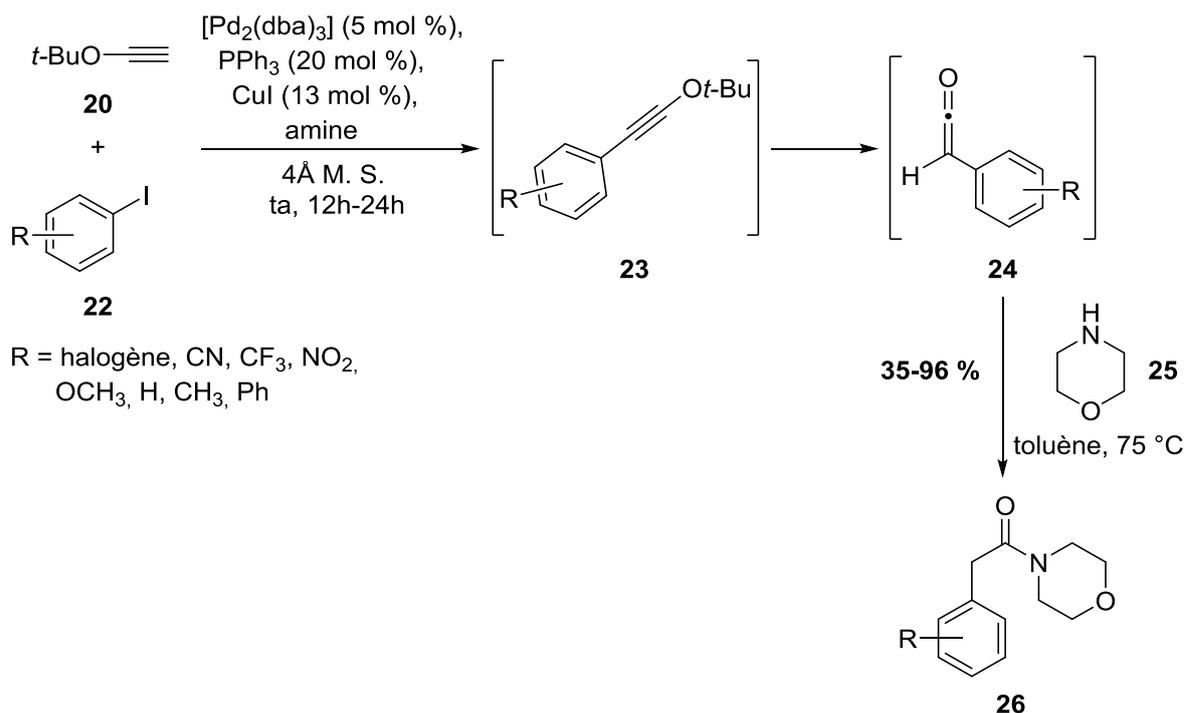
Schéma 14 : Génération du cétène nu par thermolyse de l'éther d'ynol *O-tert*-butyle

Cette méthode a été étendue à de nombreux cétones monosubstitués, directement à partir des iodures d'aryle **22**, générant *in situ* l'éther d'ynol **23** par réaction de couplage entre l'iodure d'aryle **22** et l'éther d'ynol *O-tert*-butyle **20** (Schéma 15).<sup>37</sup>

<sup>35</sup> Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Serratosa, F.; Valentí, E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5532-5538.

<sup>36</sup> (a) Pericàs, M. A.; Serratosa, F.; Valentí, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2311-2316. (b) Valentí, E.; Pericàs, M. A.; Serratosa, F.; Mana, D. *J. Chem. Res. (S)*, **1990**, 118-119.

<sup>37</sup> Zhang, W.; Ready, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1-6.

Schéma 15 : Génération de cétones monosubstituées *in situ* à partir d'iodures d'aryle

### b) Génération par réarrangement d' $\alpha$ -diazocétones

Le réarrangement d' $\alpha$ -diazocétones conduit à des cétones diversement substitués dans des conditions thermiques ou photochimiques, comme dans le cas du monophénylcétène (Schéma 16).



Schéma 16 : Préparation du monophénylcétène par réarrangement de Wolff

L'avantage de cette méthode est la possibilité de contrôler la génération du cétène par photolyse *in situ*. Le cétène se trouve ainsi dilué en solution, diminuant les réactions secondaires de dimérisation.<sup>18</sup>

### c) Génération par déchloration

Le premier cétène isolé a été généré selon une méthode de déchloration du chlorure d'acyle  $\alpha$ -chloré en présence de zinc (Schéma 8).<sup>10</sup> Cette méthode est toujours utilisée, notamment pour former le dichlorocétène, à partir du chlorure de trichloroacétyle avec le couple zinc/cuivre (Schéma 17).<sup>13</sup>

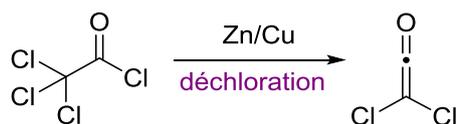


Schéma 17 : Préparation du dichlorocétène par déchloration avec le couple zinc/cuivre

#### d) Génération par déshydrohalogénéation

Une dernière méthode de génération de cétones, couramment utilisée, consiste à réaliser une déshydrohalogénéation d'un chlorure d'acide (réactif commercial et peu cher) par une amine tertiaire (Schéma 18).

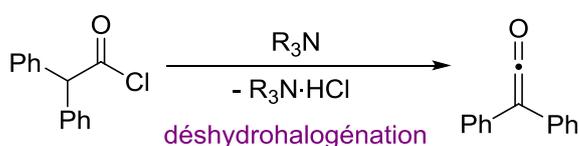


Schéma 18 : Préparation du diphénylcétène par déshydrohalogénéation du chlorure d'acide

Les sels de trialkylammonium formés lors de la génération du cétène peuvent dans certains cas induire une baisse de la diastéréosélectivité, comme dans les cycloadditions [2+2] de Staudinger.<sup>11,38</sup> Avec des cétones stables, le cétène généré peut être filtré et purifié avant d'être engagé dans la réaction suivante. Pour les autres cétones non isolables, des bases supportées sur résines peuvent être utilisées, ce qui permet d'obtenir le cétène sans sous-produit. Ainsi, en utilisant une base phosphazène supportée sur résine (BEMP), il est possible de générer efficacement des cétones monosubstitués, sans sels de trialkylammonium (Schéma 19).<sup>39</sup> Cette méthode est chère : 5 grammes de BEMP supportée comportant environ 11 mmoles de base libre, coûtent 619 euros.

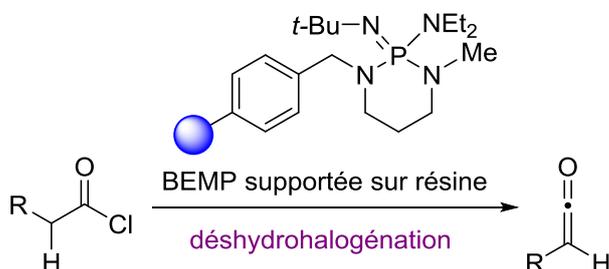


Schéma 19 : Préparation de cétones monosubstitués par déshydrohalogénéation via une base supportée sur résine

<sup>38</sup> Hegedus, L. S.; Montgomery, J.; Narukawa, Y.; Snustad, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5784-5791.

<sup>39</sup> (a) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Wack, H.; Drury, W. J.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3963-3965. (b) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853-10859. (c) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4114-4119.

Une autre méthode a aussi été développée, connue sous le nom de ‘déprotonation avec une base relais’, combinant l’utilisation d’une base cinétique et d’une base thermodynamique (Schéma 20).<sup>11,40</sup> Le chlorure d’acide est déshydrohalogéné par une base cinétique introduite en quantité catalytique. Cette dernière est ensuite régénérée par la base thermodynamique qui vient capter le proton. Les bases cinétiques utilisées sont des amines tertiaires telles que la triéthylamine, la diisopropylamine, ou encore des dérivés de la quinine ou quinidine. Les bases thermodynamiques doivent quant à elles être non nucléophiles : les plus couramment utilisées sont les éponges à protons (par exemple le (1,8-bis(diméthylamino)naphtalène), le carbonate de potassium, ou encore l’hydrure de sodium).

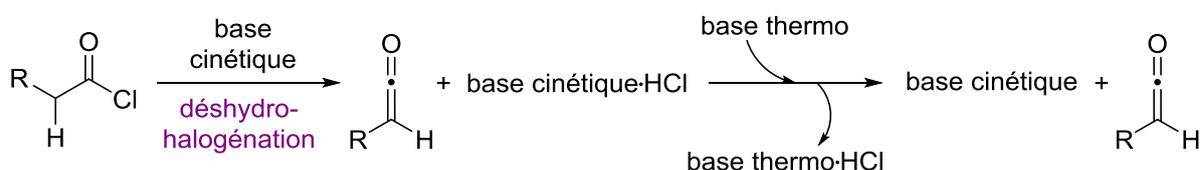


Schéma 20 : Préparation de cétènes monosubstitués par ‘déprotonation avec une base relais’

En un siècle, les chimistes ont mis au point des méthodes simples et efficaces de génération de cétènes. Ainsi, même les cétènes les plus réactifs, comme par exemple les cétènes monosubstitués, peuvent être générés *in situ*, puis être impliqués dans différentes transformations.

## I.4 Les cétènes en cycloaddition

### a) Préambule

Avec leur large éventail de réactivité, l’utilité des cétènes a très vite été reconnue : ils sont utilisés aussi bien dans l’industrie que dans les laboratoires publics. Dans l’industrie, les cétènes servent notamment à la synthèse de l’anhydride acétique.<sup>18</sup> Ils sont aussi employés dans l’industrie des polymères. Ils sont générés *in situ*, principalement à partir de dérivés de l’acide de Meldrum, avec comme seuls sous-produits du CO<sub>2</sub> et de l’acétone (Schéma 21). La réaction de dimérisation qui s’ensuit donne le produit de polymérisation désiré.<sup>24</sup>

<sup>40</sup> (a) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, W. J., III; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832. (b) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Wack, H.; Esterbrook, J.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2049-2051. (c) Taggi, A. E.; Wack, H.; Hafez, A. M.; France, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 627-629.

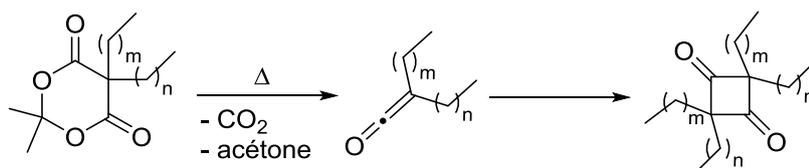


Schéma 21 : Réaction générale de polymérisation croisée par dimérisation de cétones

En synthèse, les cétones sont utilisés dans de nombreuses transformations. Les deux grandes classes de réactions des cétones sont : les réactions d'addition nucléophile et les réactions de cycloaddition (Schéma 22). Les réactions d'addition nucléophile incluent notamment des réactions d'alkoolyse et d'aminolyse.<sup>11</sup> Les réactions de cycloaddition des cétones regroupent les cycloadditions [2+2], [3+2] et [4+2], offrant une voie d'accès directe à des cycles à 4, 5 ou 6 chaînons (Schéma 22).<sup>12</sup> Nous nous intéresserons principalement à cette réactivité des cétones.

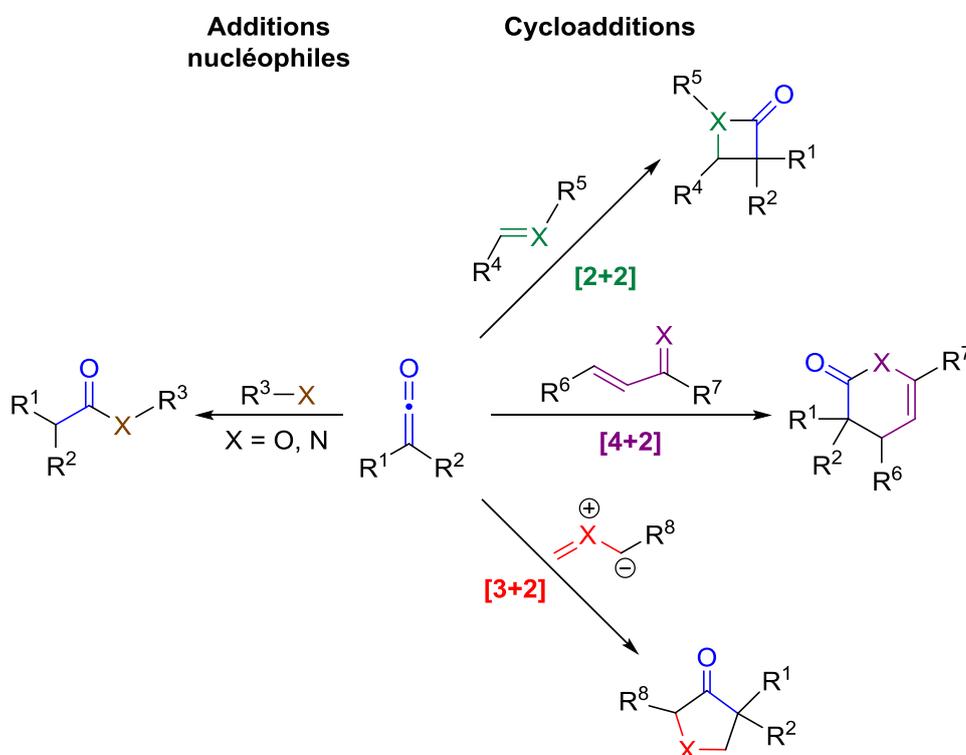


Schéma 22 : Réactivité des cétones - Additions nucléophiles et cycloadditions

### b) Les cétones en cycloaddition [2+2]

La réaction de cycloaddition [2+2] des cétones a été découverte en 1907,<sup>8</sup> peu de temps après la découverte des cétones eux-mêmes.<sup>10</sup> Trois grandes classes de substrats peuvent réagir avec les cétones : les alcènes/alcynes, les carbonyles et les imines (Schéma 23).<sup>41</sup> La

<sup>41</sup> Tidwell, T. T. *Ketenes*, 2nd ed., Wiley-interscience, Hoboken, 2006, pp. 449-513 et pp. 525-532.

cycloaddition a aussi été étendue à d'autres fonctions insaturées telles que des composés nitroso ou des diazènes.<sup>12</sup>

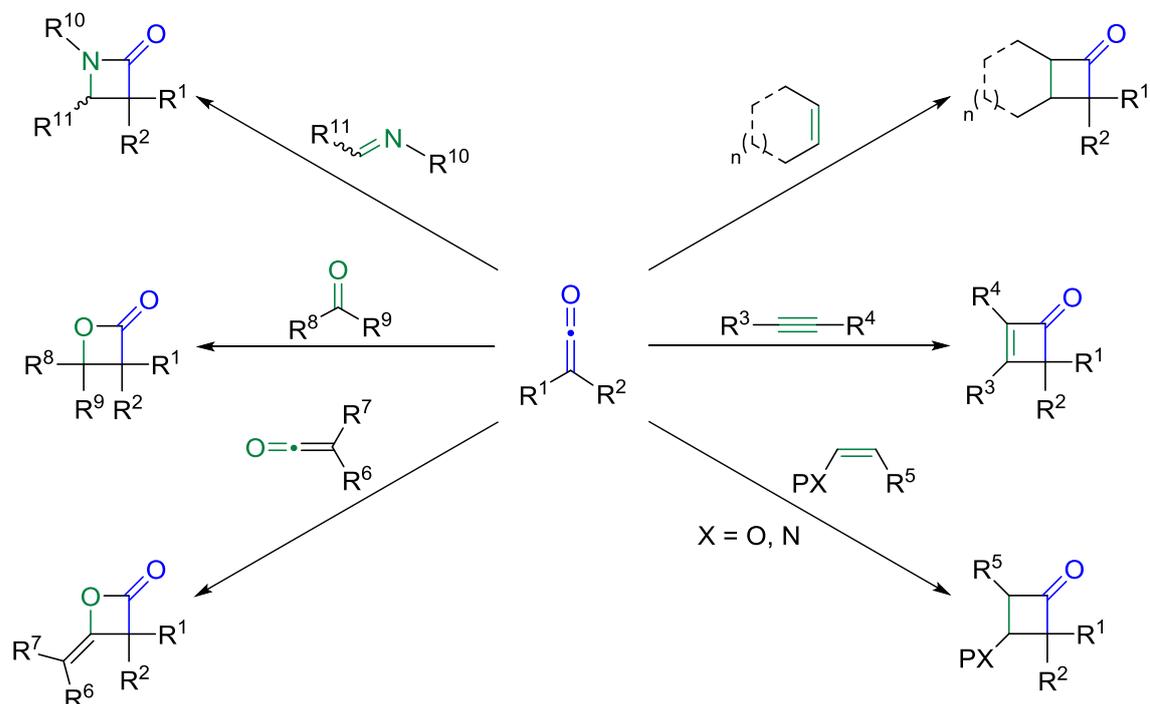


Schéma 23 : Les cétènes en réaction de cycloaddition [2+2]

i) Cycloaddition [2+2] avec des oléfines

La cycloaddition [2+2] thermique entre un cétène et un composé carboné insaturé (alcène, alcyne) forme respectivement des cyclobutanones et des cyclobuténone, *via* un processus concerté asynchrone de type  $[2\pi_s+(2\pi_s+2\pi_s)]$ . Les cétènes présentent deux systèmes  $\pi$  orthogonaux au niveau du carbone central, permettant une interaction supplémentaire entre la BV du cétène et la HO de l'oléfine (Figure 6).<sup>42</sup> Ce processus concerté asynchrone conduit à la formation précoce de la liaison C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, immédiatement suivie de la formation de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> (Figure 6).<sup>43</sup>

<sup>42</sup> Fleming, I. *Pericyclic Reactions* Oxford University Press, **2002**, pp. 45-48.

<sup>43</sup> Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149-3155.

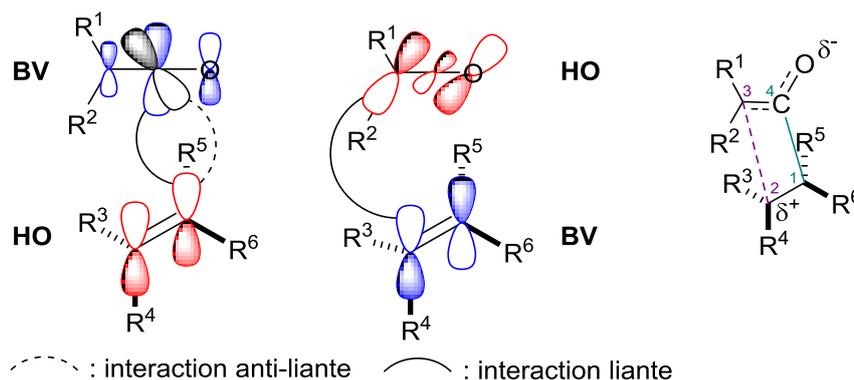


Figure 6 : Interactions orbitales lors de la cycloaddition d'un cétène avec une oléfine

La cycloaddition [2+2] thermique asymétrique des cétènes avec des oléfines implique généralement l'utilisation de substrats ou auxiliaires chiraux. Deux façons d'introduire la chiralité sur les substrats sont envisageables : l'utilisation d'un cétène chiral<sup>44</sup> ou celle d'un alcène chiral.<sup>45,13</sup>

#### ii) Cycloaddition [2+2] avec des imines ou des aldéhydes

La cycloaddition [2+2] des cétènes avec des imines, connue sous le nom de *cycloaddition de Staudinger*, reste à l'heure actuelle, l'une des meilleures méthodes pour obtenir des  $\beta$ -lactames. Il s'agit d'un mécanisme en deux étapes, impliquant l'attaque nucléophile du carbone central du cétène par l'imine formant l'intermédiaire zwitterionique **29**, suivie de la cyclisation de ce dernier (Schéma 24, Eq 24.1). L'utilisation d'une quantité catalytique d'un nucléophile chiral permet l'accès à des  $\beta$ -lactames énantiomériques (**34**) (Schéma 24, Eq 24.2).<sup>11</sup> Dans ce cas, l'imine devient l'électrophile, et le cétène, le nucléophile, *via* la formation d'un cétène-énolate (**32**) par attaque du nucléophile sur le carbone central du cétène. L'utilisation comme nucléophile d'alkaloïdes de Cinchona et leurs dérivés (travaux de Leckta),<sup>40a</sup> des carbènes-*N*-hétérocycles chiraux (travaux de Ye et de Smith),<sup>46</sup> des dérivés ferrocènes chiraux de 4-(pyrrolidino)-pyridine (travaux de Fu),<sup>47</sup> ou encore de systèmes bifonctionnels (base de Lewis chirale combinée à un acide de Lewis),<sup>48</sup> conduit aux  $\beta$ -lactames avec de très bons excès diastéréo- et énantiomériques.

<sup>44</sup> Fräter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Helv. Chim. Acta.* **1986**, *69*, 1858-1861.

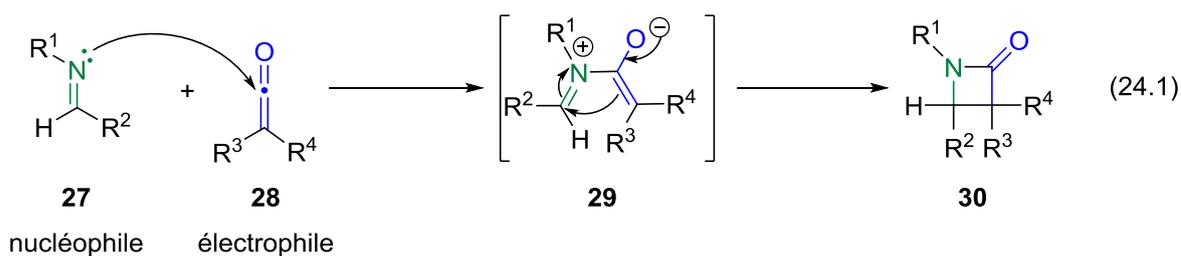
<sup>45</sup> (a) Ganz, I.; Kunz, H. *Synthesis* **1994**, 1353-1358. (b) Cagnon, J. R.; Le Bideau, F.; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2291-2294.

<sup>46</sup> (a) Zhang, Y.-R.; He, L.; Wu, X.; Shao, P.-L.; Ye, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 277-280. (b) Duguet, N.; Campbell, C. D.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1108-1113.

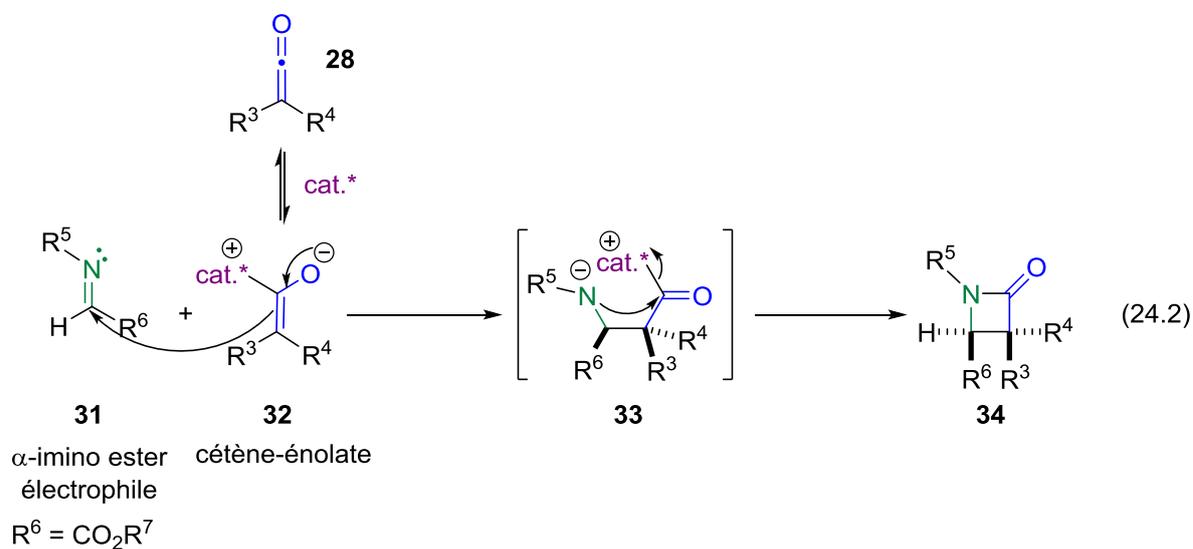
<sup>47</sup> (a) Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1578-1579. (b) Lee, E. C.; Hodous, B. L.; Bergin, E.; Shih, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11586-11587.

<sup>48</sup> (a) France, S.; Wack, H.; Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Witsil, D. R.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1603-1605. (b) France, S.; Shah, M. H.; Weatherwax, A.; Wack, H.; Roth, J. P.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1206-1215.

## Cycloaddition de Staudinger



## Cycloadditions asymétriques et catalytiques

Avec un nucléophile chiral (*cat.\**) :

Avec des acides de Lewis chiraux :



Schéma 24 : Mécanisme général des cycloadditions [2+2] des cétènes avec une imine ou un aldéhyde

La cycloaddition [2+2] asymétrique des cétènes-énoates s'étend aussi aux aldéhydes, offrant un accès rapide à des β-lactones énanti enrichies.<sup>49</sup> Une catalyse par des acides de Lewis

<sup>49</sup> Exemples de [2+2] des cétènes avec des aldéhydes catalysées par des bases de Lewis chirales : (a) voir ref 11. Des phosphines chirales : (b) Mondal, M.; Ibrahim, A. A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1664-1667. (c) Chen, S.; Mondal, M.; Ibrahim, A. A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4920-4929. Des carbènes N-hétérocycliques : (d) He, L.; Lv, H.; Zhang, Y.-R.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8101-8103.

chiraux est aussi possible avec les aldéhydes, donnant les  $\beta$ -lactones (**36**) avec de bons excès énantiomériques (Schéma 24, Eq 24.3).<sup>9</sup> Parmi les acides de Lewis, on peut citer : les complexes d'aluminium-BINOL,<sup>50</sup> de titane-diol,<sup>51</sup> de cuivre-bis(oxazoline),<sup>52</sup> ou encore des complexes *N,N*-dioxide chiraux de scandium ou d'ytterbium.<sup>53</sup>

### c) Les cétènes en cycloaddition [4+2]

Les cétènes sont aussi décrits comme étant de bons partenaires dans les réactions de cycloaddition [4+2]. Ils peuvent réagir avec un large éventail de diènes tels que : des énones,<sup>54</sup> des azadiènes,<sup>55</sup> ou encore des diazènes,<sup>56</sup> pour former des cycles à 6 chaînons (Schéma 25).

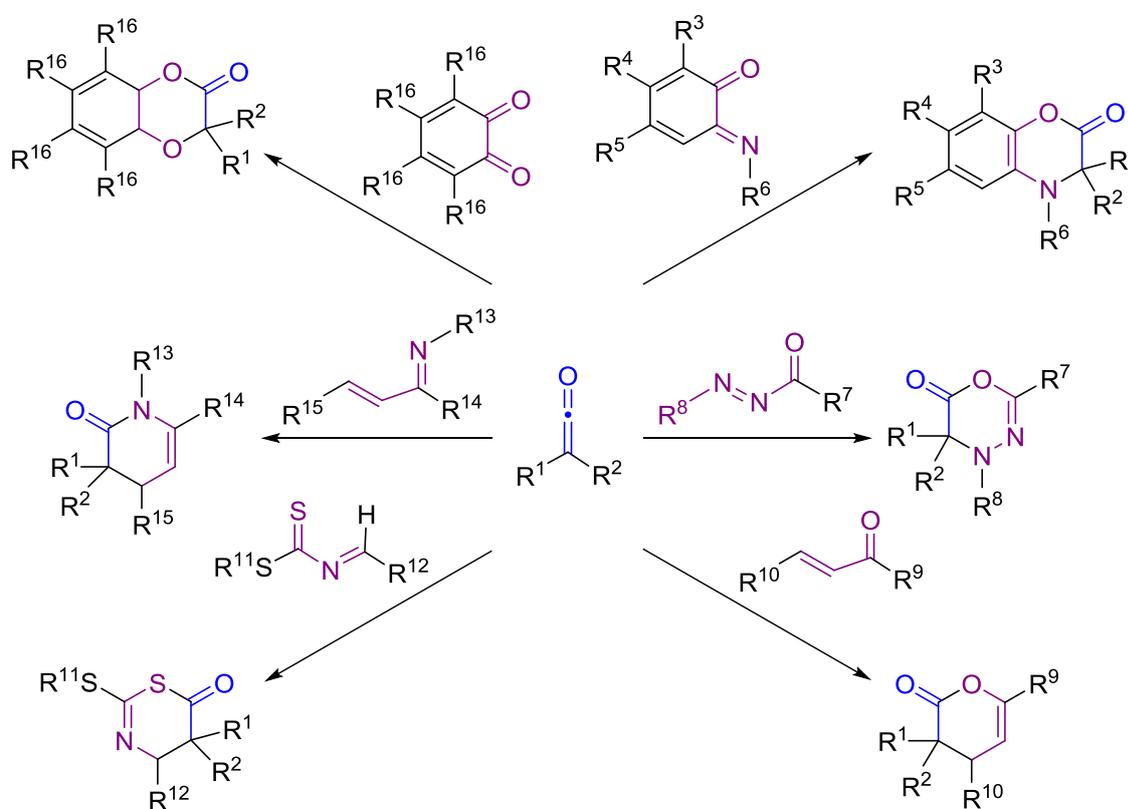


Schéma 25 : Les cétènes en réaction de cycloaddition [4+2]

(e) Wang, X.-N.; Shao, P.-L.; Lv, H.; Ye, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4029-4031. (f) Douglas, J.; Taylor, J. E.; Churchill, G.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3925-3938. Des dérivés de ferrocènes chiraux : (g) Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6358-6360.

<sup>50</sup> Tamai, Y.; Someya, M.; Fukumoto, J.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1549-1550.

<sup>51</sup> Yang, H. W.; Romo, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2877-2880.

<sup>52</sup> Evans, D. A.; Janey, J. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2125-2128.

<sup>53</sup> Hao, X.; Liu, X.; Li, W.; Tan, F.; Chu, Y.; Zhao, X.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 134-137.

<sup>54</sup> Zhang, Y. R.; Zhou, H. Lv, D.; Ye, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *73*, 8473-8476.

<sup>55</sup> Jian, T. Y.; Shao, P. L.; Ye, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2381-2383.

<sup>56</sup> Huang, X. L.; He, L.; Shao, P. L.; Ye, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 192-492.

L'utilisation d'un cétène-énolate zwitterionique chiral donne les cycles à 6 chaînons avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 26, Eq 26.1).<sup>57</sup> La base de Lewis chirale peut être combinée à un acide de Lewis (système catalytique bifonctionnel), permettant ainsi l'activation des diénophiles moins électrophiles.<sup>58</sup> Un seul exemple de cycloaddition [4+2] catalysée par un acide de Lewis chiral (un complexe de cuivre-bis(oxazoline)) a été reporté par le groupe d'Evans (Schéma 26, Eq 26.2).<sup>52</sup>

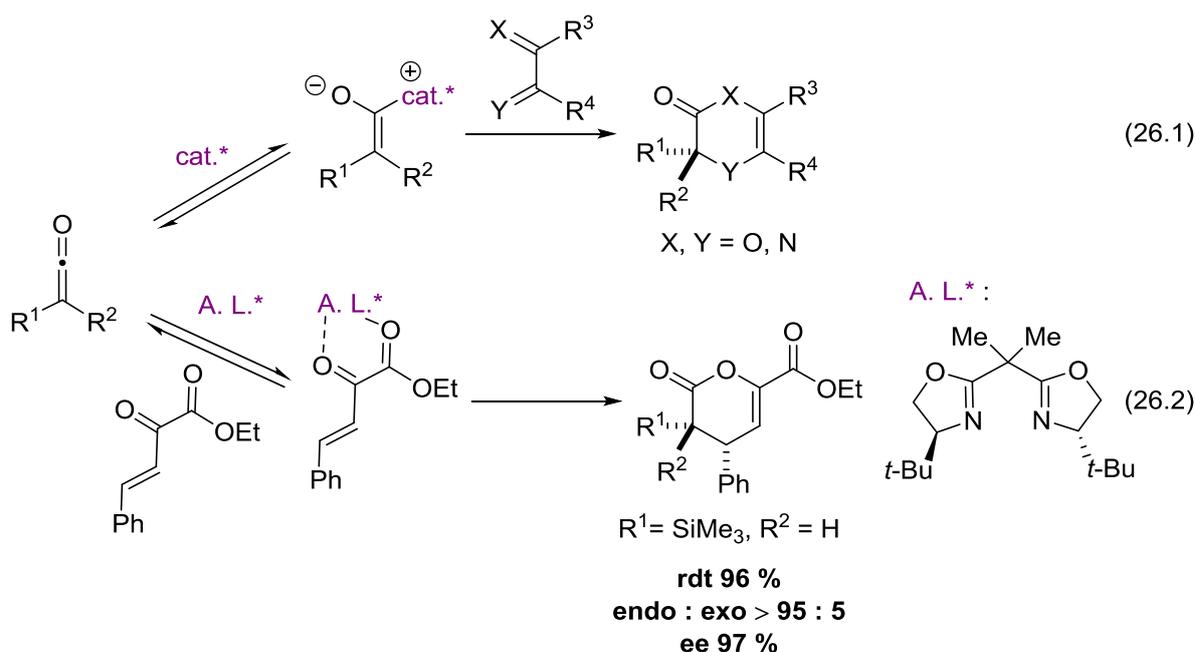


Schéma 26 : Cycloadditions [4+2] asymétriques des cétènes catalysées par des acides ou bases de Lewis chiraux

Les cétènes ont largement démontré leur versatilité dans les réactions de cycloaddition [2+2] et [4+2] réagissant avec une grande diversité de substrats. Le développement de ces cycloadditions en version asymétrique, impliquant généralement l'utilisation de substrats chiraux ou d'un cétène-énolate chiral, permet d'obtenir rapidement des motifs cycliques énantiorenrichis. Ainsi, les cycloadditions [2+2] et [4+2] des cétènes sont largement utilisées en synthèse.

<sup>57</sup> Exemples de [4+2] des cétènes catalysées par des bases chirales : (a) Xu, X.; Wang, K.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11690-11691. (b) Bekele, T.; Shah, M. H.; Wolfer, J.; Ciby, J.; Abraham, C. J.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1810-1811. (c) Wolfer, J.; Bekele, T.; Abraham, C. J.; Dogo-Isonagie, C.; Lectka, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7398-7400. Des carbènes *N*-hétérocycliques : (d) voir ref 54, 55 et 56.

<sup>58</sup> Abraham, C. J.; Paull, D. H.; Scerba, M. T.; Grebinski, J. W.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13370-13371.

### d) Les cétones en cycloaddition [3+2]

En comparaison des cycloadditions [2+2] et [4+2], très peu de réactions de cycloaddition [3+2] des cétones sont décrites. Seuls quelques dipôles 1,3 ont été impliqués dans la cycloaddition [3+2] des cétones : les nitrones, les nitriles oxydes, les diazoalkanes, et les ylures azotés, peuvent être cités comme exemple. Nous présenterons les exemples qui nous ont paru les plus pertinents.

#### i) Cycloaddition [3+2] avec des nitrones ou des nitriles oxydes

Les nitrones sont connues pour être de très bonnes partenaires des réactions de cycloaddition [3+2]. Elles réagissent avec une grande variété de dipolarophiles, comme par exemple avec des alcènes, des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés ou des énals.<sup>59</sup> En 1919, Staudinger reporte le premier exemple de transformation entre une nitronne et un cétène.<sup>60</sup> Contrairement aux autres dipolarophiles, la réaction avec un cétène met en jeu majoritairement l'addition nucléophile de la nitronne sur le cétène, suivie d'un réarrangement avec coupure de la liaison N-O.<sup>60,61</sup> Mais, quelques cas isolés sont décrits où le couple cétène/nitronne réagit *via* une réaction de cycloaddition [3+2].<sup>61d,62</sup>

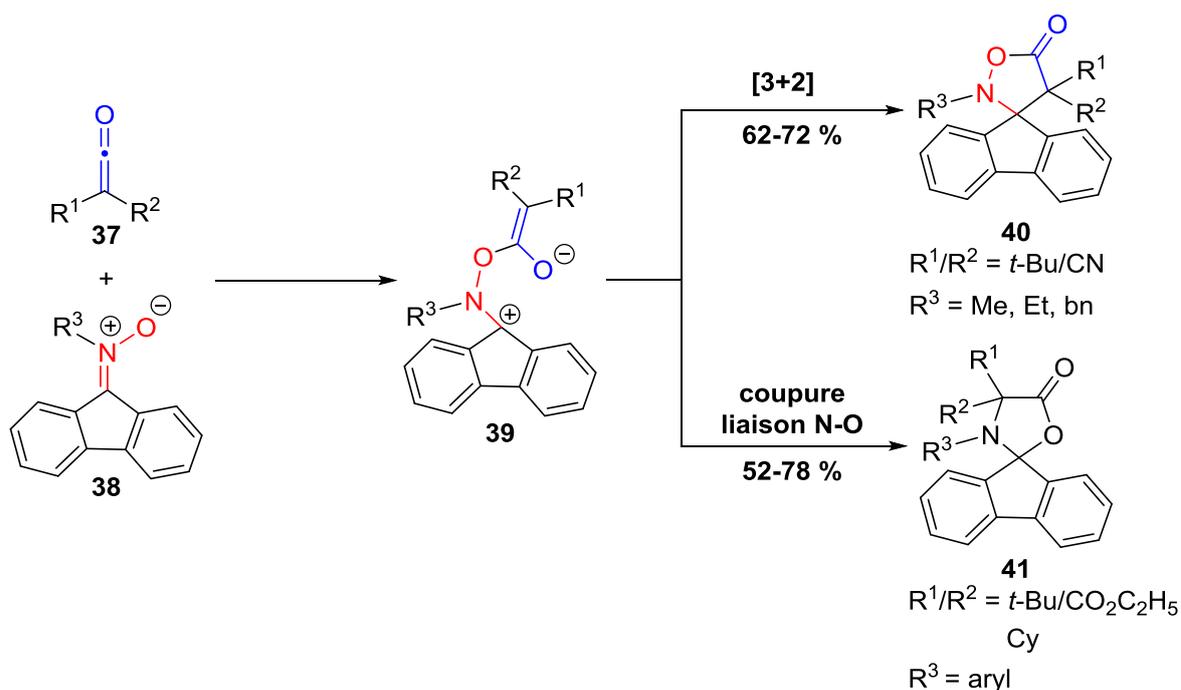
Par exemple, le *tert*-butylcyanocétène **37** et les *N*-alkylnitrones dérivées du fluorène **38** donnent le cycloadduit **40**, selon une réaction de cycloaddition [3+2] (Schéma 27).<sup>61d</sup> A partir des *N*-arylnitrones ou d'autres cétones (cyclohexylcétène, *tert*-butylcarbéthoxycétène), la cycloaddition [3+2] n'est pas observée, dû à un réarrangement de l'intermédiaire **39** impliquant la coupure de la liaison N-O.

<sup>59</sup> (a) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909. (b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366-5412.

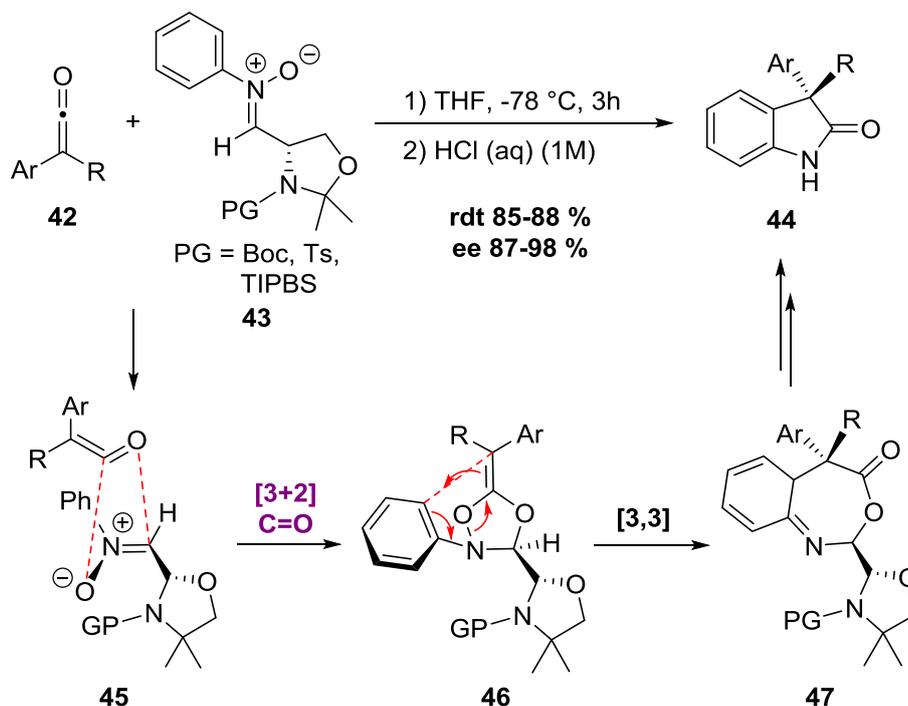
<sup>60</sup> Staudinger, H.; Miescher, K. *Helv. Chim. Acta.* **1919**, *2*, 554-582.

<sup>61</sup> (a) Hassall, C. H.; Lippman, A. E. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1059-1063. (b) Pratt, R. N. P.; Stokes, D. P.; Taylor, G. A. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 2086-2089. (c) Gettins, A. F.; Taylor, G. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1146. (d) Abou-Gharbia, M. A.; Jouillé, M. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2961-2966. (e) Hafiz, M.; Taylor, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1980**, 1700-1705. (f) Evans, A. R.; Hafiz, M.; Taylor, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1984**, 1241-1245. (g) Evans, A. R.; Russell, M.; Taylor, G. A. Yap, C. H. M. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1987**, 1635-1640.

<sup>62</sup> (a) Duguet, N.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3858-3861. (b) Çelebi-Ölçüm, N.; Lam, H.; Richmond, E.; Ling, K. B.; Smith, A. D.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11478-11482. (c) Richmond, E.; Duguet, N.; Slawin, A. M.; Lébl, T.; Smith, A. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2762-2765.

Schéma 27 : Réaction entre les *N*-alkyl et *N*-arylnitrones dérivées du fluorène et des cétènes

Le groupe de Smith a rapporté la synthèse asymétrique des oxindoles 3,3 disubstitués **44** à partir de nitrones chirales **43**, avec de très bons rendements et excès énantiomériques (Schéma 28).<sup>62</sup> La transformation met en jeu des réactions péricycliques en cascade, avec pour réaction clé une cycloaddition [3+2] entre le cétène **42** et la *N*-phénylnitronne chirale **43**, suivie d'un réarrangement hétérosigmatropique [3,3].

Schéma 28 : Synthèse de  $\gamma$ -lactames énantiorenrichis - Cycloaddition [3+2] de cétènes avec une *N*-phénylnitronne chirale

Dans certains cas, les oxydes de nitriles réagissent avec les cétones dans une cycloaddition [3+2]. Par exemple, le cycloadduit **50** est obtenu *via* une cycloaddition [3+2] entre la triméthylbenzonnitrile *N*-oxyde (**48**) et le diphenylcétène (**12**) (Schéma 29).<sup>63</sup>

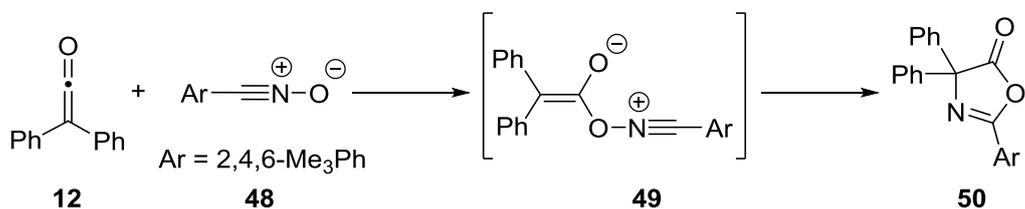


Schéma 29 : Cycloaddition [3+2] du diphenylcétène avec la triméthylbenzonnitrile *N*-oxyde

### ii) Cycloaddition [3+2] avec des diazoalkanes

Quelques exemples isolés de cycloaddition [3+2] de cétones et de diazoalkanes ont été décrits.<sup>64</sup> Le diphenyldiazométhane **51** réagit avec le diphenylcétène selon une cycloaddition [3+2], impliquant le carbonyle du cétène, pour donner le cycloadduit **52** (Schéma 30).<sup>64a</sup>

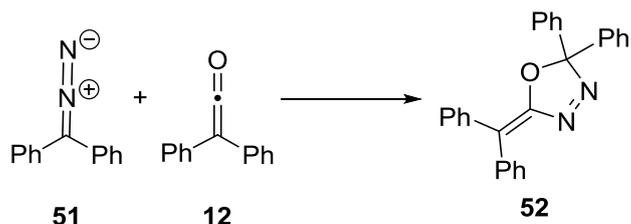
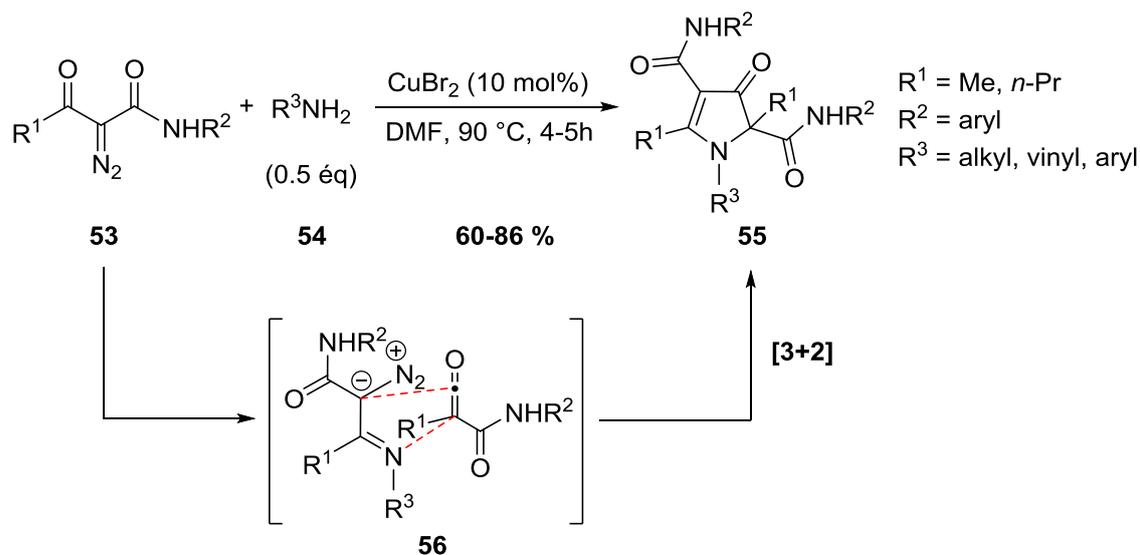


Schéma 30 : Cycloaddition [3+2] entre le diphenylcétène et le diphenyldiazométhane

La réaction entre l' $\alpha$ -diazo- $\beta$ -oxoamide **53** et l'amine **54** catalysée par le bromure de cuivre forme le pyrrol-3(2*H*)-one **55** (Schéma 31). Le mécanisme suggéré est une cycloaddition [3+2] de l'acylcétène généré *in situ* par un réarrangement de Wolff, avec la diazoimine formée par réaction de l' $\alpha$ -diazo- $\beta$ -oxoamide **53** avec l'amine **54**.<sup>64c</sup>

<sup>63</sup> Evans, A. R.; Taylor, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1983**, 979-983.

<sup>64</sup> (a) Kirmse, W. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2357-2360. (b) Takebayashi, M.; Ibata, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 1700-1701. (c) Wang, Z.; Bi, X.; Liao, P.; Liu, X.; Dong, D. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1309-1311.

Schéma 31 : Synthèse des pyrrol-3-(2H)-ones *via* une cycloaddition [3+2] de cétène avec une diazoimine

## iii) Cycloaddition [3+2] avec des ylures azotés

Récemment, le groupe d'Aoyama a montré que les dérivés méthylés d'isoquinolinium sont de bons partenaires dans les réactions de cycloaddition [3+2] des cétènes (Schéma 32).<sup>65</sup> La cycloaddition entre le sel d'isoquinolinium **57** et le triméthylsilylcétène (**58**) donne les cycloadduits **59** avec de bons rendements.<sup>65a</sup> Le dipôle 1,3 isoquinolinium **60** généré en présence d'une base aminée tertiaire est engagé dans une cycloaddition [3+2] formelle avec le triméthylsilylcétène. L'intermédiaire **62** formé subit une désilylation et une réaromatisation pour donner le cycloadduit **59a**. Ce dernier peut réagir avec une autre molécule de cétène formant le cycloadduit **59b**. Cette réaction s'étend aussi aux sels de tosyliminoisoquinolinium, aza-analogues des dérivés méthylés d'isoquinolinium.<sup>65b</sup>

<sup>65</sup> (a) Kobayashi, M.; Tanabe, M.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1469-1471. (b) Kobayashi, M.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7019-7021. Premier exemple de cycloaddition [3+2] cétène/isoquinolinium : (c) Kato, T.; Chiba, T.; Tanaka, S.; Sasaki, T. *Heterocycles* **1976**, *13*, 461-464.

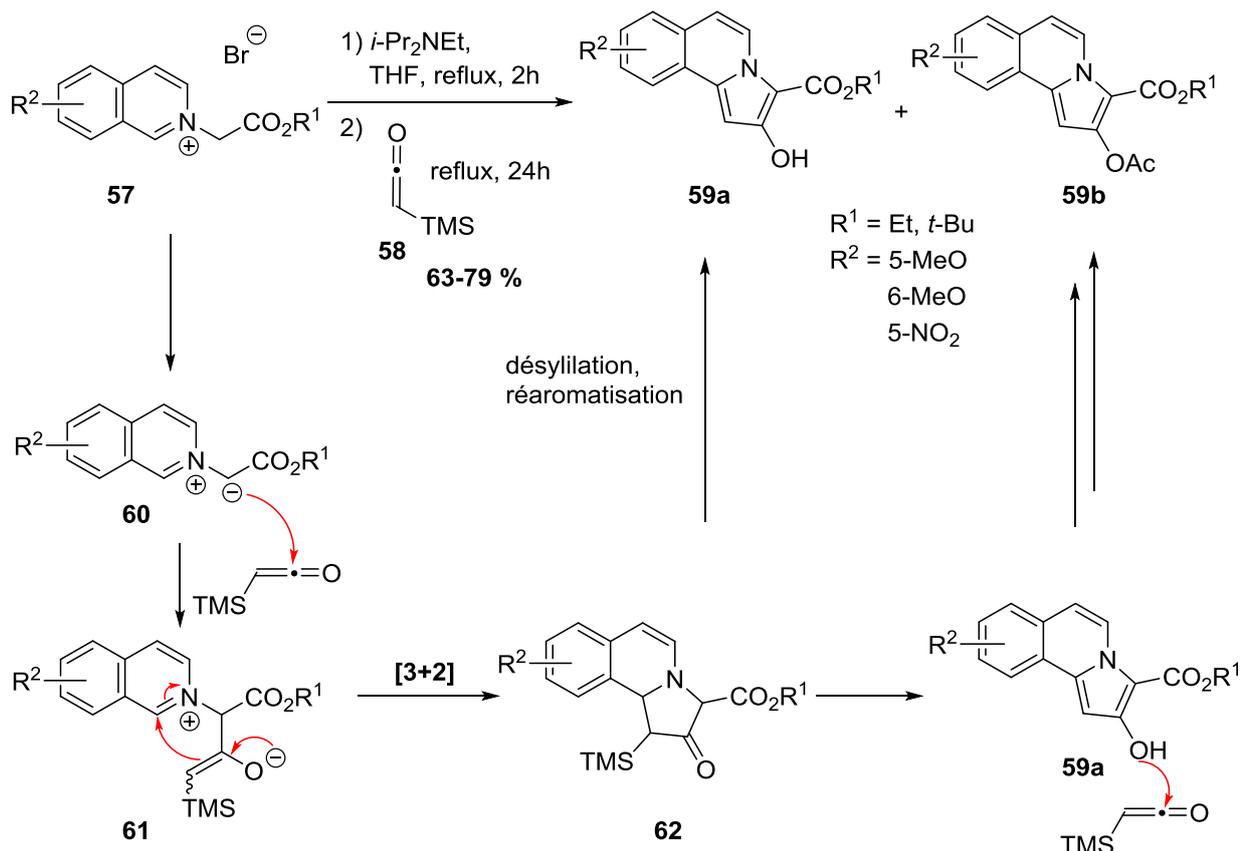


Schéma 32 : Cycloaddition [3+2] entre le triméthylsilylcétène et des sels d'isoquinolinium

Une cycloaddition [3+2] de cétènes avec des bis-dipôles 1,3 a récemment été rapportée.<sup>66</sup> Les carbènes *N*-hétérocycliques en présence des aryl- ou acylisothiocyanates forment des sels zwitterioniques stables, bis-dipôle 1,3, pouvant être engagés dans des réactions de cycloaddition [3+2], impliquant soit son dipôle  $\text{C}^+-\text{C}-\text{S}^-$ , soit son dipôle  $\text{C}^+-\text{C}-\text{N}^-$ .<sup>67</sup> Les 2-aryltiocarbamoyl benzimidazolium, imidazolium et triazolium **63** réagissent très facilement avec des cétènes générés *in situ* par déshydrohalogénéation du chlorure d'acide **64** en présence de la triéthylamine (Schéma 33).<sup>66</sup> La cycloaddition [3+2] entre la  $\text{C}=\text{C}$  du cétène et le dipôle  $\text{C}^+-\text{C}-\text{N}^-$  (**63**) donne les spiro-pyrrolidones **65** avec de bons rendements.

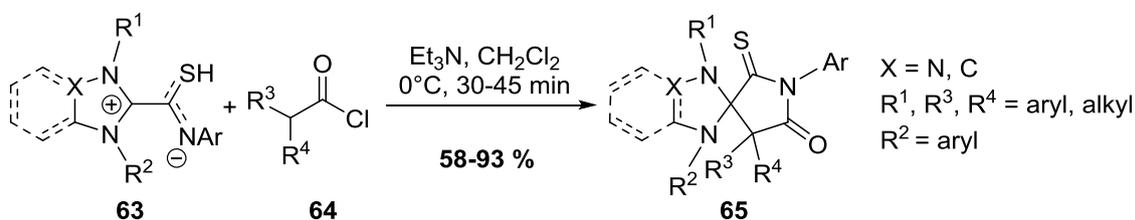


Schéma 33 : Cycloaddition [3+2] des cétènes avec des 2-aryltiocarbamoyl benzimid- triazoliums et imidazoliums

<sup>66</sup> Li, J. Q.; Liao, R. Z.; Ding, W.-J.; Cheng, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6266-6269.

<sup>67</sup> (a) Winberg, H. E.; Coffman, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2776-2777. (b) Regitz, M.; Hocker, J.; Schössler, W.; Weber, B.; Liedhegener, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *748*, 1-19. (c) Liu, M.-F.; Wang, B.; Cheng, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 1215-1217. (d) Cheng, Y.; Liu, M.-F.; Fang, D.-C.; Lei, X.-M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4282-4292.

Enfin, un exemple de cycloaddition [3+2] entre un cétène et une aziridine a été reporté par le groupe de Carrié en 1972 (Schéma 34).<sup>68</sup> L'aziridine **66** soumise à des conditions thermiques génère l'ylure d'azométhyne **67** par coupure de sa liaison C-C. Ce dernier en présence du cétène **14** donne l'oxazolidine **68**, *via* une cycloaddition [3+2] impliquant la liaison C=O du cétène. Avec le diphenylcétène **12**, l'oxazolidine est obtenu en mélange avec la pyrrolidinone **69** (80 : 20). Dans ce cas, une faible selectivité vis-à-vis de la liaison C=O ou C=C du cétène est observée.

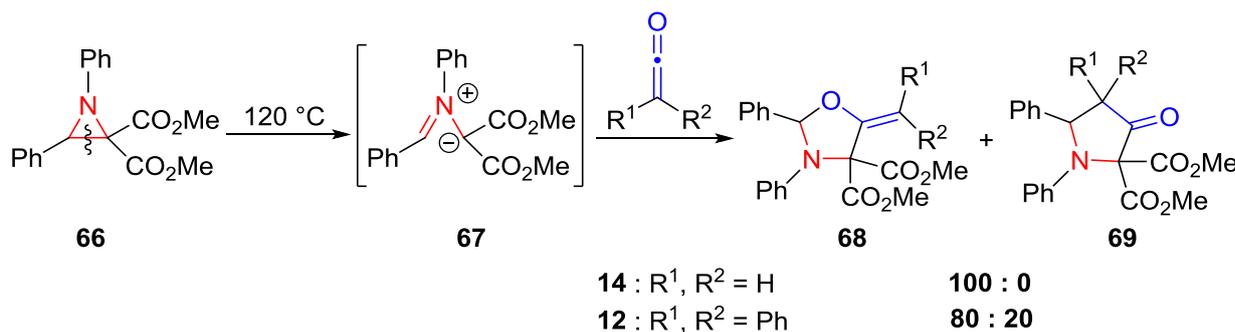


Schéma 34 : Cycloaddition [3+2] de cétènes avec une aziridine activée thermiquement

La cycloaddition [3+2] est au final une réaction des cétènes encore peu étudiée. Il existe quelques exemples dans la littérature mais ce sont des cas encore isolés.

## II. Objectifs de nos travaux

Notre objectif premier est d'explorer un nouveau type de cycloaddition [3+2] des cétènes : la réaction d'un cétène avec une aziridine par ouverture de la liaison C-N, offrant une voie d'accès inédite aux  $\gamma$ -lactames (Schéma 35).

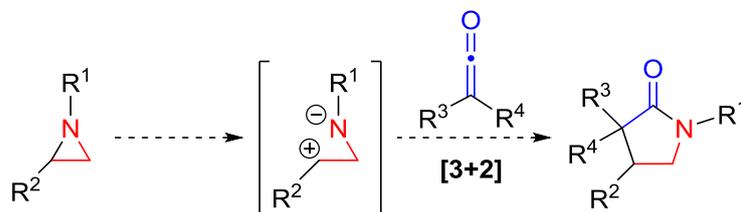


Schéma 35 : Etude d'une nouvelle réaction de cycloaddition [3+2] de cétènes avec des aziridines

Les aziridines sont connues pour être de bons précurseurs de dipôles 1,3 azotés, pouvant impliquer la coupure de la liaison C-C ou C-N. L'exemple rapporté de cycloaddition [3+2] entre

<sup>68</sup> Texier, F.; Carrié, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 199-200.

une aziridine activée thermiquement et un cétène met en jeu la coupure de la liaison C-C de l'aziridine, et la liaison carbonyle du cétène est majoritairement ou exclusivement impliquée dans la réaction (Schéma 34).<sup>68</sup> Pour obtenir le motif  $\gamma$ -lactame, la cycloaddition du couple cétène/aziridine devra impliquer sélectivement la liaison C=C du cétène, et une ouverture sélective de l'aziridine *via* la coupure de la liaison C-N. L'activation des aziridines par des acides de Lewis permet la coupure sélective de la liaison C-N. Nous avons donc décidé d'explorer cette voie d'activation d'aziridine comme source de dipôle 1,3 en cycloaddition [3+2].

# Chapitre II :

## Cycloaddition [3+2] de cétènes avec des aziridines

Une première partie du travail présenté dans ce manuscrit concerne l'étude de la réaction de cycloaddition [3+2] entre un cétène et une aziridine. Un des grands pendants de la chimie des aziridines est la réaction d'ouverture de leur cycle, pouvant impliquer la rupture de la liaison C-N ou de la liaison C-C. Après avoir passé en revue les différentes méthodes d'activation des aziridines permettant de couper sélectivement la liaison C-N, il est déterminant de voir si ces méthodes permettent une réaction avec les cétènes dans un processus [3+2]. Les résultats de cette étude sont détaillés dans ce chapitre.

### I. Les aziridines

#### I.1 Structure et propriétés biologiques

Les aziridines, *N*-analogues des époxydes, sont des cycles azotés à trois chaînons constitués d'une amine et de deux méthylènes (Figure 7). La principale caractéristique des aziridines est la contrainte géométrique causée par le cycle à trois atomes. La tension de cycle estimée à 26-27 kcal mol<sup>-1</sup> est comparable à celle des oxiranes (27 kcal mol<sup>-1</sup>).<sup>69</sup>

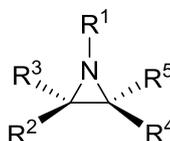


Figure 7 : Structure générale des aziridines

<sup>69</sup> Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247-258.

Cette contrainte cyclique associée à l'électronégativité de l'atome d'azote, font que les aziridines sont impliquées dans des réactions d'ouverture de cycle.<sup>70</sup> Les aziridines sont ainsi des précurseurs d'amines, d'acides aminés, d'aldéhydes, ou encore d'alcaloïdes.<sup>70a</sup> En effet, le motif aziridine est présent dans plusieurs molécules biologiquement actives (Figure 8).<sup>71</sup> Parmi ces composés on peut citer la Miraziridine A (**70**) agissant comme inhibiteur de protéase à cystéine,<sup>72</sup> la Mitiromycine (**71**),<sup>73a</sup> la famille des mitomycines (**72-75**),<sup>73</sup> ou encore les Azinomycines A et B (**76, 77**)<sup>74</sup> possédant des activités antibiotiques et antitumorales. La présence de l'aziridine est souvent essentielle à l'activité biologique de ces composés, puisqu'elle permet notamment une alkylation irréversible du brin d'ADN.<sup>71,73c,75</sup>

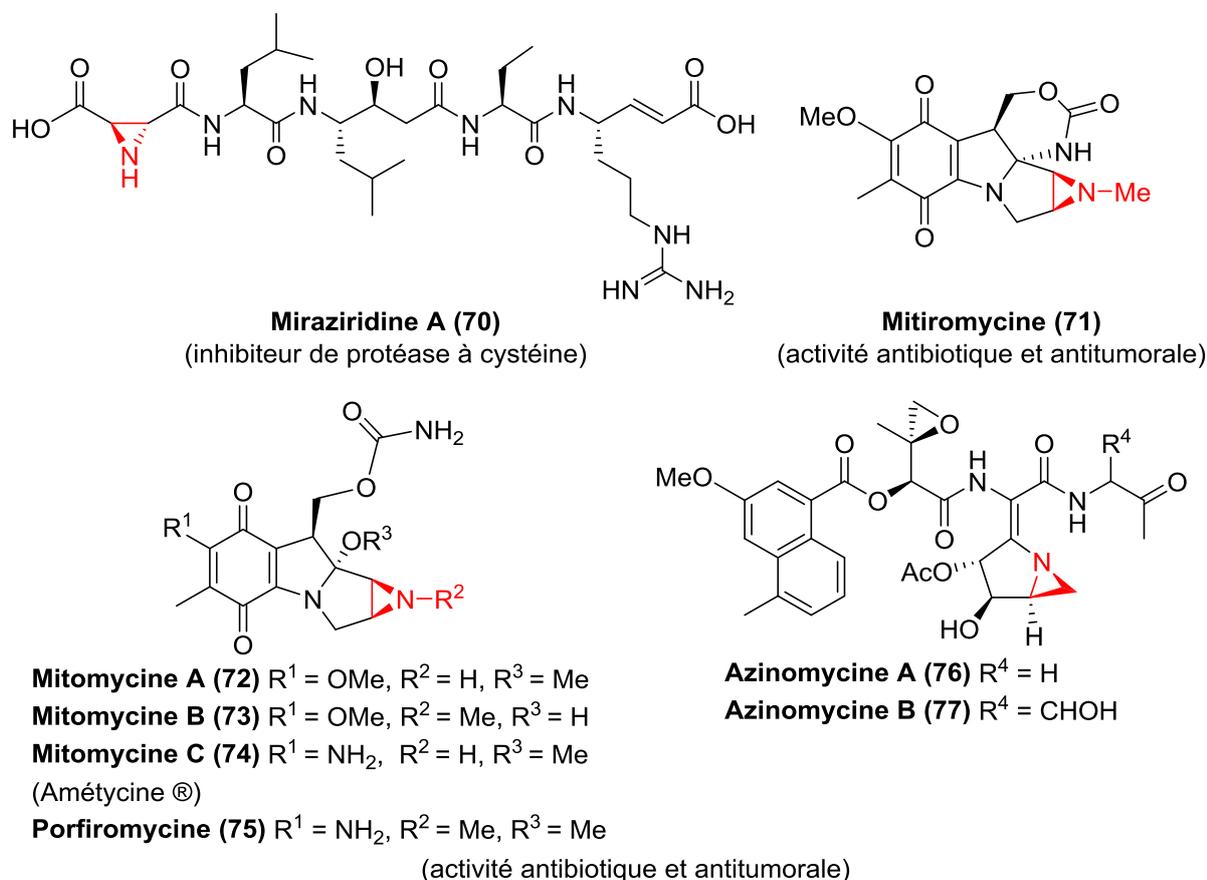


Figure 8 : Molécules bioactives naturelles contenant le motif aziridine

<sup>70</sup> Pour des revues sur l'ouverture du cycle aziridine voir : (a) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599-619. (b) M<sup>c</sup>Coull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, *10*, 1347-1365. (c) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743. (d) Lu, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2549-2560. (e) Stanković, S.; D'hooghe, M.; Catak, S.; Eum, H.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Kimpe, N.; Ha, H.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 643-665.

<sup>71</sup> Lowden, P. A. S. In *Aziridines and Epoxydes in Organic Synthesis* Yudin. K. Y., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pp. 399-442.

<sup>72</sup> Nakao, Y.; Fujita, M.; Warabi, K.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10462-10463.

<sup>73</sup> (a) Lefemine, D. V.; Dann, M.; Barbatschi, F.; Hausmann, W. K.; Zbinovsky, V.; Monnikendam, P.; Adam, J.; Bohonos, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3184-3185. (b) Tulinsky, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3188-3190. (c) Schiltz, P.; Kohn, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10510-10518.

<sup>74</sup> Nagaoka, K.; Matsumoto, M.; Oono, J.; Yokoi, K.; Ishizeki, S.; Nakashima, T. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1527-1532.

<sup>75</sup> Iyer, V. N.; Szybalski, W. *Science* **1964**, *145*, 55-58.

De par leur utilisation en synthèse et de leur présence dans de nombreuses molécules naturelles bioactives, les aziridines ont une place de choix dans la chimie des hétérocycles.

## I.2 Aziridines ‘activées’ et aziridines ‘non activées’

Dans la littérature, les aziridines sont souvent classées en deux catégories : les aziridines ‘activées’ et les aziridines ‘non activées’ (Figure 9). Apparue dans les années 1960, cette classification est étroitement liée à la nature du substituant porté par l’azote :<sup>76</sup>

- Le terme aziridine ‘activée’ est utilisé pour les aziridines où l’atome d’azote est substitué par des groupements électro-attracteurs, facilitant ainsi l’ouverture du cycle. Parmi eux, on peut citer les groupements sulfonyles, sulfinyles, phosphinyles, phosphoryles, ou les groupements carbonylés.
- Le terme aziridine ‘non activée’ inclue généralement les aziridines dont l’azote est substitué par un groupement électro-donneur. L’ouverture du cycle par un nucléophile nécessite la protonation de l’azote ou l’activation par un acide de Lewis.<sup>70e</sup> Cette classe est constituée des *N*-alkyl- et *N*-arylaziridines, ou encore des NH-aziridines.

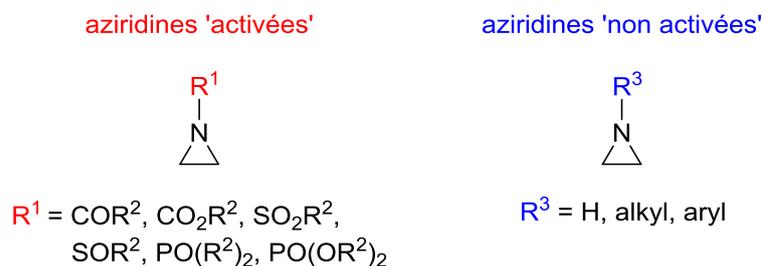


Figure 9 : Classification des aziridines

## I.3 Synthèses des aziridines

### a) Aziridinations analogues des époxydations ?

Les aziridines sont les homologues azotés des époxydes. On peut donc s’attendre à des stratégies de synthèse similaires. L’addition d’un peracide sur un alcène est une méthode classique de formation des époxydes (Schéma 36).<sup>77</sup> Mais, contrairement à la liaison *O-O* des peracides, les liaisons *N-O* et *N-N* sont peu réactives. Les aza-analogues des peracides sont donc le plus souvent inertes vis-à-vis des alcènes.

<sup>76</sup> Ham, G. E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3052-3555.

<sup>77</sup> (a) Adolfsson, H.; Balan, D. In *Aziridines and Epoxydes in Organic Synthesis* Yudin. K. Y., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pp. 185-228. (b) Zhu, Y.; Wang, Q.; Cornwall, R. G.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8199-8256.

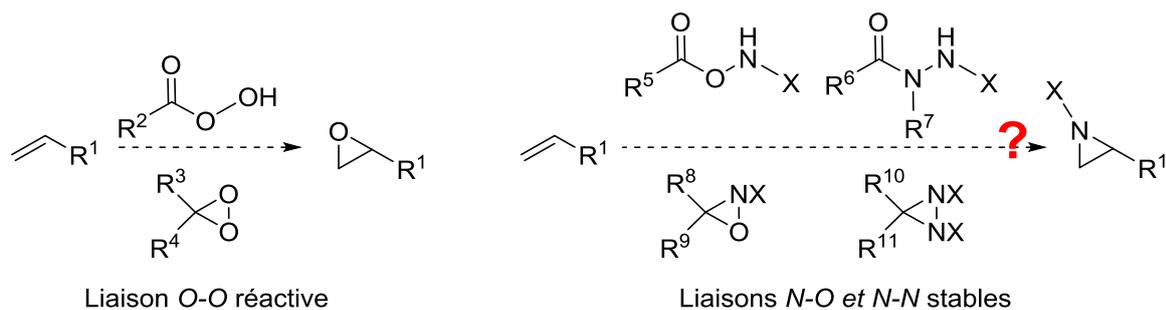


Schéma 36 : Réactivité des peracides, des dioxiranes, et de leurs aza-analogues vis-à-vis des alcènes

Les dioxiranes sont aussi utilisées dans l'époxydation des alcènes (Schéma 36),<sup>77b</sup> mais seulement quelques exemples employant leurs aza-analogues comme agent d'aziridination sont reportés dans la littérature.<sup>78</sup> Il a été montré que la 2,3-*cis*-aziridine **80** est obtenue stéréosélectivement avec un bon rendement par action de la diaziridine **78** sur l'amide  $\alpha,\beta$ -insaturée **79** (Schéma 37, Eq. 37.1).<sup>78c,d</sup> Cette transformation implique la formation d'un intermédiaire énolate et se limite donc aux amides  $\alpha,\beta$ -insaturés. L'aziridine **83** est quant à elle obtenue par réaction de l'oxaziridine **81** avec l'oléfine **82** dans des conditions thermiques (Schéma 37, Eq. 37.2).<sup>78a,b</sup>

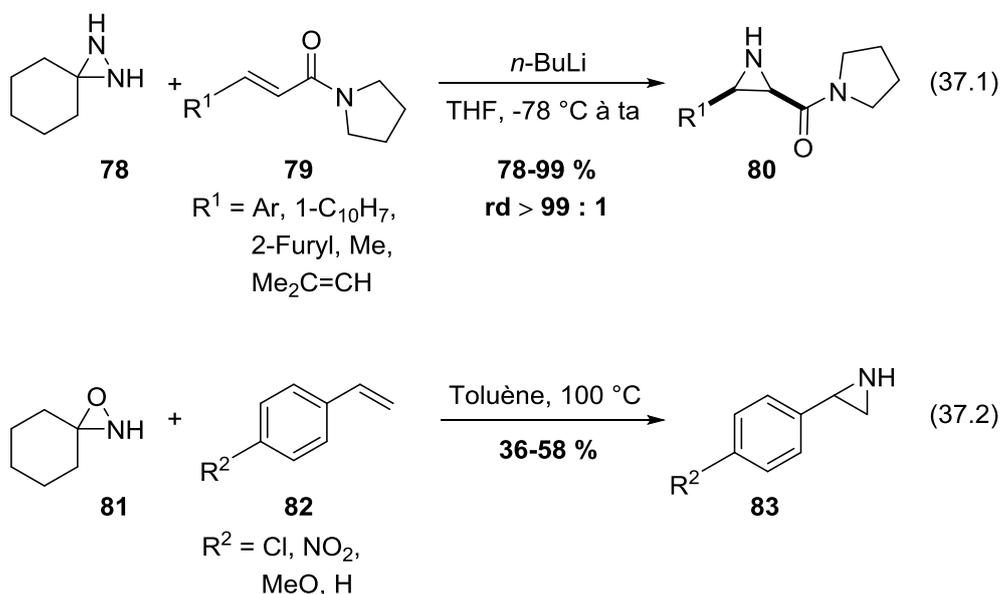


Schéma 37 : Les diaziridines ou oxaziridines agents d'aziridination d'oléfines

<sup>78</sup> (a) Schmitz, E.; Jähnisch, K. *J. Heterozykl. Soedin.* **1974**, *12*, 1629. (b) Andreae, S.; Schmitz, E. *Synthesis* **1991**, 327-341. (c) Hori, K.; Sugihara, H.; Ito, Y. N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5207-5210. (d) Ishihara, H.; Hori, K.; Sugihara, H.; Ito, N. Y.; Katsuki, T. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 4272-4286. (e) Washington, I.; Houk, K. N.; Armstrong, A. *J. Org. chem.* **2003**, *68*, 6497-6501.

En comparaison des méthodes d'époxydation des oléfines, cette voie de synthèse des aziridines est donc marginale du fait de la faible réactivité de la liaison N-N ou N-O. D'autres réactions d'aziridination ont donc été développées.

### b) Aperçu des méthodes d'aziridination

Depuis la première synthèse d'aziridine décrite en 1888 par Gabriel,<sup>79</sup> différentes stratégies de synthèse ont été développées : les réactions d'addition sur un alcène ou sur une imine, ou les réactions de substitution intramoléculaire des  $\beta$ -aminoalcools et de leurs dérivés, peuvent être citées comme exemples significatifs de méthodes d'aziridination (Schéma 38).<sup>69,80</sup>

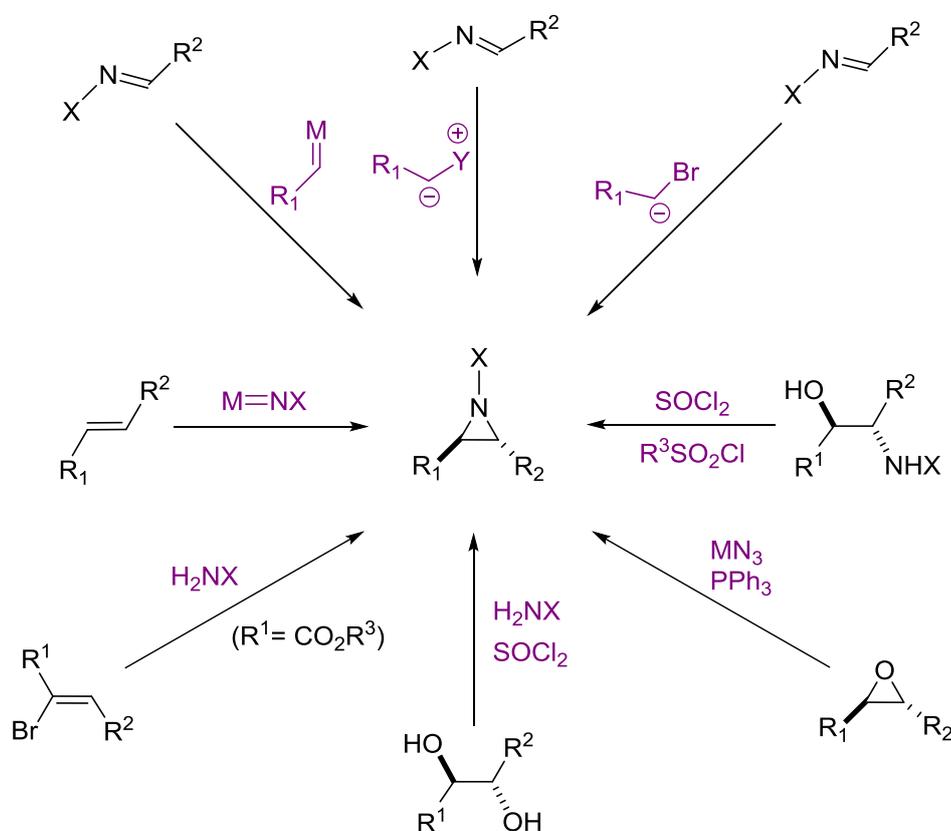


Schéma 38 : Différentes méthodes d'aziridination

<sup>79</sup> (a) Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 1049-1057. (b) Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 2664-2669.

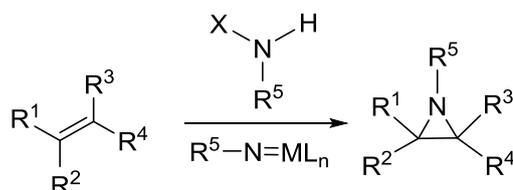
<sup>80</sup> Sweeney, J. B. In *Aziridines and Epoxydes in Organic Synthesis* Yudin. K. Y., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pp. 117-144.

i) Les réactions d'addition

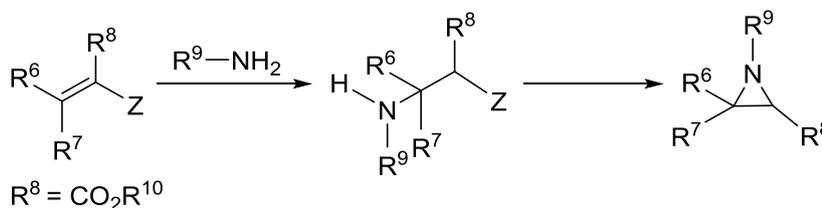
Les réactions d'addition regroupent d'une part la transformation d'un alcène et d'autre part celle d'une imine.<sup>80</sup>

- Addition sur un alcène

L'addition C-C+N d'un nitrène ou nitrénoïde sur un alcène implique la formation de deux nouvelles liaisons C-N. La transformation peut passer par un mécanisme en une ou deux étapes (Schéma 39). La réaction entre un nitrène (ou métallo-nitrène) et un alcène s'effectue en une seule étape.<sup>81</sup> Une amine réagit elle avec un alcène, selon une réaction d'addition-substitution en deux étapes (réaction de Gabriel-Cromwell).<sup>82</sup> Les alcènes étant faciles d'accès et très souvent commerciaux, leur utilisation comme substrat de départ rend cette voie de synthèse d'aziridines attractive.



Aziridination en une seule étape



Aziridination via une réaction d'addition-substitution

Schéma 39 : Addition sur un alcène

L'aziridination directe des oléfines, par analogie à l'époxydation des alcènes, implique l'addition d'un nitrène. Ce dernier, considéré comme le 'cousin' du carbène, est un composé neutre de l'azote monovalent dans lequel ce dernier n'est entouré que de six électrons de valence. Les nitrènes libres sont générés par dégradation photochimique ou thermique des

<sup>81</sup> (a) Mansuy, D.; Mahy, J. P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163. (b) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6744-6746.

<sup>82</sup> (a) Shustov, G. V.; Krutius, O. N.; Voznesensky, V. N.; Chervin, I. I.; Ereemeev, A. V.; Krostyanovsky, R. G.; Polyak, F. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6741-6752. (b) Garner, P.; Dogan, O.; Pillai, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1653-1656.

azotures correspondants. D'un point de vue électronique, le nitrène libre existe sous deux états selon l'état d'appariement ou non de ses électrons (Schéma 40) :<sup>83</sup>

- Un état triplet : les électrons sont non appariés ce qui confère au nitrène un caractère radicalaire.
- Un état singulet : les deux électrons sont appariés. Le nitrène singulet dispose d'une orbitale vide lui conférant un caractère électrophile plus marqué que le nitrène triplet.

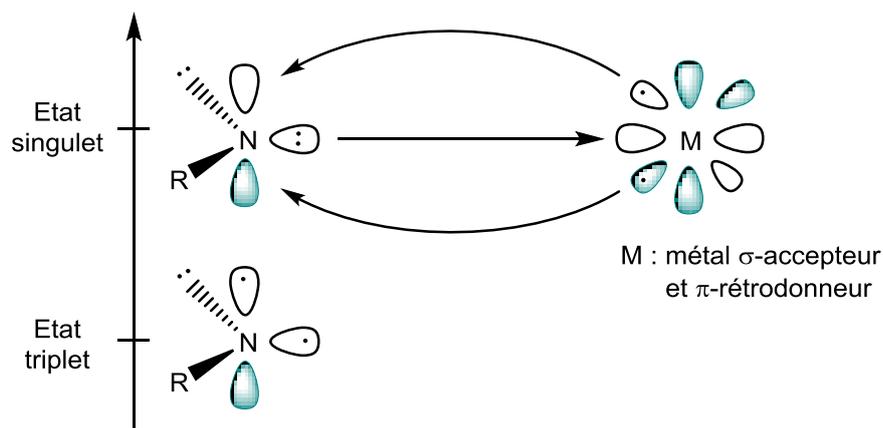


Schéma 40 : Etat électronique du nitrène libre

Le nitrène singulet aura tendance à réagir *via* un processus concerté stéréospécifique, tandis que l'addition d'un nitrène triplet sur un alcène est en général faiblement stéréospécifique du fait de son caractère radicalaire, donnant un mélange *cis* et *trans* des aziridines (Schéma 41). D'après les règles de Hund, l'état triplet se trouve favorisé énergétiquement. Les réactions d'aziridination *via* la génération d'un nitrène libre sont donc peu stéréospécifiques. L'émergence des métaux de transition a permis un meilleur contrôle de cette réactivité : un métal possédant un caractère à la fois  $\sigma$ -accepteur et  $\pi$ -rétronneur est capable de conduire à un métallo-nitrène stabilisé dans l'état singulet, permettant une meilleure sélectivité de l'aziridination des oléfines (Schéma 40). Différents métaux peuvent ainsi être utilisés comme le cuivre, le fer, le manganèse, le rhodium ou encore le ruthénium.<sup>84</sup>

<sup>83</sup> Dequierez, G.; Pons, V.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384-7395.

<sup>84</sup> Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693-1715.

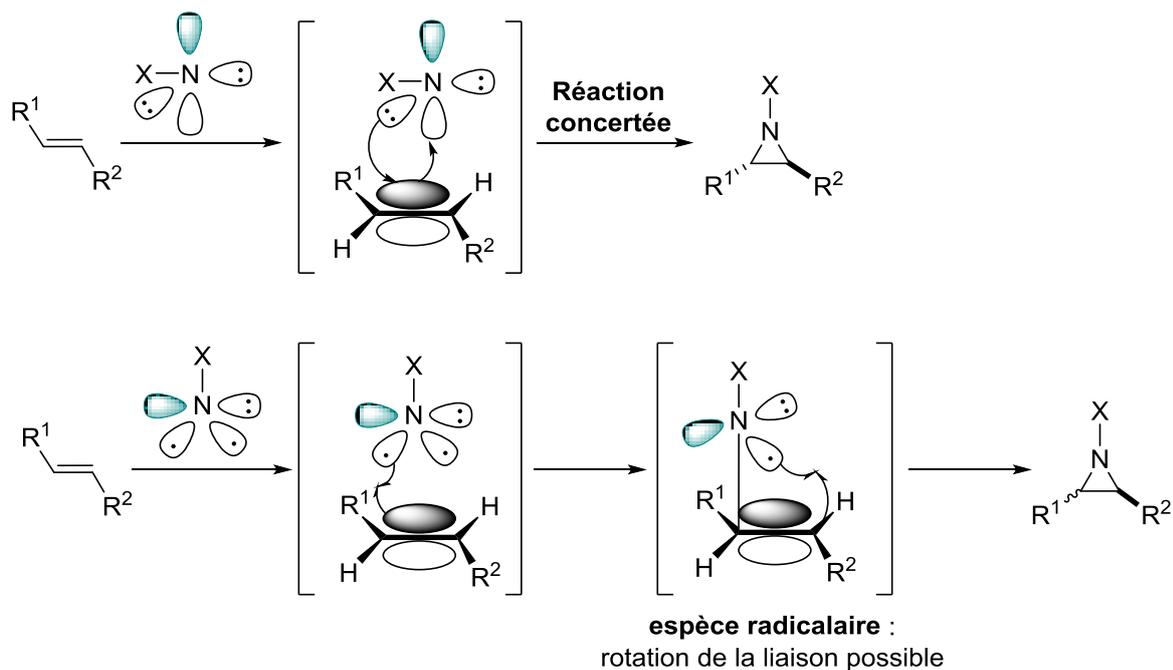


Schéma 41 : Réactions d'aziridation d'oléfines avec le nitrène libre

- Addition sur une imine

Les imines peuvent également être utilisées comme précurseurs d'aziridines, formant à la fois une liaison C-N et C-C (addition C-N+C) (Schéma 42). Cette transformation peut impliquer des carbènes ou métallo-carbénoides,<sup>85</sup> des ylures,<sup>86</sup> ou encore des anions stabilisés avec un bon groupe partant ( $\alpha$ -haloénolate).<sup>87</sup>

<sup>85</sup> (a) Baret, P.; Buffet, H.; Pierre, J.-L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2493-2501. (b) Rasmussen, K. G.; Jørgensen, K. *A. J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1401-1402.

<sup>86</sup> (a) Davis, F. A.; Zhou, P.; Liang, C.-H.; Reddy, R. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1511-1514. (b) Garcia Ruano, J.; Fernandez, I.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 295-298.

<sup>87</sup> Sweeney, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4911-4919.

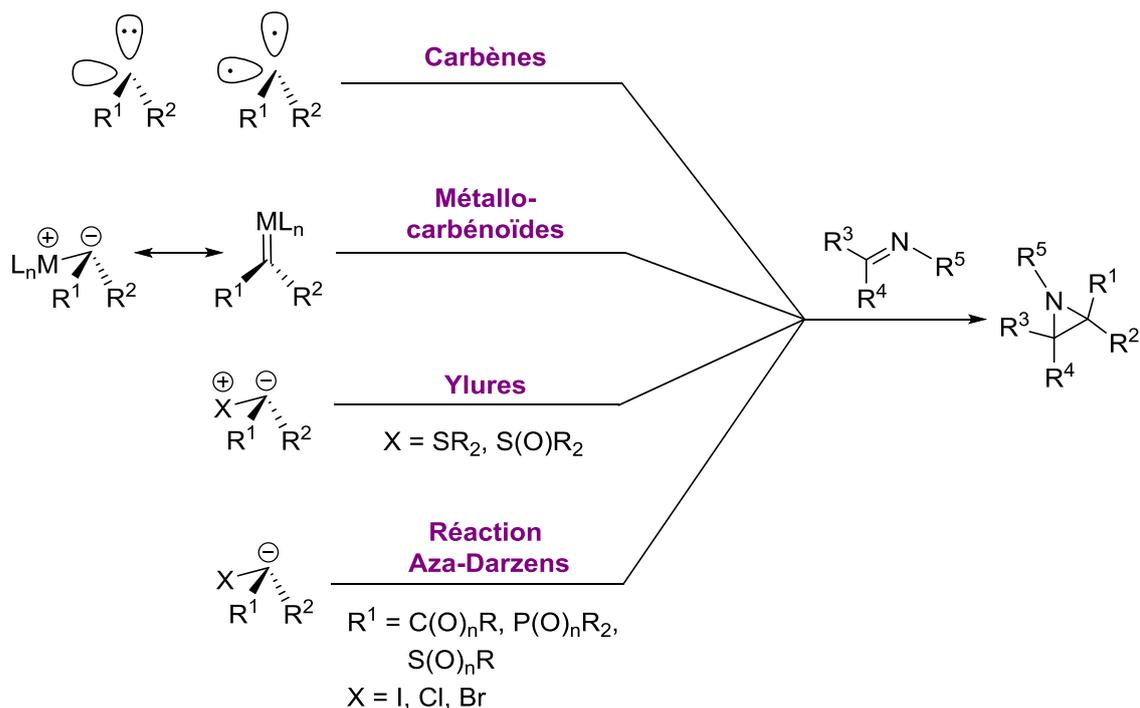
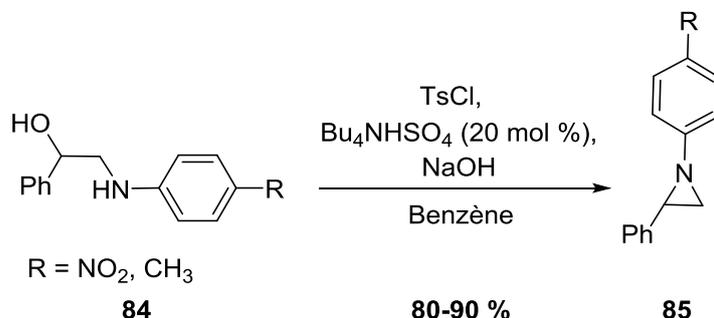


Schéma 42 : Réactions d'aziridination à partir d'imines

ii) Les réactions de cyclisation des  $\beta$ -aminoalcools et de leurs dérivés

Les aziridines peuvent être obtenues par cyclisation intramoléculaire d'une amine substituée en  $\beta$  par un groupe partant (un halogénure ou un groupement sulfonyle).<sup>84</sup> Par exemple, le traitement du  $\beta$ -aminoalcool **84** par le chlorure de tosylo dans des conditions de transfert de phase donne l'aziridine **85** avec de bons rendements (80-90 %) (Schéma 43).<sup>88</sup> Dans un premier temps, l'alcool est transformé en un bon groupe partant par action du chlorure de tosylo, puis l'amine cyclise intramoléculairement. Ces réactions impliquent le plus souvent des aminoalcools obtenus par réduction d'un acide aminé.

Schéma 43 : Synthèse des 2-phényl-N-arylaziridines à partir de  $\beta$ -aminoalcools<sup>88</sup> Sriraghavan, K.; Ramakrishnan, V. T. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1105-1121.

L'ouverture d'un époxyde par un azoture, suivie d'une réduction avec une phosphine conduit à l'intermédiaire oxazaphospholine **88**. Par activation thermique, ce dernier cyclise pour donner l'aziridine **89** attendue (Schéma 44).<sup>89</sup>

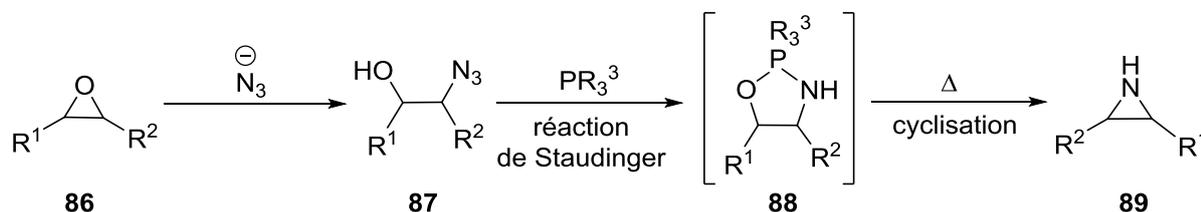


Schéma 44 : Transformation des époxydes en aziridines

#### I.4 Les aziridines en cycloaddition [3+2]

Les aziridines sont souvent impliquées dans des réactions d'ouverture de cycle par des nucléophiles simples (halogénés, oxygénés, azotés...), mais aussi des réactions de carbonylation, des expansions du cycle, ou encore dans des réactions de cycloaddition [3+2].<sup>70</sup> En vue de l'étude de la cycloaddition [3+2] des aziridines avec des cétènes, nous nous intéresserons uniquement aux exemples de cycloaddition [3+2] des aziridines.

##### a) Activation des aziridines

Les aziridines sont de bonnes partenaires dans les réactions de cycloaddition [3+2]. Dans ces transformations, l'ouverture de l'aziridine est influencée à la fois par les conditions réactionnelles et par la nature des substituants de l'aziridine. Elle peut s'effectuer selon deux voies (Schéma 45) :

- L'activation thermique ou photochimique d'une aziridine 'non activée' engendre la coupure de sa liaison C-C, générant un ylure d'azométhyne. Ce dernier peut ensuite réagir avec un dipolarophile dans une réaction de cycloaddition [3+2] pour former des pyrrolidines (Schéma 45, Eq. 45.1).<sup>90</sup>
- En présence d'un acide de Lewis, l'aziridine 'activée' génère un dipôle 1,3 impliquant la coupure de sa liaison C-N. Face à un dipolarophile, le dipôle 1,3 réagit pour donner un cycle à 5 chaînons dans une réaction de cycloaddition (Schéma 45, Eq. 45.2). La cycloaddition dite 'formelle' se fait en deux étapes, avec dans un premier temps une réaction de substitution nucléophile suivie d'une cyclisation.<sup>14</sup>

<sup>89</sup> (a) Ittah, Y. T.; Sasson, Y.; Shahak, I.; Tsaroom, S.; Blum, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4271-4273. (b) Legters, J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4881-4884.

<sup>90</sup> Coldham, C.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765-2809.

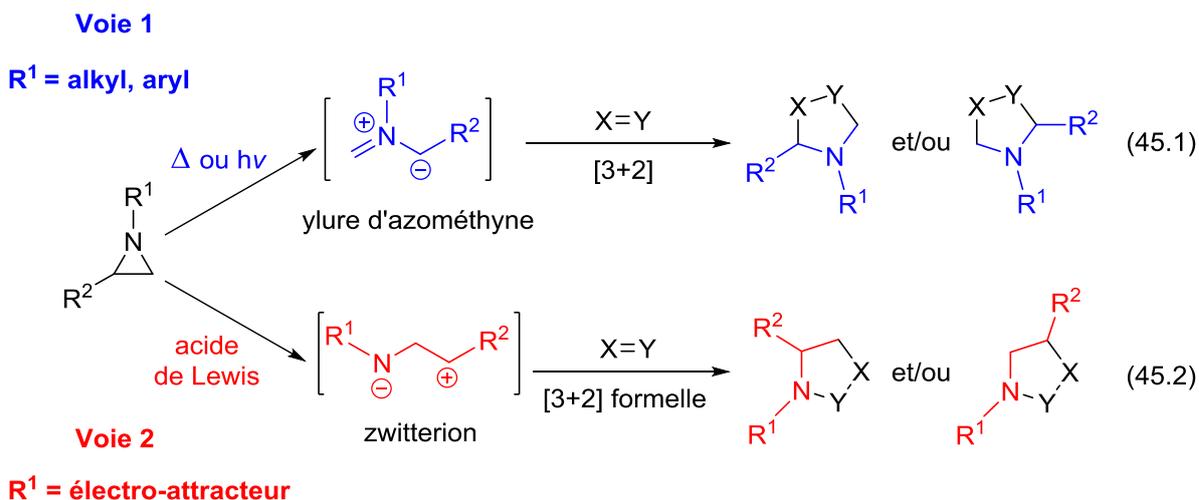


Schéma 45 : Les aziridines en cycloaddition [3+2]

Pour la synthèse de  $\gamma$ -lactames, nous nous intéresserons plus précisément à la génération des dipôles 1,3-azotés zwitterioniques par ouverture de la liaison C-N de l'aziridine en présence d'un acide de Lewis.

## b) Les aziridines : précurseurs de dipôles 1,3-zwitterioniques

### i) Aziridines 'activées' vs aziridines 'non activées'

#### - aziridines 'non activées'

Quelques exemples de cycloaddition [3+2] formelle des aziridines 'non activées' ont été reportés dans la littérature.<sup>91</sup> L'absence de groupement attracteur sur l'azote implique la formation d'un dipôle 1,3 hautement électrophile *via* la quaternisation de l'azote. L'aziridine 'non activée' **90** réagit avec l'acétylène-carboxylate **91** pour donner le dipôle 1,3 azoté **92** (Schéma 46, Eq. 46.1).<sup>91a</sup> Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction de cyclisation impliquant la coupure de la liaison C-N pour former le cycloadduit **93**. De la même façon, les dérivés de pyrroles **97** peuvent être obtenus par réaction entre la 2-benzoylaziridine **94** avec l'allénoate **95** (Schéma 46, Eq. 46.2).<sup>91d,e,f</sup>

<sup>91</sup> (a) Gaebert, C.; Mattay, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14297-14316. (b) Zhu, W.; Cai, G.; Ma, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5545-5548. (c) Wu, Y.; He, L.-N.; Du, Y.; Wang, J.-Q.; Miao, C.-X.; Li, W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6204-6210. (d) Laia, F. M. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2009**, *50*, 6180-6182. (e) Laia, F. M. R.; Cardoso, A. L.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8815-8822. (f) Cardoso, A. L.; Nunes, R. M. D.; Arnaut, L. G.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Synthesis* **2011**, *21*, 3516-3522.

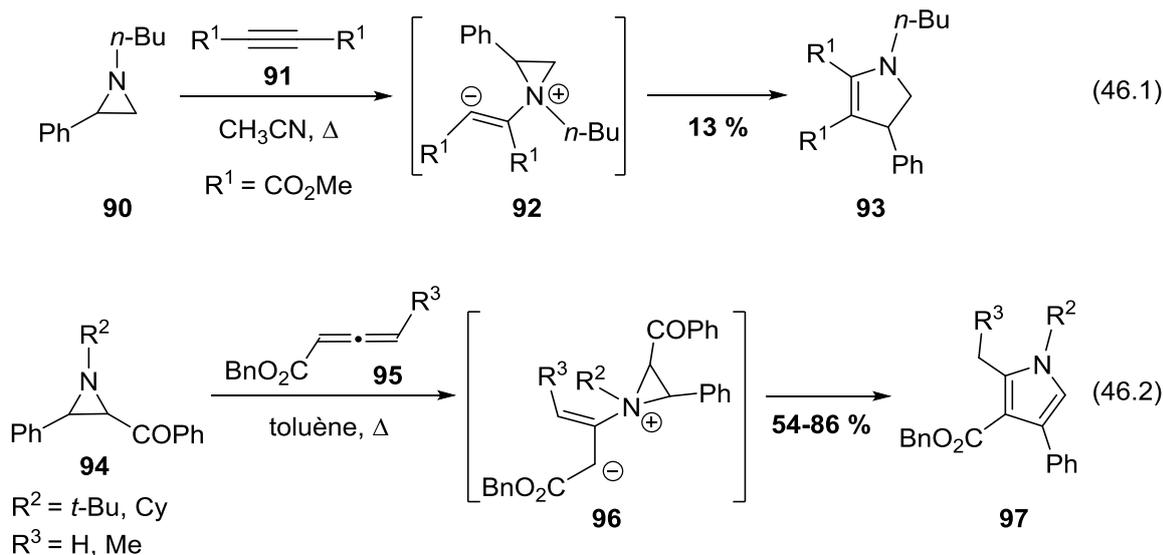


Schéma 46 : Exemples de cycloaddition [3+2] d'aziridines 'non activées' via la quaternisation de l'azote

Il existe un seul exemple d'ouverture d'aziridine 'non activée' par activation avec un acide de Lewis. La *N*-alkylaziridine **98**, activée par le chlorure d'oxyde de zirconium octahydraté, réagit avec le dioxyde de carbone conduisant aux oxazolidinones régioisomères **100** et **101**, via l'ouverture de la liaison C-N (Schéma 47).<sup>91c</sup>

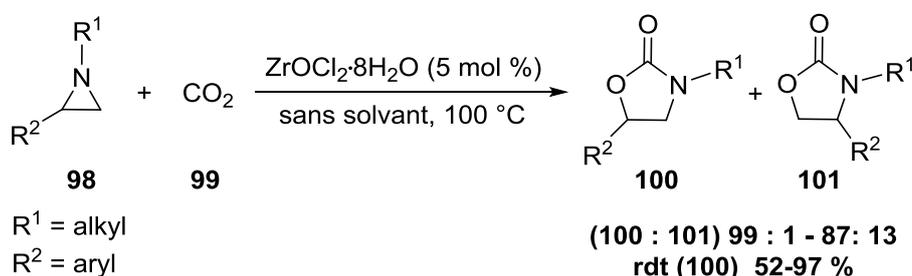


Schéma 47 : Cycloaddition [3+2] d'aziridines 'non-activées' catalysée par le chlorure d'oxyde de zirconium

- aziridines 'activées'

Les réactions de cycloaddition [3+2] formelle des aziridines impliquent majoritairement des aziridines 'activées'.<sup>14</sup> La présence du groupement électro-attracteur sur l'atome d'azote augmente la polarisation de la liaison C-N et facilite l'ouverture du cycle. Cette activation combinée à celle d'un acide de Lewis font des aziridines des précurseurs de choix de dipôles 1,3-zwittérioniques. Par exemple, la 2-aryl-*N*-tosylaziridine en présence de  $Zn(OTf)_2$  réagit rapidement avec des nitriles pour donner les imidazolines avec de bons rendements (Schéma 48).<sup>92</sup>

<sup>92</sup> Gandhi, S.; Bisai, A.; Bhanu Prasad, B. A.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2133-2143.

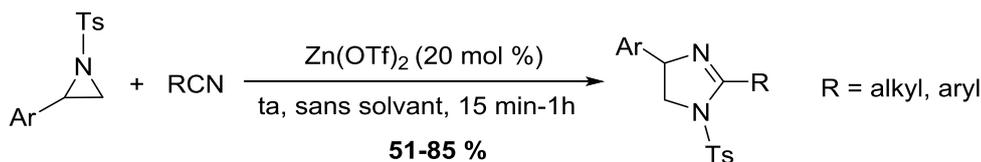


Schéma 48 : Cycloaddition catalytique [3+2] d'aziridines 'activées' avec des nitriles

Les aziridines 'activées' peuvent réagir avec d'autres dipolarophiles tels que : des alcènes, des alcynes, des aldéhydes, des nitriles, pour donner des hétérocycles fonctionnalisés à cinq chaînons (Schéma 49).<sup>14</sup> Dans ces réactions, l'activation de l'aziridine peut se faire par différents acides de Lewis en quantité catalytique ou stoechiométrique (l'éthérate de trifluorure de bore ( $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ),<sup>92</sup> ou des triflates de métaux ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ).<sup>92,93</sup>

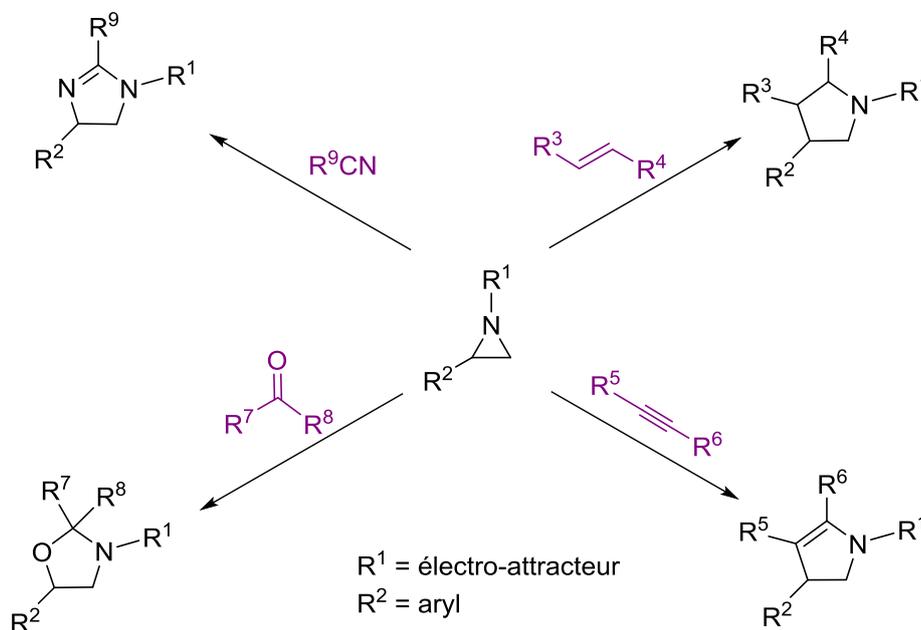


Schéma 49 : Les aziridines 'activées' en réaction de cycloaddition [3+2]

### ii) Cycloaddition [3+2] des aziridines dite 'formelle'

Les cycloadditions [3+2] des aziridines activées par un acide de Lewis sont des réactions non concertées, impliquant un mécanisme en deux étapes. Par exemple, lorsque la réaction est lancée avec le cyclopentène ou le cyclohexène, le cycloadduit **106** attendu est obtenu en mélange avec l'alcène **107** dans un rapport 1 : 1 (Schéma 50).<sup>94</sup> La formation de l'alcène **107** peut s'expliquer par un mécanisme en deux étapes. Dans une première étape, la 2-phényl-*N*-tosylaziridine (**102a**) est activée par  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ , entraînant la coupure de sa liaison

<sup>93</sup> (a) Wu, J.; Sun, X.; Xia, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1509-1512. (b) Ghorai, M. K.; Ghosh, K.; Das, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5399-5403.

<sup>94</sup> Ungureanu, I.; Klotz, P.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4615-4617.

C-N, et générant ainsi le dipôle 1,3 (**103**). L'oléfine réagit ensuite avec ce dipôle **103** pour former l'intermédiaire **105**. Ce dernier peut alors soit cycliser pour donner la pyrrolidine **106**, soit subir une  $\beta$ -élimination conduisant à l'alcène **107**.

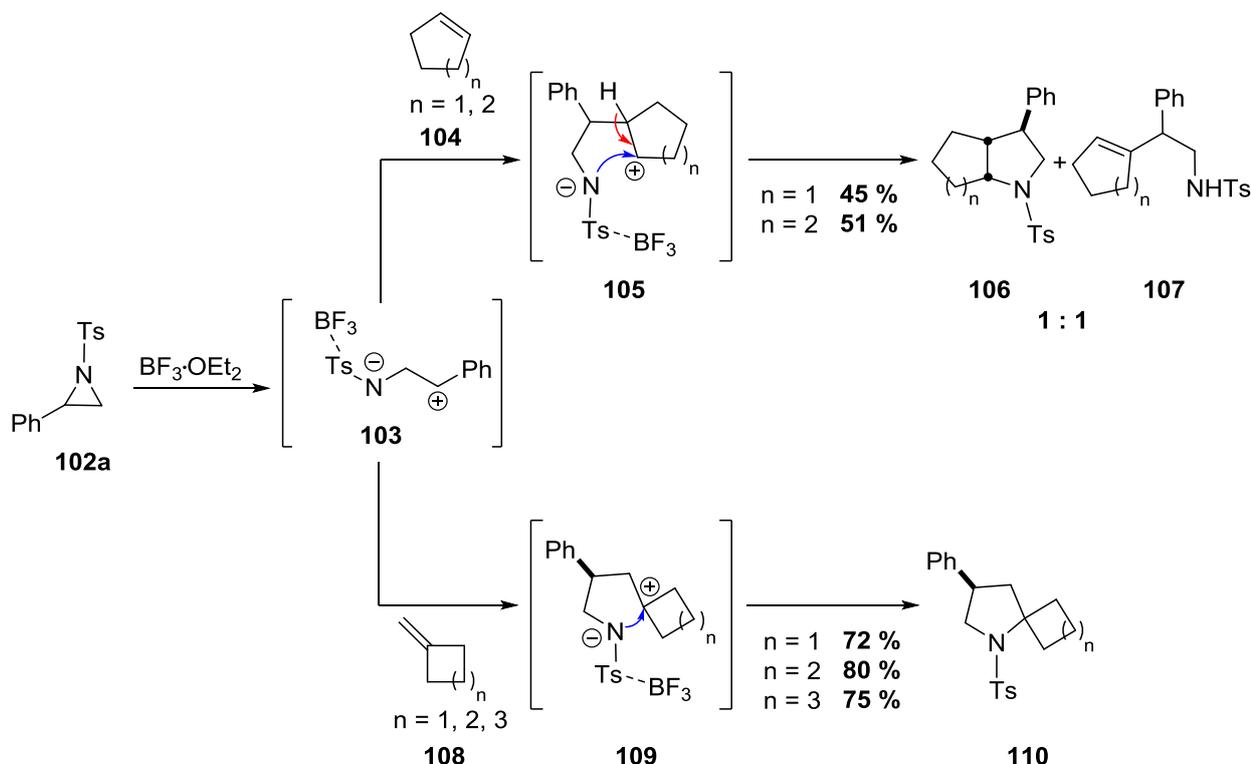


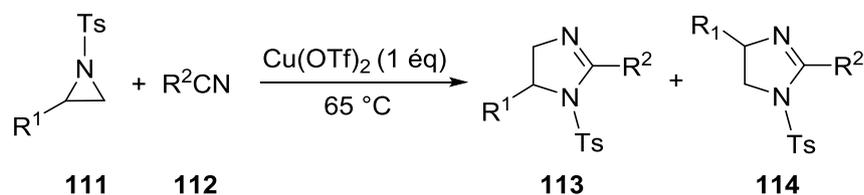
Schéma 50 : Cycloaddition [3+2] entre la 2-phényl-N-tosylaziridine activée par  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  et des oléfines

La compétition entre les réactions de cyclisation et d'élimination est due à la faible stabilité du carbocation. Cette hypothèse est appuyée par les résultats de la réaction avec les alcènes *gem*-disubstitués (Schéma 50). L'intermédiaire **109** formé possède un carbocation tertiaire beaucoup plus stable. Ainsi, seul le cycloadduit **110** est obtenu avec de très bons rendements. La cycloaddition [3+2] entre une aziridine 'activée' et un dipolarophile n'est donc pas concertée mais plutôt en deux étapes, d'où le terme de cycloaddition 'formelle'.

### iii) Ouverture régiosélective des aziridines

La coupure de la liaison C-N des aziridines monosubstituées peut générer deux dipôles 1,3 régioisomères. La régiosélectivité de l'ouverture dépend des conditions réactionnelles, de la nature du nucléophile, ainsi que de l'acide de Lewis utilisé. Par exemple, la 2-octyl-N-tosylaziridine activée par le triflate de cuivre, en présence d'acétonitrile ou de benzonitrile, conduit exclusivement au cycloadduit **113** qui correspond à l'attaque sur le carbone le moins encombré (Tableau 1, entrée 1).<sup>93b</sup> Avec la 2-benzyl-N-tosylaziridine en présence

d'acétonitrile, les imidazolines régioisomères **113** et **114** sont isolées dans un rapport 2 : 1 (entrée 2). Avec le benzonitrile, la régiosélectivité est améliorée. A partir de la 2-phényl-*N*-tosylaziridine, la sélectivité est complètement inversée, seul le cycloadduit **114** est obtenu (entrée 3). Les substituants sur l'aziridine et le dipolarophile jouent ainsi un rôle important sur la sélectivité de la réaction.



Entrée	R <sup>1</sup>	Nitrile	Rapport 113 : 114	Rdt (%)
<b>1</b>		CH <sub>3</sub> CN	> 99 : 1	45
		PhCN	> 99 : 1	54
<b>2</b>		CH <sub>3</sub> CN	2 : 1	52
		PhCN	4 : 1	55
<b>3</b>		CH <sub>3</sub> CN	> 1 : 99	82

Tableau 1 : Cycloaddition [3+2] des *N*-tosylaziridines catalysée par du Cu(OTf)<sub>2</sub>

De la même façon, la 2-butyl-*N*-tosylaziridine (**115**) activée par le bromure de zinc en présence de l'isothiocyanate **116** donne majoritairement le cycloadduit **118**, correspondant à l'attaque sur le carbone le moins encombré (Schéma 51).<sup>95</sup>

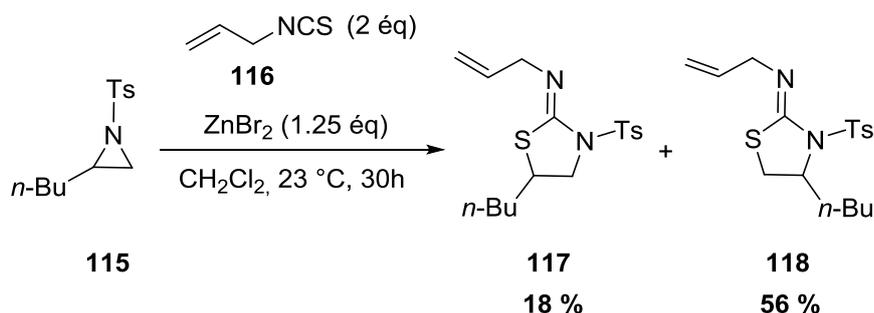


Schéma 51 : Cycloaddition [3+2] entre la 2-butyl-*N*-tosylaziridine activée par le Sc(OTf)<sub>3</sub> et l'isothiocyanate

L'ouverture du cycle se fait ainsi avec une préférence pour la position la moins encombrée. Mais, lorsque l'aziridine est substituée par un groupement aryle ou vinyle, l'attaque

<sup>95</sup> Craig, R. A.; O'Connor, N. R.; Goldberg, A. F. G.; Stoltz, B. M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4806-4813.

sur la position benzylique est électroniquement privilégiée, générant régiosélectivement le dipôle 1,3 (**120**) (Schéma 52).

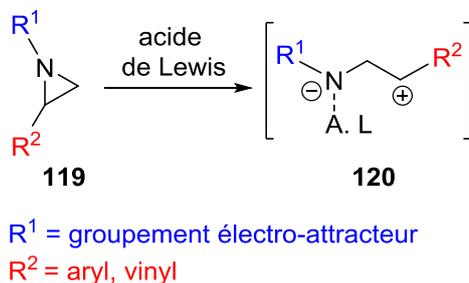


Schéma 52 : Stabilisation du dipôle 1,3 généré à partir des aziridines 'activées'

Ainsi, les cycloadditions [3+2] entre la 2-aryl-*N*-tosylaziridine et des nitriles ou carbonyles donnent régiosélectivement l'imidazoline **114** et l'oxazolidine **123**, via l'attaque du carbone benzylique, quel que soit l'acide de Lewis utilisé (Tableau 1, entrée 3 et Schéma 53).<sup>92,93b</sup> De la même façon, les 2-aryl-*N*-tosylaziridines en présence d'isothiocyanates conduisent exclusivement au cycloadduit correspondant à l'attaque sur le carbone benzylique.<sup>95</sup>

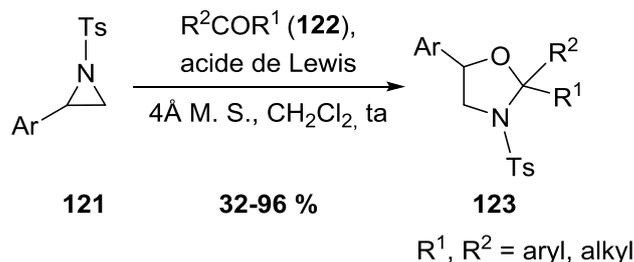


Schéma 53 : Cycloaddition [3+2] régiosélective des aryl-*N*-tosylaziridines avec des carbonyles

#### iv) Ouverture stéréosélective des aziridines chirales

De nombreuses études ont été effectuées sur les aziridines chirales pour mieux comprendre l'étape d'ouverture du cycle aziridine.

Le groupe de Ghorai a montré qu'à partir de la (*R*)-2-phényl-*N*-tosylaziridine (**102a**) activée par un acide de Lewis  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , la (*S*)-imidazoline énantiomériquement enrichie est obtenue par une réaction de cycloaddition [3+2] avec l'acétonitrile ou le benzonitrile (Schéma 54).<sup>93b</sup> Le mécanisme implique donc une substitution nucléophile de type 2, conduisant à une inversion de configuration pour donner l'intermédiaire **125**. Ce dernier cyclise ensuite pour former la (*S*)-imidazoline énantiomériquement enrichie. Des résultats similaires ont été obtenus avec le  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  et l'acétonitrile.<sup>93a</sup>

Cependant, l'équipe de Singh rapporte ensuite des résultats contradictoires à partir de la même aziridine.<sup>92</sup> Avec la (*R*)-aziridine **102a** et le benzonitrile, l'imidazoline est toujours obtenue sous forme racémique quel que soit l'acide de Lewis testé (Sc(OTf)<sub>3</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, Sn(OTf)<sub>2</sub>, Zn(OTf)<sub>2</sub>, In(OTf)<sub>3</sub>) (Schéma 54). La cycloaddition [3+2] de l'aziridine impliquerait dans ce cas-là, une réaction de substitution nucléophile de type 1. L'aziridine est activée par coordination de l'acide de Lewis à l'oxygène du sulfonyle, générant un intermédiaire zwitterionique (**128**) possédant un carbocation benzylique stabilisé. Ce dernier est piégé par le nitrile, puis après cyclisation, l'imidazoline racémique est obtenue.

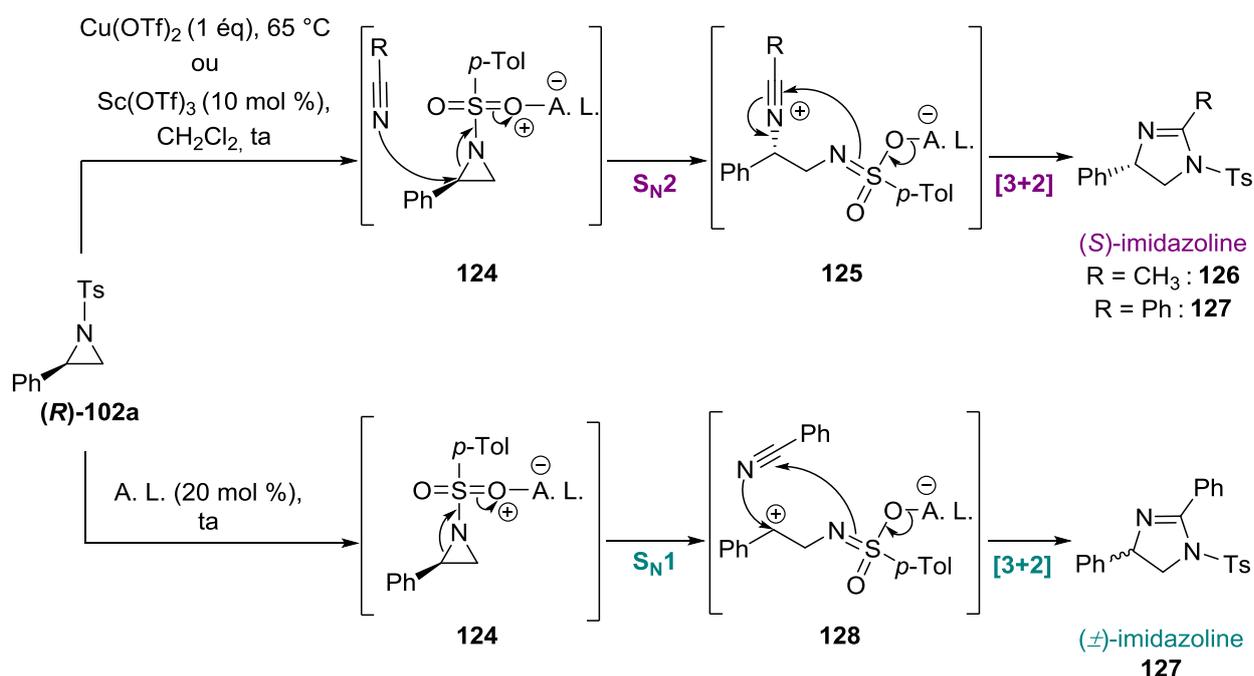


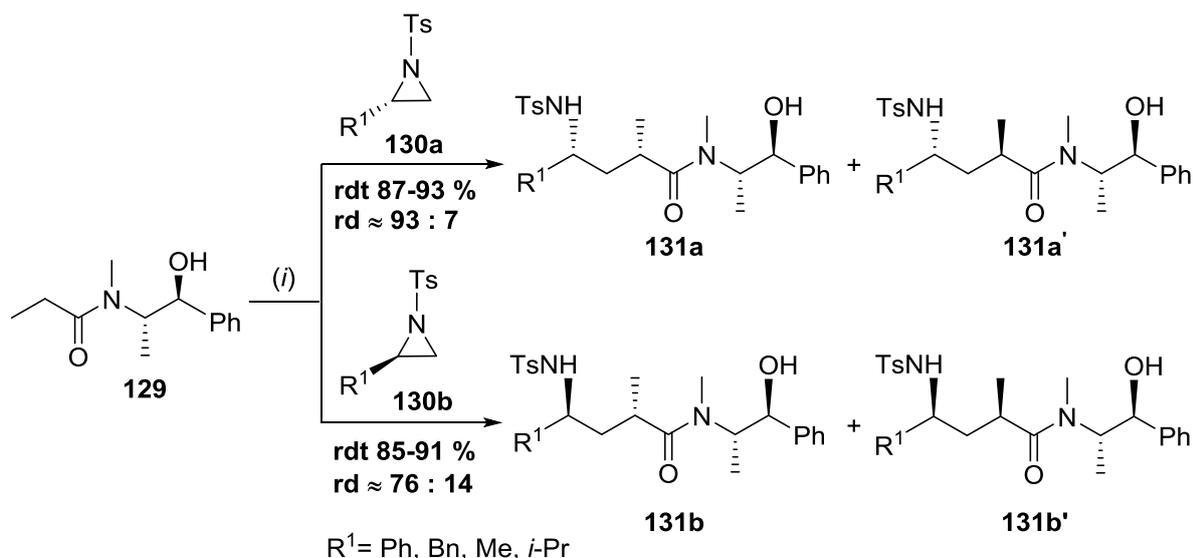
Schéma 54 : Mécanismes proposés pour l'ouverture de l'aziridine énantiopure (*R*)-102a

Les conditions réactionnelles (la température, le nombre d'équivalents de l'acide de Lewis) semblent être crucial pour maintenir l'information chirale. Un mécanisme unique n'existe donc pas pour les réactions de cycloaddition [3+2] des aziridines 'activées' catalysée par des acides de Lewis.

Si l'ouverture énantiosélective des aziridines par des hétéroatomes est largement décrite dans la littérature,<sup>70</sup> les exemples d'ouverture par des énolates sont plus limités.<sup>96</sup> Cette

<sup>96</sup> (a) Bergmeier, S. C.; Lee, W. K.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5019-5022. (b) Katagiri, T.; Takahashi, M.; Fujiwara, Y.; Ihara, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7323-7329. (c) Joly, J. G.; Peeters, K.; Mao, H.; Brossette, T.; Hoornaert, G. J.; Compernelle, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2223-2226. (d) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5801-5807. (e) Moss, T. A.; Fenwick, D. R.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*

transformation en version asymétrique utilise soit un auxiliaire chiral sur l'énolate, soit une aziridine chirale. De cette façon, l'ouverture de la *N*-tosylaziridine chirale **130** en présence de l'amide **129** énantiopure offre les  $\gamma$ -aminoamides **131** de façon régio- et diastéréosélective (Schéma 55).<sup>96d</sup> Une régiosélectivité totale de l'ouverture avec l'attaque sur le carbone le moins encombré est observée, quelle que soit la nature du substituant de l'aziridine (alkyle ou aryle). Quant à la diastéréosélectivité de la réaction, elle est contrôlée à la fois par l'auxiliaire chiral de l'énolate et par le centre asymétrique de l'aziridine.



(i) : Conditions réactionnelles : LDA, LiCl, THF, -78 °C

Schéma 55 : Ouverture diastéréosélective des *N*-tosylaziridines par des énolates chiraux

Les  $\gamma$ -aminoamides **131** peuvent ensuite être utilisées comme précurseurs de  $\gamma$ -lactames. Après hydrolyse de l'amide et estérification, l' $\alpha$ -méthyl- $\gamma$ -aminoester **132a** cyclise en présence d'une base, donnant le  $\gamma$ -lactame **133a** sous forme d'un seul diastéréoisomère avec conservation de la stéréochimie (Schéma 56).

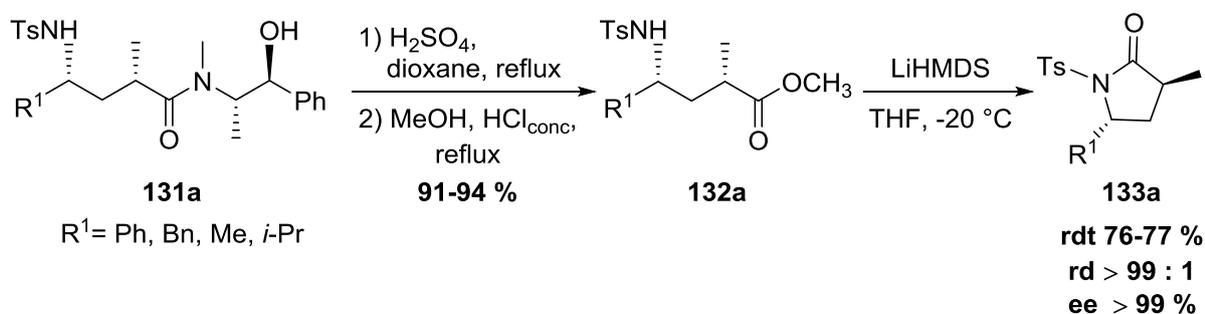
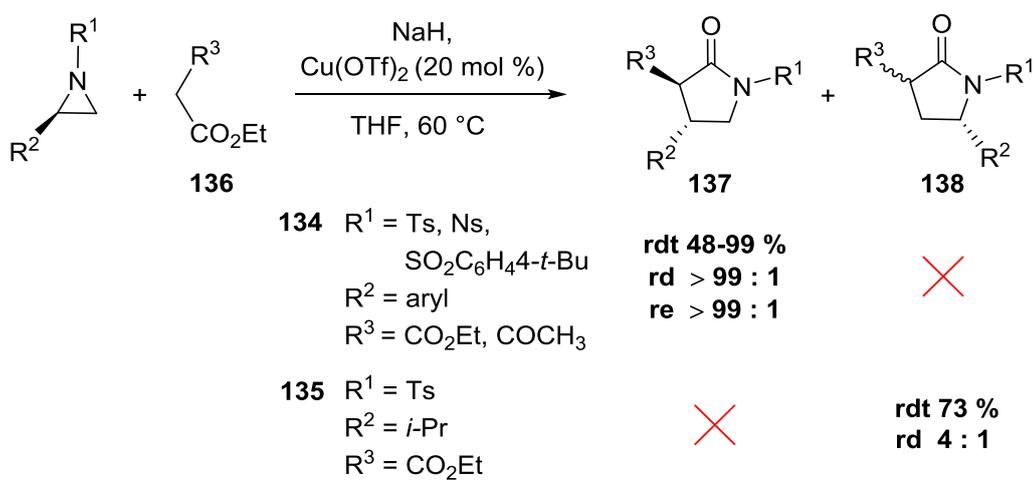


Schéma 56 : Synthèse de  $\gamma$ -lactames énantiopurs à partir des  $\gamma$ -aminoacides **131a**

2008, 130, 10076. (f) Paixão, M. W.; Nielsen, M.; Jacobsen, C. B.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3467-3470. (g) Ghorai, M. K.; Tiwari, D. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6173-6181.

Une autre réaction intéressante implique une aziridine ‘activée’ et un énolate généré *in situ*. L’aziridine est activée par le triflate de cuivre, puis l’énolate généré par action de l’hydrure de sodium sur le diéthylmalonate (**136**) attaque sélectivement le carbone benzylique de la 2-aryl-aziridine **134**. Après cyclisation, le  $\gamma$ -lactame **137** est obtenu régio- et stéréosélectivement (*re* > 99 : 1 et *dr* > 99 : 1) avec un bon rendement et inversion de configuration au pied du phényle (Schéma 57).<sup>96g</sup> Avec l’aziridine **135** substituée par un groupement alkyle (*iso*-propyle), l’attaque se fait exclusivement sur le carbone le moins encombré, et le  $\gamma$ -lactame **138** est obtenu dans un mélange de deux diastéréoisomères en proportions 4 : 1.

Schéma 57 : Synthèse de  $\gamma$ -lactames chiraux par réaction des *N*-tosylaziridines énantiopures avec des énolates

Les aziridines ont démontré leur utilité dans les réactions de cycloaddition [3+2] en pouvant réagir avec un large éventail de dipolarophiles. Cependant, aucun exemple de cycloaddition [3+2] entre une aziridine et un cétène n’est décrit dans la littérature.

## II. Cycloaddition [3+2] formelle du couple cétène/aziridine

En s’inspirant des travaux précédents des aziridines,<sup>14</sup> nous avons envisagé d’utiliser des cétènes comme dipolarophiles. Dans un premier temps, différents acides de Lewis ont été testés avec un couple cétène/aziridine modèle, afin de déterminer si cette méthode pouvait s’appliquer à la cycloaddition avec un cétène (Schéma 58).

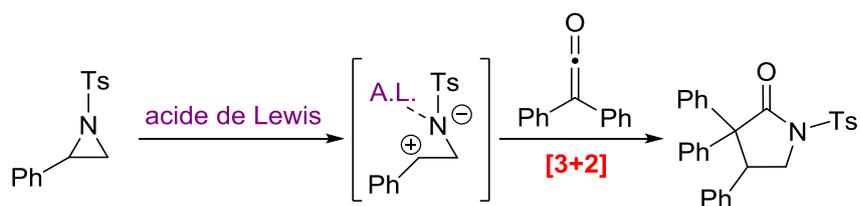


Schéma 58 : Etude de la cycloaddition [3+2] formelle du couple modèle cétène/aziridine

## II.1 Etude de la cycloaddition [3+2]

### a) Choix des substrats modèles

Le choix de l'aziridine était assez simple, la 2-phényl-*N*-tosylaziridine, quant au cétène, le diphénylcétène stable est le plus simple d'utilisation.

La 2-phényl-*N*-tosylaziridine (**102a**) est préparée par addition-cyclisation d'iodométhyllithium généré *in situ* (par action de méthyle lithium sur le diiodométhane) sur la *N*-tosylphénylimine (**139a**) (Schéma 59).<sup>97</sup> Après purification par chromatographie, la 2-phényl-*N*-tosylaziridine (**102a**) est obtenue avec un rendement de 85 %.

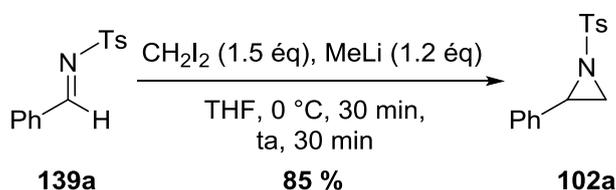


Schéma 59 : Synthèse de la 2-phényl-*N*-tosylaziridine (**102a**)

L'emploi de diphénylcétène s'explique par des raisons pratiques. Ce cétène est stable, il peut être isolé, purifié et conservé quelques jours à -20 °C. Il est formé par déshydrohalogénéation du chlorure d'acide **5** en présence de triéthylamine (Schéma 60). Après 16h à 0 °C, les sels de trialkylammonium sont éliminés par filtration sous argon. Le diphénylcétène (**12**) est ensuite purifié par distillation sous pression réduite ( $T_{\text{éb}} = 80 \text{ } ^\circ\text{C}$  à 0.04 Torr), et isolé avec un rendement de 85 %.<sup>98</sup>

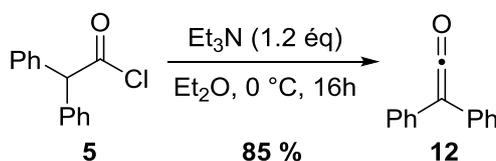


Schéma 60 : Synthèse du diphénylcétène (**12**)

<sup>97</sup> (a) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4457-4460. (b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Bernad, B. L.; Simal, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2452-2459.

<sup>98</sup> Goll, J. M.; Fillion, E. *Organometallics* **2008**, *27*, 3622-3625.

### b) Activation de l'aziridine par des acides de Lewis

L'aziridine **102a** a été mise en présence de l'acide de Lewis, puis le diphénylcétène (**12**) a été additionné (Tableau 2). Deux solvants, le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane ont été utilisés pour ces premiers tests. Le diphénylcétène est stable, mais les acides de Lewis catalysent la réaction d'homodimérisation des cétènes.<sup>99</sup> Trois dimères du diphénylcétène ont été rapportés dans la littérature, correspondant à la cycloaddition [2+2] entre leur liaison C=C (**140**), entre la liaison C=O et la liaison C=C (**141**), ou encore à l'attaque nucléophile d'un carbone (en *ortho*) du groupement phényle sur le carbonyle (**142**) (Figure 10).<sup>100</sup> Le cétène a donc été ajouté en excès, dilué dans le solvant, pour tenter de minimiser ces réactions.

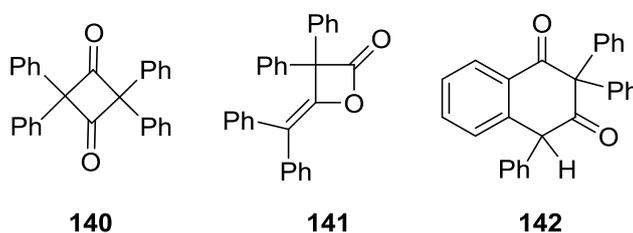


Figure 10 : Dimères connus du diphénylcétène

L'activation dans le dichlorométhane ou dans le tétrahydrofurane de la 2-phényl-*N*-tosylaziridine par  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ , à température ambiante, ne conduit à aucune réaction. Seuls des produits de dégradation et de la dimérisation du diphénylcétène sont observés (entrée 1). Sur la RMN  $^1\text{H}$  du brut de la réaction, un massif de protons aromatiques (7.0-7.8 ppm) laisse penser que les dimères **140** et **141** sont obtenus. Un sous-produit est aussi présent avec un singulet à 4.99 ppm et des protons aromatiques (7.30-7.17 ppm), correspondant à l'acide diphénylacétique, issu de l'hydratation du cétène lors du traitement de la réaction.<sup>101</sup> A plus basse température, le  $\gamma$ -lactame n'a toujours pas été observé (entrée 1). L'activation de l'aziridine **102a** avec des triflates métalliques ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ) n'a pas non plus conduit au  $\gamma$ -lactame, quels que soient la température et le solvant (entrées 2, 3 et 4) : l'aziridine de départ, de la dimérisation du diphénylcétène et l'acide diphénylacétique sont observés. L'utilisation d'iodure de nickel n'a pas non plus donné de résultats concluants (entrée 5).<sup>102</sup> Pour favoriser l'activation de l'aziridine, le couple  $\text{Sc}(\text{OTf})_3/\text{TMSCl}$  a été testé.<sup>103</sup> A  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  ou à ta, la 2-chloro-2-phénylamine (**143**) est

<sup>99</sup> Farnum, D. G.; Johnson, J. R.; Hess, R. E.; Marshall, T. B.; Webster, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5191-5197.

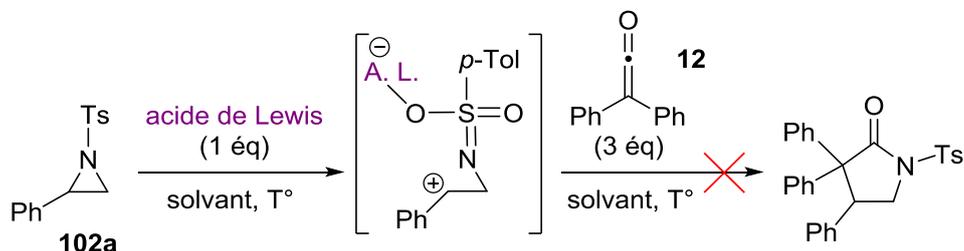
<sup>100</sup> Das, H.; Kooyman, E. C. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 965-978.

<sup>101</sup> Allen, A. D.; Kresge, A. J.; Schepp, N. P.; Tidwell, T. T. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1719-1723.

<sup>102</sup> Munegumi, T.; Azumaya, I.; Kato, T.; Masu, H.; Saito, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 379-382.

<sup>103</sup> (a) Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 159-161. (b) Nakagawa, M.; Kawahara, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 953-955.

observée avec de la dimérisation du cétène et l'acide diphénylacétique (entrée 6). Cette dernière provient de l'attaque du carbone le plus substitué de l'aziridine par le chlore. Il y a bien eu ouverture du cycle de l'aziridine, mais aucune réaction avec le diphénylcétène.



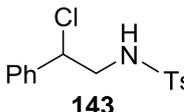
Entrée	Acide de Lewis	Solvant	T (°C)	Résultat
1	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> THF	ta 0 -78	Dégradation + dimères + acide diphénylacétique
2	Sc(OTf) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> THF	ta 0 -78	SM + dimères + acide diphénylacétique
3	Zn(OTf) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> THF	ta 0 -78	SM + dimères + acide diphénylacétique
4	Cu(OTf) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> THF	ta 0 -78	SM + dimères + acide diphénylacétique
5	NiI <sub>2</sub>	THF	ta	SM + dimères + acide diphénylacétique
6	Sc(OTf) <sub>3</sub> /TMSCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> THF	ta -30	 + dimères + acide diphénylacétique

Tableau 2 : Tests d'activation du couple cétène **12**/aziridine **102a** - Screening des acides de Lewis

Quel que soit l'acide de Lewis utilisé, la réaction de dimérisation du diphénylcétène est toujours observée. Nous avons donc envisagé un autre mode d'activation de l'aziridine, afin de générer le dipôle 1,3.

### c) Ouverture de l'aziridine par des halogénures métalliques

La seconde approche envisagée consistait à ouvrir l'aziridine par un additif de type halogénure métallique ( $M^+X^-$ ). Cette méthode d' 'activation' est utilisée dans les cycloadditions [3+2] formelles des aziridines.<sup>104</sup> Par exemple, la réaction entre la 2-phényl-*N*-tosylaziridine et le dioxyde de carbone en présence du bromure de lithium donne régiosélectivement l'oxazolidinone (Schéma 61).<sup>104c</sup> Dans ce cas, le brome attaque le carbone le moins substitué.

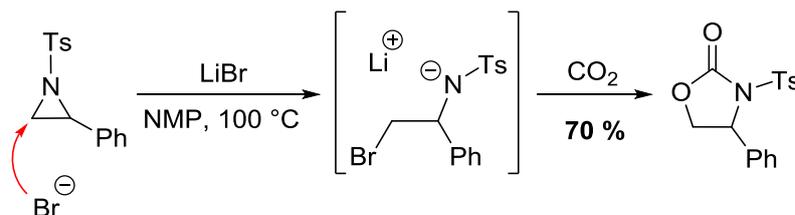


Schéma 61 : Cycloaddition [3+2] de la 2-phényl-*N*-tosylaziridine avec LiBr et le dioxyde de carbone

En s'inspirant de ces travaux, la 2-phényl-*N*-tosylaziridine (**102a**) a été mise en présence d'un équivalent de bromure de lithium dans le tétrahydrofurane à température ambiante, puis le diphénylcétène (**12**) a été ajouté (Schéma 62). Le  $\gamma$ -lactame **144a** a été obtenu en mélange avec l'oxazolidine **145** dans un rapport 75 : 25. La conversion incomplète (55 %) n'a pu être améliorée que ce soit en augmentant le temps de réaction ou la quantité de cétène utilisée.

<sup>104</sup> (a) Hancock, M. T.; Pinhas, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5457-5460. (b) Sudo, A.; Morioka, Y.; Koizumi, E.; Senda, F.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7889-7891. (c) Sudo, A.; Morioka, Y.; Sanda, F.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1363-1365. (d) Wu, Y.; Liu, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6450-6452.

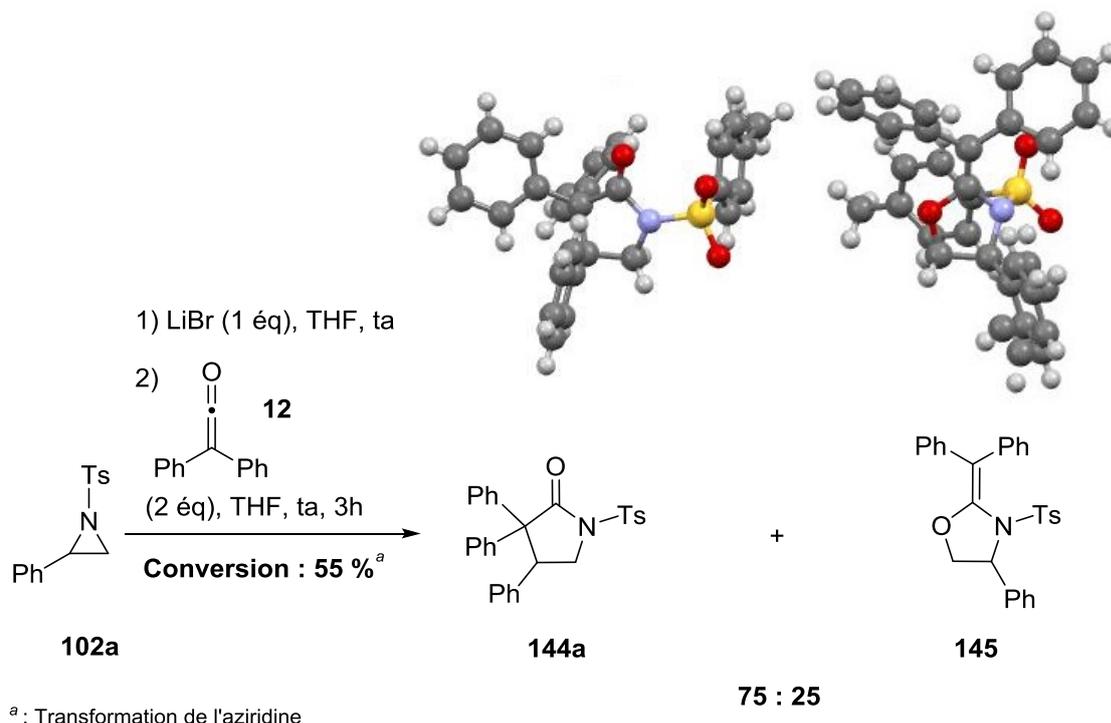


Schéma 62 : Cycloaddition [3+2] du couple cétène **12**/aziridine **102a** avec LiBr

Les deux composés obtenus ont pu être isolés séparément et cristallisés. Une analyse par diffraction des rayons X a permis de confirmer leur structure (Schéma 62). L'oxazolidine **145** a le groupement phényle issu de l'aziridine **102a** en  $\alpha$  de l'azote, tandis que ce dernier se situe en  $\beta$  de l'azote pour le  $\gamma$ -lactame **144a**.

La formation du mélange  $\gamma$ -lactame **144a**/oxazolidine **145** peut être expliquée par l'ouverture non sélective de l'aziridine **102a** par le brome, générant ainsi les intermédiaires **146** et **147** (Schéma 63). Ces deux intermédiaires sont ensuite impliqués dans la réaction avec le diphenylcétène : le  $\gamma$ -lactame provient de la réaction impliquant la C=C du diphenylcétène, tandis que l'oxazolidine est issue de la réaction avec la C=O du diphenylcétène. Un mélange de deux  $\gamma$ -lactames et de deux oxazolidines aurait pu être obtenu. Seuls le  $\gamma$ -lactame **144a** et l'oxazolidine **145** ont été observés. L'intermédiaire **146** réagit donc sélectivement avec la C=C du cétène. Quant à l'intermédiaire **147**, il réagit sélectivement avec le carbonyle du diphenylcétène, pour des raisons encore obscures.

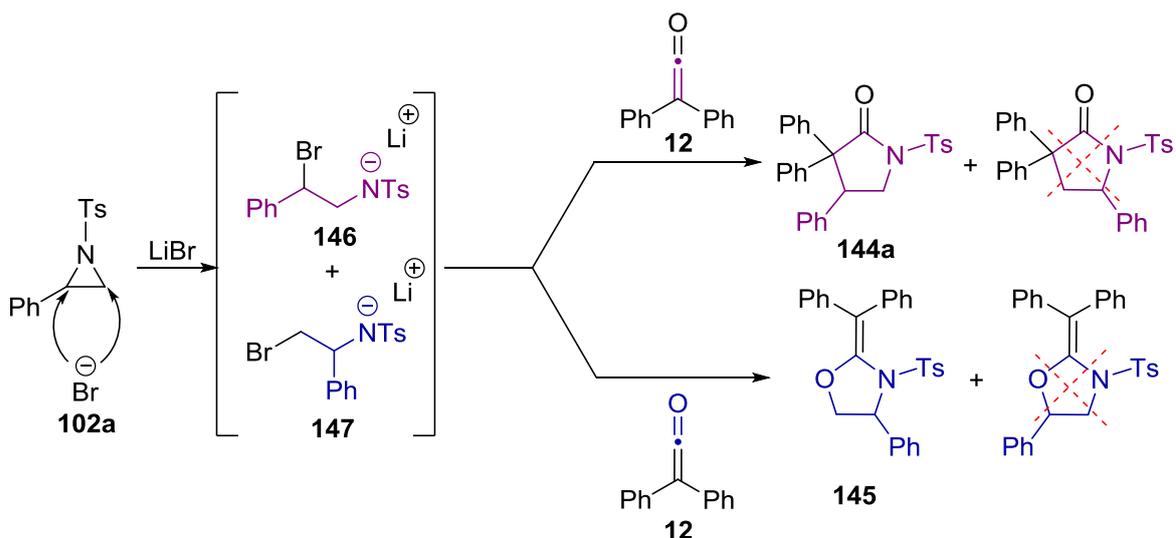


Schéma 63 : Intermédiaires mis en jeu lors de la cycloaddition [3+2]

Lors de l'ouverture du cycle aziridine **102a**, le brome attaque donc préférentiellement le carbone benzylique. Ce résultat est opposé à la régiosélectivité observée avec le dioxyde de carbone ;<sup>104c</sup> mais il est en adéquation avec la tendance générale, où l'ouverture du cycle aziridine par un nucléophile se fait préférentiellement sur la position benzylique.<sup>14</sup>

Le premier essai de cycloaddition du diphenylcétène avec la 2-phényl-*N*-tosylaziridine en présence de bromure de lithium s'est avéré encourageant. Une optimisation de la réaction a été réalisée avec deux objectifs : obtenir une conversion totale et améliorer la sélectivité.

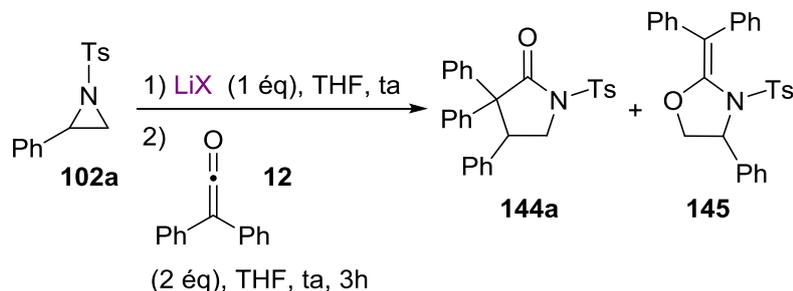
## II.2 Optimisation de la cycloaddition [3+2]

### a) Influence de l'halogénure de lithium

La nature du sel peut être un facteur important dans la réactivité des aziridines en cycloaddition [3+2]. Par exemple, la réaction entre le dioxyde de carbone et la 2-méthyl-aziridine en présence du bromure de lithium donne l'oxazolidinone attendue avec un bon rendement (74 %). Tandis qu'avec l'iodure de lithium, l'oxazolidinone est isolée avec un rendement de seulement 32 % (avec le chlorure de lithium aucune réaction n'est observée).<sup>104b</sup>

D'autres halogénures de lithium ont donc été testés avec la 2-phényl-*N*-tosylaziridine dans le tétrahydrofurane (Tableau 3). Lorsque l'aziridine **102a** est mise en présence du chlorure de lithium, aucune réaction n'est observée (entrée 2). En revanche, avec l'iodure de lithium, la conversion est complète (entrée 3). En ce qui concerne la sélectivité de la réaction, la proportion

$\gamma$ -lactame **144a**/oxazolidine **145** est légèrement améliorée en passant du bromure de lithium à l'iodure de lithium.



Entrée	LiX	Conv (%) <sup>a</sup>	Rapport 144a : 145
1	LiBr	55	75 : 25
2	LiCl	0	/
3	LiI	100	84 : 16

<sup>a</sup> : Transformation de l'aziridine

Tableau 3 : Optimisation de la cycloaddition [3+2] - Influence de l'halogénure de lithium

Une ouverture régiosélective de la (*R*)-2-phényl-*N*-tosylaziridine par des halogénures de tétra-alkylammonium en présence de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O a été décrite dans la littérature.<sup>105</sup> Les 1,2-haloamines disubstituées sont obtenues sélectivement avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (Schéma 64).

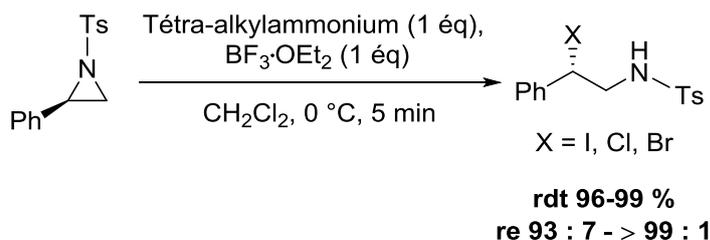
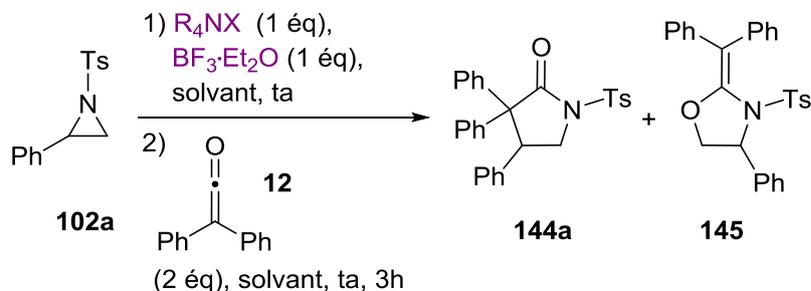


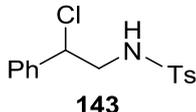
Schéma 64 : Ouverture de la (*R*)-2-phényl-*N*-tosylaziridine par des halogénures de tétra-alkylammonium

Ces conditions d'ouverture ont été testées dans la réaction avec le diphenylcétène (**12**) Tableau 4, entrées 1 et 2). Avec pour additif le chlorure de benzyltriéthylammonium dans le dichlorométhane, la 2-chloro-2-phénylamine (**143**) est obtenue avec une conversion totale (entrée 1). Avec l'iodure de tétrabutylammonium, seuls des produits de dégradation sont observés (entrée 2). Les résultats obtenus précédemment ont montré que l'acide de Lewis BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O n'est pas compatible avec le diphenylcétène (Tableau 2, entrée 1). Sans BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O,

<sup>105</sup> Ghorai, M. K.; Humar, A.; Tiwari, D. P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 137-151.

l'utilisation comme additif du chlorure de benzyltriéthylammonium dans le tétrahydrofurane ne donne aucune réaction (entrée 3). En présence d'iodure de tétrabutylammonium, le  $\gamma$ -lactame **144a** est observé dans un mélange avec l'oxazolidine **145** (69 : 31), et avec une conversion de seulement 30 % (entrée 4).



Entrée	$R_4NX$	$BF_3 \cdot Et_2O$	Solvant	Conv (%) <sup>a</sup>	Résultat
1	BTEAC	Oui	$CH_2Cl_2$	100	 <b>143</b>
2	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NI	Oui	$CH_2Cl_2$	0	Dégradation
3	BTEAC	Non	THF	0	SM + dimères + acide diphenylacétique
4	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NI	Non	THF	30 (Après 16h)	<b>144a + 145</b> (69 : 31)

<sup>a</sup>: Transformation de l'aziridine

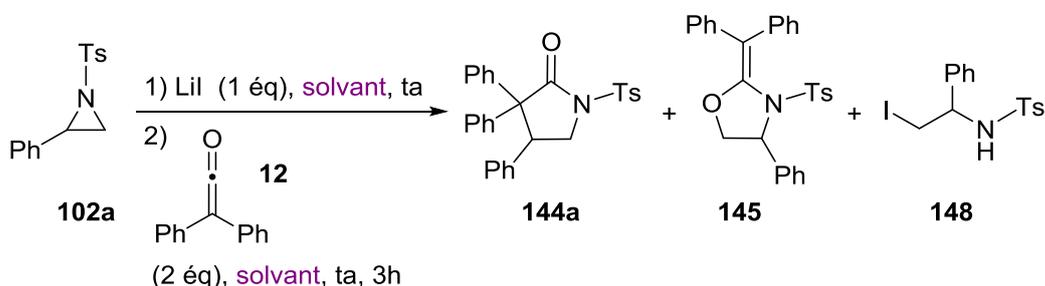
Tableau 4 : Optimisation de la cycloaddition [3+2] - Influence de l'halogénure de tétra-alkylammonium

Ces premiers résultats montrent que l'iodure de lithium est l'additif le plus adapté pour la cycloaddition [3+2] formelle du diphenylcétène (**12**) avec la 2-phényl-*N*-tosylaziridine (**102a**). Le  $\gamma$ -lactame **144a** est toujours obtenu dans un mélange avec l'oxazolidine **145** malgré une conversion totale ; il reste donc à trouver des conditions réactionnelles pour former uniquement le  $\gamma$ -lactame.

### b) Influence du solvant

Dans un second temps, nous avons étudié l'influence du solvant sur la sélectivité de la réaction en présence d'iodure de lithium (Tableau 5). Dans le tétrahydrofurane, le  $\gamma$ -lactame **144a** est obtenu en mélange avec l'oxazolidine **145** dans un rapport 84 : 16 (entrée 1). Cette dernière est issue de l'ouverture de l'aziridine par l'iode sur la position la moins substituée. Dans d'autres solvants polaires, comme l'éther ou le dichlorométhane, le  $\gamma$ -lactame **144a** est aussi

obtenu, mais cette fois en mélange avec la 2-iodo-1-phénylamine (**148**). Seules des traces d'oxazolidine sont observées (entrées 2 et 3). Le rapport  $\gamma$ -lactame **144a**/iodo-amine **148** dans ces deux solvants est comparable à celui obtenu pour le mélange  $\gamma$ -lactame **144a**/oxazolidine **145** dans le tétrahydrofurane (entrée 1). Lorsque la réaction est lancée dans un solvant apolaire tel que le toluène, la régiosélectivité de l'ouverture de l'aziridine est moins bonne (entrée 4). Le  $\gamma$ -lactame **144a** est obtenu dans un mélange avec l'iodo-amine **148** en proportions 77 : 23. En combinant deux solvants polaires, le tétrahydrofurane et l'éther dans un mélange 1 : 1, le  $\gamma$ -lactame **144a** est obtenu sélectivement (entrée 5). L'iodo-amine **148** n'est pas obtenue et seules des traces de l'oxazolidine **145** sont observées. Après purification par chromatographie, le  $\gamma$ -lactame a pu être isolé avec un rendement de 80 %.



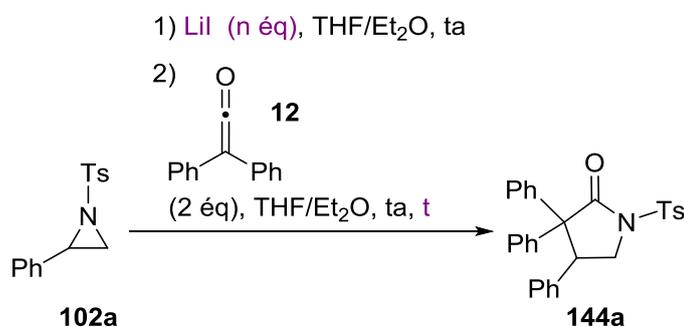
Entrée	Solvant	Rdt <b>144a</b> (%)	Rapport <b>144a</b> : <b>145</b> : <b>148</b>
<b>1</b>	THF	72	84 : 16 : 0
<b>2</b>	Ether	64	88 : 1 : 11
<b>3</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	65	86 : 1 : 13
<b>4</b>	Toluène	64	77 : 0 : 23
<b>5</b>	THF/Ether (1 : 1)	80	99 : 1 : 0

Tableau 5 : Optimisation de la cycloaddition [3+2] - Influence du solvant

Le mélange tétrahydrofurane/éther est le solvant le plus adapté à la cycloaddition [3+2] du diphenylcétène avec la 2-phényl-*N*-tosylaziridine en présence d'iodure de lithium. Il est difficile de trouver une explication rationnelle quant à l'influence des solvants sur la régiosélectivité de l'ouverture de l'aziridine.

### c) Cycloaddition [3+2] formelle catalytique

Dans la cycloaddition [3+2], l'iodure de lithium qui doit servir à ouvrir l'aziridine est régénéré après la réaction avec le cétène. Il était donc facile d'envisager d'utiliser une quantité catalytique d'iodure de lithium (Tableau 6). Avec 10 mol % d'iodure de lithium, le  $\gamma$ -lactame **144a** est obtenu avec une conversion de 50 % en dix-huit heures (entrée 1). En augmentant à 20 mol %, la conversion atteint 81 %, toujours en dix-huit heures (entrée 2). Avec 50 mol %, une conversion de 90 % est obtenue en trois heures (entrée 3). La réaction fonctionne donc comme prévu avec une quantité catalytique d'iodure de lithium. Les meilleurs résultats en terme de temps de réaction et de conversion sont obtenus avec 0.8 équivalents d'iodure de lithium (entrée 4).



Entrée	<i>n</i> (éq) LiI	<i>t</i> (h)	Conv (%) <sup>a</sup>
<b>1<sup>b</sup></b>	0,1	18	50
<b>2<sup>b</sup></b>	0,2	18	81
<b>3</b>	0,5	3	90
<b>4</b>	0,8	3	100 rdt ( <b>144a</b> ) = 83 %
<b>5</b>	1	3	100

<sup>a</sup> : Transformation de l'aziridine

<sup>b</sup> : Le cétène est ajouté en deux temps : deuxième ajout au bout de 8 heures

Tableau 6 : Optimisation de la cycloaddition [3+2] – Quantité LiI

### d) Conditions optimales de la cycloaddition [3+2]

L'optimisation des conditions réactionnelles (nombre d'équivalents et temps d'ajout des substrats, solvant et température de la réaction, nature de l'additif) ont permis la synthèse du  $\gamma$ -lactame **144a** à partir de la 2-phényl-*N*-tosylaziridine (**102a**) et du diphenylcétène (**12**), avec

une conversion totale et 83 % de rendement. C'est un exemple inédit de cycloaddition [3+2] formelle entre un cétène et une aziridine. D'un point de vue expérimental, le cétène doit être ajouté goutte à goutte sur 1 heure sur le mélange aziridine/LiI, à température ambiante (Schéma 65).

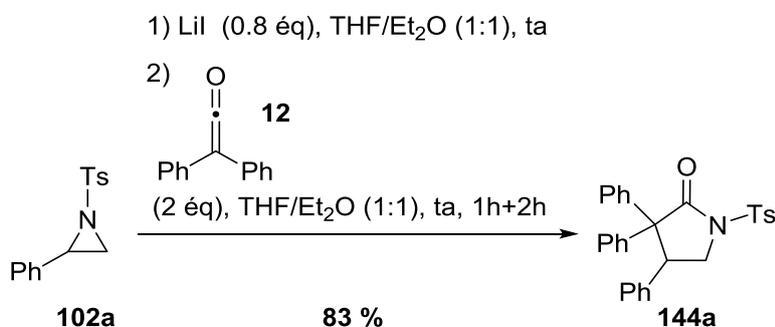


Schéma 65 : Conditions optimisées de la cycloaddition [3+2] du couple cétène 12/aziridine 102a

### II.3 Extension de la cycloaddition [3+2]

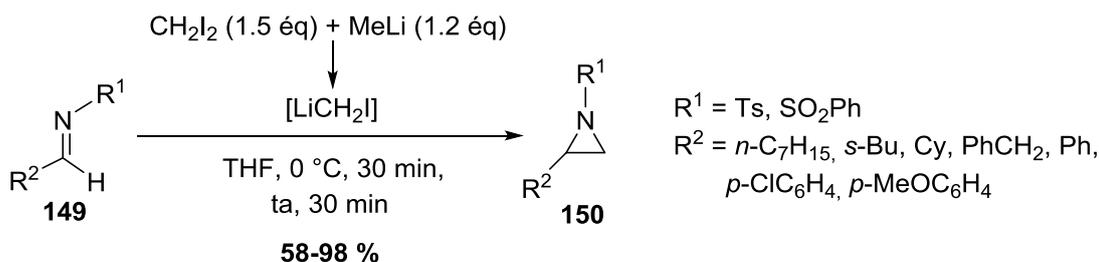
Nous avons ensuite testé les limites de la réaction, en faisant varier les aziridines et les cétènes.

#### a) Diversification des aziridines

##### i) Synthèse des aziridines

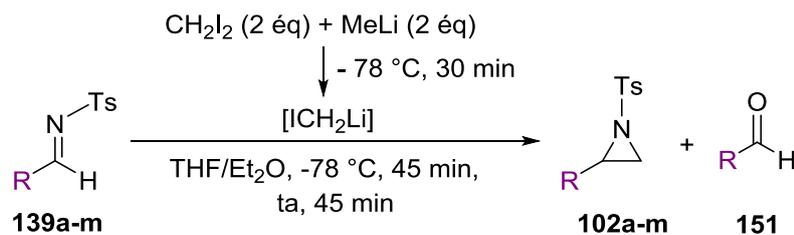
Au laboratoire, une méthode rapide et efficace par activation micro-onde a été développée pour la préparation des *N*-sulfonylimines à partir des acétals.<sup>106</sup> Notre choix pour préparer les *N*-tosylaziridines s'est donc porté sur une méthode d'aziridination à partir des imines, décrite par le groupe de Concellón (Schéma 66).<sup>97</sup> La *N*-sulfonylaziridine **150** est obtenue par action d'un halométhyllithium (iodo, bromo ou chloro) sur la *N*-sulfonylimine **149**. Les halométhyllithiums sont des composés instables, transformés spontanément en carbène libre par  $\alpha$ -élimination. Afin d'éviter cette transformation, ils sont générés *in situ* en présence de l'imine à basse température (-78 °C ou 0 °C) par action de méthyllithium sur le dihalométhane. Quelques alkyl- ou aryl-*N*-sulfonylaziridines ont ainsi été décrites avec le diiodométhane, avec des rendements allant de 58 à 98 % (Schéma 66).<sup>97b</sup>

<sup>106</sup> Verrier, C. Thèse soutenue en 2013.

Schéma 66 : Synthèse de *N*-sulfonlaziridines par action de l'iodométhyllithium sur les *N*-sulfonylimines

La synthèse de la 2-phényl-*N*-tosylaziridine (**102a**) dans les conditions réactionnelles décrites par Concellón est peu reproductible : la conversion est incomplète et de l'aldéhyde est récupéré. En utilisant deux équivalents de diiodométhane et de méthyllithium, et en ajoutant ce dernier goutte à goutte à -78 °C sur trente minutes, la conversion est complète et la réaction reproductible. Cette réaction peut être conduite aussi bien dans le tétrahydrofurane que dans le mélange tétrahydrofurane/éther (solvant de la cycloaddition) (Tableau 7, entrée 1).

Différentes *N*-tosylimines **139** ont donc été utilisées pour synthétiser les aziridines correspondantes dans le mélange tétrahydrofurane/éther (Tableau 7). A partir d'imines aromatiques halogénées ou substituées par un groupement électro-donneur, quelle que soit la position (entrées 2, 3, 6, 7, 8 et 9), l'aziridine **102** est obtenue majoritairement et avec de bons rendements ( $\geq 76\%$ ). L'introduction en *para* d'un groupement électro-attracteur (entrée 4) ou d'un groupement électro-donneur (entrée 5) entraîne une baisse du rendement. La *para*-méthoxyphényl-*N*-tosylaziridine (**102e**) n'a pu être isolée proprement. Cette dernière est instable à la purification sur gel de silice probablement dû à l'ouverture du cycle aziridine. La réaction fonctionne aussi sur des imines substituées par un groupement naphthyle (entrée 10) ou styryle (entrée 11). A partir de l'imine substituée par un groupement furyle, l'aziridine est observée par RMN  $^1\text{H}$  en présence de produits de dégradation (entrée 12). Mais, cette dernière instable n'a pu être isolée. Enfin, la réaction fonctionne avec des alkyl-*N*-tosylimines (entrée 13). L'aziridination de *N*-tosylimines par l'iodométhyllithium permet un accès efficace à de nombreuses *N*-tosylaziridines.



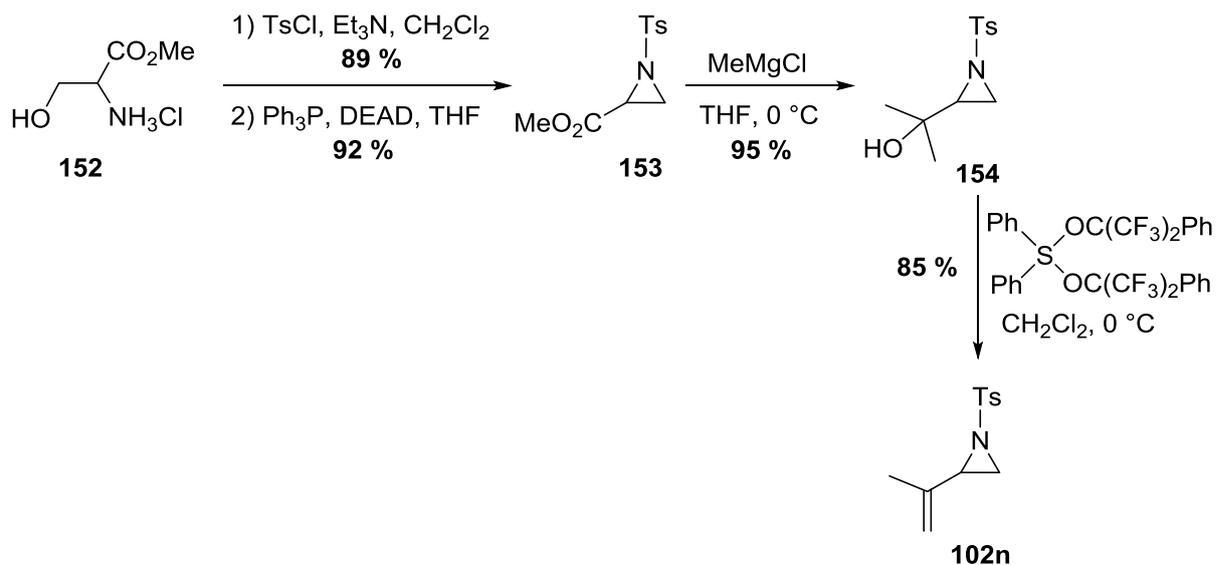
Entrée	R	Aziridine	Rapport 102 : 151	Rdt 102 (%)
1	Ph	<b>102a</b>	100 : 0	86 (THF) 88 (THF/Ether)
2	<i>p</i> -FPh	<b>102b</b>	98 : 2	85
3	<i>p</i> -BrPh	<b>102c</b>	97 : 3	78
4	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	<b>102d</b>	82 : 18	57
5	<i>p</i> -OMePh	<b>102e</b>	80 : 20	25 <sup>a</sup>
6	<i>m</i> -FPh	<b>102f</b>	96 : 4	76
7	<i>m</i> -BrPh	<b>102g</b>	97 : 3	82
8	<i>m</i> -OMePh	<b>102h</b>	95 : 5	86
9	<i>o</i> -MePh	<b>102i</b>	98 : 2	85
10	1-naphtyl	<b>102j</b>	97 : 3	90
11	styryl	<b>102k</b>	85 : 15	80
12	furyl	<b>102l</b>	100% + dégradation	
13	cyclohexyl	<b>102m</b>	100 : 0	62

<sup>a</sup> : Rendement estimé (présence de produits de dégradation)

Tableau 7 : Application de la réaction d'aziridination à d'autres *N*-tosylimines 139

La vinyl-*N*-tosylaziridine **102n** est quant à elle obtenue à partir de la sérine **152** (Schéma 67).<sup>107</sup> Après tosylation de l'azote et cyclisation dans les conditions de Mitsunobu, l'aziridine **153** est obtenue avec un rendement de 91 % (sur les deux étapes). L'addition du chlorure de méthylmagnésium, suivie d'une déshydratation avec le sulfure de Martin conduit à l'aziridine **102n**.

<sup>107</sup> Smith, A. B.; Kim, D.-S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2547-2557.

Schéma 67 : Synthèse de la vinyl-*N*-tosylaziridine **102n**ii) Cycloaddition [3+2] des *N*-tosylaziridines

Les aziridines préparées ont ensuite été engagées dans la cycloaddition avec le diphénylcétène (Schéma 68). Que ce soient avec des *N*-tosylaziridines aromatiques riches en électrons (groupement méthoxy) ou halogénés, les  $\gamma$ -lactames **144** sont obtenus avec un très bon rendement ( $\geq 77$  %). L'introduction d'un groupement électro-attracteur en *para* (**144d**) ou d'un groupement méthyle en *ortho* (**144i**), n'a pas de conséquence ni sur la régiosélectivité de la réaction, ni sur le rendement. La réaction est compatible avec le dérivé naphthyle (**144j**) et le dérivé du cinnamyle (**144k**). Avec un simple groupement vinyle la réaction est beaucoup moins propre, et le  $\gamma$ -lactame **144n** n'est isolé qu'avec 43 % de rendement.

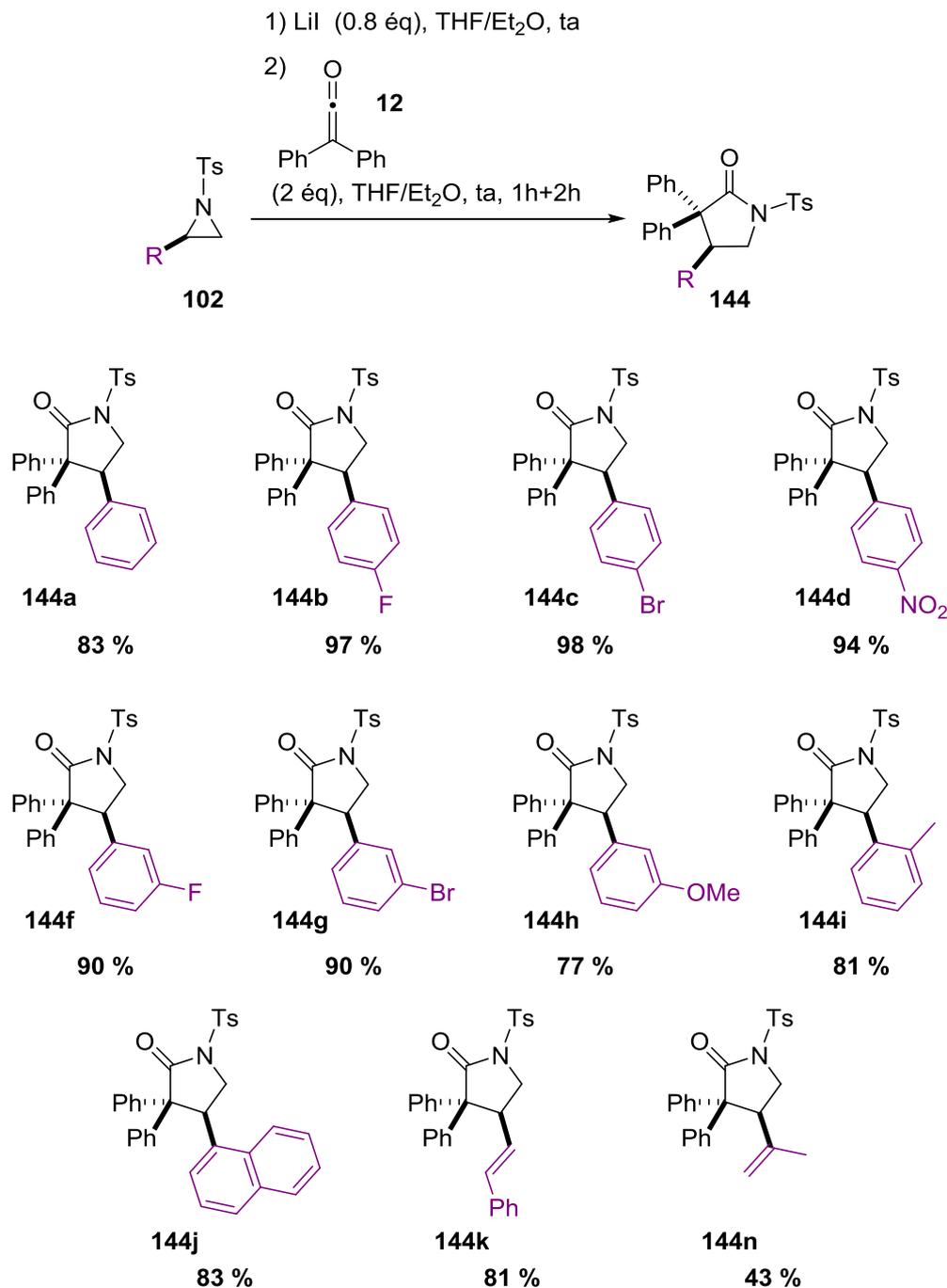


Schéma 68 : Extension de la cycloaddition [3+2] du diphenylcétène (**12**) à d'autres *N*-tosylaziridines **102**

La régiosélectivité lors de l'ouverture de l'aziridine est souvent très différente entre les alkyl-*N*-tosylaziridines et les aryl-*N*-tosylaziridines. Avec les aryl-*N*-tosylaziridines l'attaque sur la position benzylique est électroniquement privilégiée ; tandis que les alkyl-*N*-tosylaziridines s'ouvrent du côté du carbone le moins encombré.

La réaction de cycloaddition du diphenylcétène (**12**) a été testée sur la cyclohexyl-*N*-tosylaziridine (**102m**) (Schéma 69). Le  $\gamma$ -lactame **144m** est observé majoritairement dans un

mélange avec la 2-iodo-1-cyclohexylamine (**155**) (en proportions 61 : 39), et isolé avec un rendement de 48 % en présence d'un sous-produit non identifié. En comparaison des 2-aryl-*N*-tosylaziridines, le carbocation est moins stabilisé et la gêne stérique est augmentée, ce qui peut expliquer la plus faible sélectivité. Néanmoins, contrairement à la tendance générale de l'ouverture des alkyl-*N*-tosylaziridines sur le carbone le moins substitué, dans la réaction avec le cétène et l'iodure de lithium, l'attaque se fait encore préférentiellement sur le carbone le plus substitué.

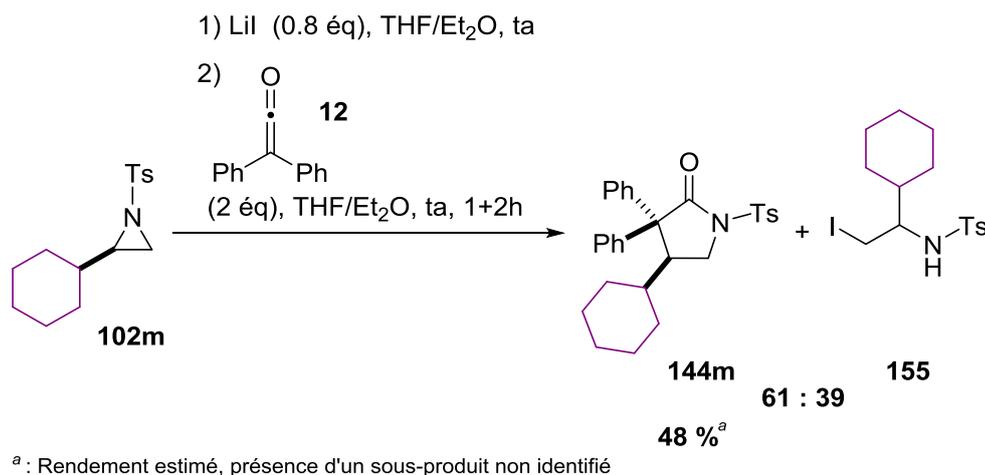


Schéma 69 : Cycloaddition [3+2] entre le diphénylcétène (**12**) et la 2-cyclohexyl-*N*-tosylaziridine (**102m**)

Les aryl- ou vinyl-*N*-tosylaziridines conduisent aux  $\gamma$ -lactames **144** en présence de l'iodure de lithium et du diphénylcétène. La substitution de l'aromatique n'a que peu d'influence sur la réactivité et la sélectivité de la réaction. En revanche avec une alkyl-*N*-tosylaziridine, la réaction est moins efficace et moins régiosélective.

### iii) Cycloaddition [3+2] de la *N*-alkylaziridine

Les aziridines 'activées' sont largement utilisées dans les réactions d'ouverture de cycle. Pour les *N*-alkylaziridines, l'ouverture du cycle est généralement plus difficile et nécessite soit la protonation de l'azote, soit l'activation par un acide de Lewis.<sup>70e</sup>

Nous avons testé la cycloaddition avec une aziridine 'non activée' : la 2-phényl-*N*-éthyl-aziridine (**162**). Elle est préparée par action de l'éthylamine (**161**) sur le bromure de sulfonium **160** (préparé à partir du sulfure de diméthyle (**156**)) (Schéma 70).<sup>108</sup>

<sup>108</sup> Du, Y.; Wu, Y.; Liu, A.-H.; He, L.-N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4709-4712.

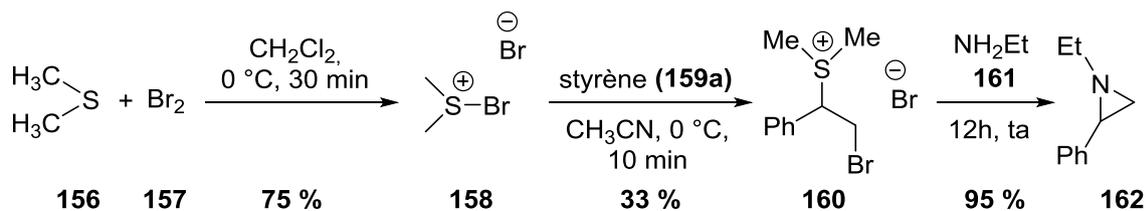


Schéma 70 : Synthèse de la 2-phényl-N-éthylaziridine (162)

Engagée dans la cycloaddition avec le diphenylcétène, le  $\gamma$ -lactame **163** est obtenu avec un rendement de 60 %, un peu plus faible qu'avec la *N*-tosylaziridine **102a** (Schéma 71).

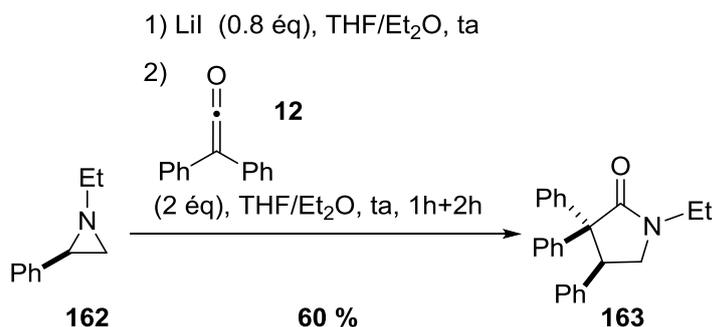


Schéma 71 : Cycloaddition [3+2] entre le diphenylcétène (12) et la 2-phényl-N-éthylaziridine (162)

La cycloaddition [3+2] avec le diphenylcétène s'étend donc aux aziridines 'activées' et 'non activées'.

## b) Diversification des cétènes

La réaction a été développée avec le diphenylcétène, symétrique et stable. Nous avons envisagé d'étendre cette méthode dans un premier temps à un cétène monosubstitué stable, puis à des cétènes non isolables.

### i) Cétènes monosubstitués stables

Certains cétènes monosubstitués sont isolables et stables. C'est le cas du triméthylsilylcétène (**58**). Il a été préparé par thermolyse de l'éther d'ynol triméthylsilyle **164** (Schéma 72).<sup>109</sup> Il peut être conservé quelques jours à -20 °C.

<sup>109</sup> Valentí, E.; Pericàs, M. A.; Serratosa, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 395-397.

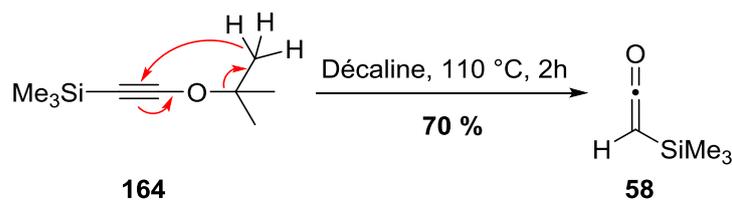
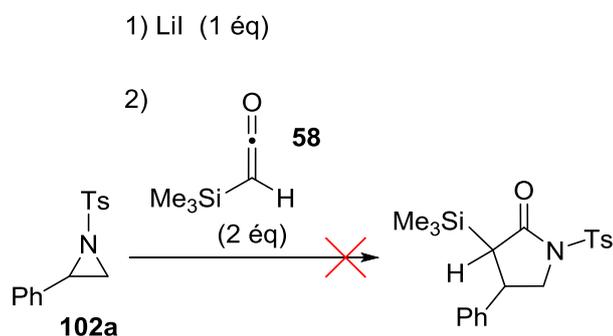


Schéma 72 : Synthèse du triméthylsilylcétène (58)

Dans les conditions précédentes et optimisées de cycloaddition, aucune réaction n'a été observée avec le triméthylsilylcétène (Schéma 73). Le même résultat est obtenu, que ce soit en modifiant le temps de réaction, la température, ou le solvant.

Schéma 73 : Tests de cycloaddition [3+2] du triméthylsilylcétène (58) avec la 2-phényl-*N*-tosylaziridine (102a)

### ii) Cétènes générés *in situ*

Les cétènes pouvant être isolés sont assez peu nombreux. En règle générale, les cétènes sont générés directement dans le milieu réactionnel. La cycloaddition a donc été testée sur des cétènes générés *in situ*, avec pour cétène modèle : le monophénylcétène.

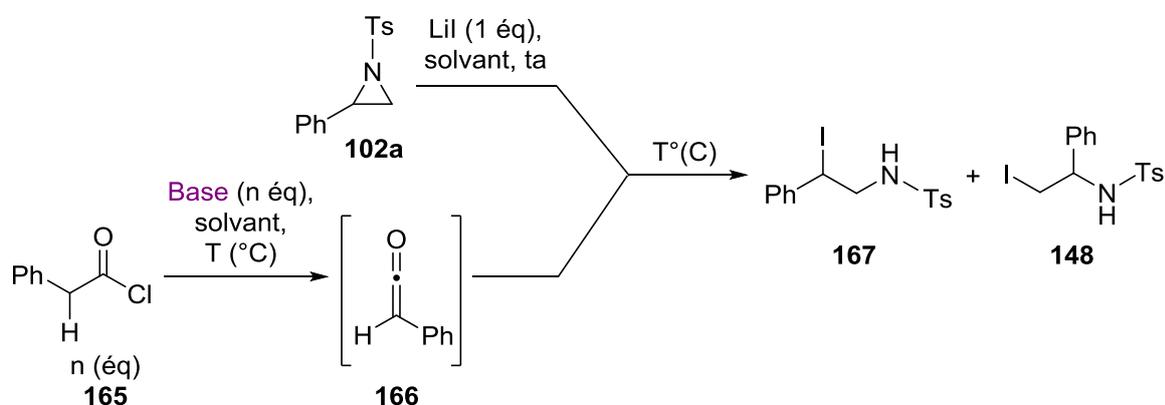
#### - Génération par déshydrohalogénéation

Le monophénylcétène (**166**) a dans un premier temps été généré *in situ* par déshydrohalogénéation du chlorure de phénylacétyle (**165**) avec la triéthylamine.<sup>110</sup> Le monophénylcétène généré en excès est ensuite canulé sur le mélange aziridine/LiI (Tableau 8). Lorsque le cétène est généré avec une base aminée tertiaire (triéthylamine) quels que soient la température ou le solvant, le  $\gamma$ -lactame n'est jamais observé (entrée 1). Les iodo-phénylaminés isomères (**167** et **148**) sont obtenues avec une conversion de 72 %.

<sup>110</sup> (a) Rasik, C. M.; Brown, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1673-1676. (b) Lage, M. L.; Fernández, I.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2892-2898.

Pour comparer plus directement ces conditions avec celles du cétène isolé, la même réaction a été réalisée avec le diphenylcétène généré *in situ* (Schéma 74). Le  $\gamma$ -lactame **144a** est obtenu, mais en mélange avec la 2-iodo-2-phénylamine (**167**) et la 2-iodo-1-phénylamine (**148**) (32 : 41 : 27), pour une conversion de 85 %. On peut penser que la présence de sels de trialkylammonium gêne la réaction de cycloaddition.

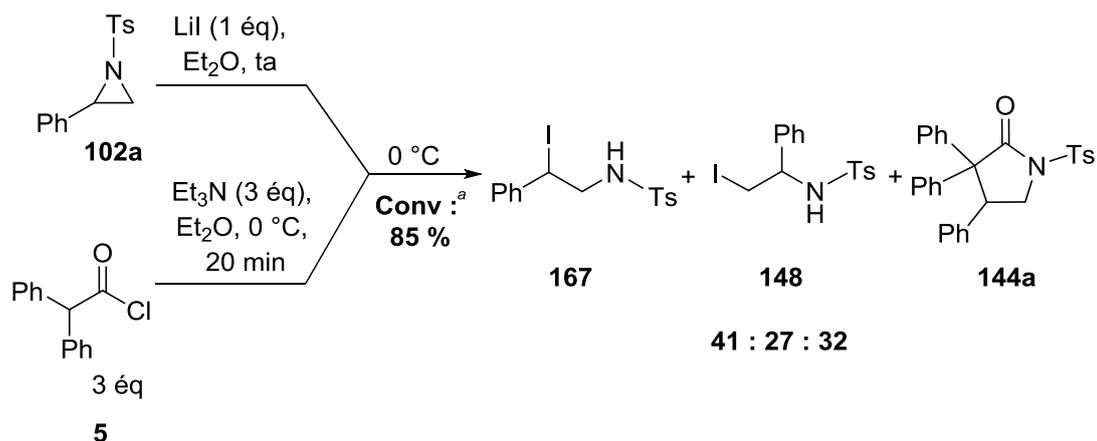
Afin de limiter la présence de ces sels, le monophénylcétène a été filtré sous argon avant d'être canulé dans la réaction, mais le  $\gamma$ -lactame n'a toujours pas été obtenu (entrée 2). L'utilisation d'autres bases évitant la présence de sels de trialkylammonium (LiTMP, LiHMDS, phosphazène) n'a pas amélioré la transformation (entrées 3, 4 et 5).



Entrée	Base	n (éq)	Solvant	T (°C)	Conv (%) <sup>a</sup>	Rapport 167 : 148
1	Et <sub>3</sub> N	3 ou 2	Ether CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ta 0	72	71 : 29
2	Et <sub>3</sub> N	3 ou 2	Ether CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Filtration ta 0	65	69 : 31
3	LiTMP	2	THF/Ether	ta 0 -78	68	72 : 28
4	LiHMDS	2	THF/Ether	0 -78	0	
5	Phosphazène	2	THF/Ether	-78	dégradation	

<sup>a</sup> : Transformation de l'aziridine

Tableau 8 : Tests de cycloaddition [3+2] du monophénylcétène (**166**) généré par déshydrohalogénéation



<sup>a</sup> : Transformation de l'aziridine

Schéma 74 : Cycloaddition [3+2] du diphenylcétène (12) généré *in situ* par déshydrohalogénéation

Suite à ces résultats peu encourageants, d'autres essais ont été effectués avec une autre méthode de génération du cétène monosubstitué.

#### - Génération par déchloration

Le monophénylecétène a été généré par déchloration du chlorure de 2-chloro-2-phénylacétyle (**168**) en présence du couple zinc/cuivre, puis il est additionné à la 2-phényl-*N*-tosylaziridine pré-mélangée à l'iodure de lithium (Schéma 75). La 2-chloro-2-phénylamine (**143**) est le seul produit observé. En absence d'iodure de lithium, le même résultat est obtenu.

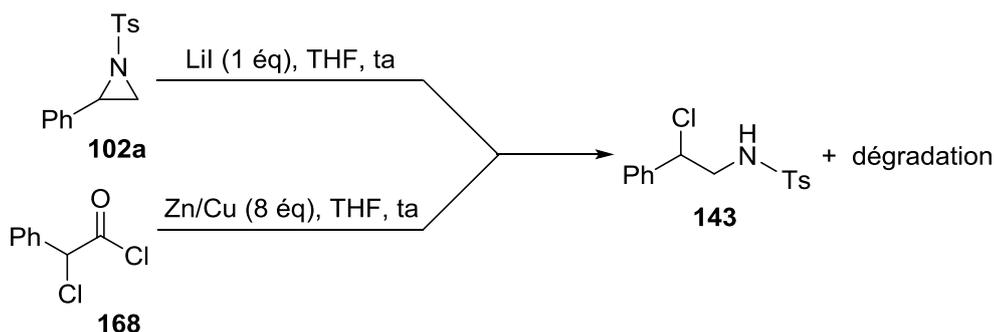


Schéma 75 : Tests de cycloaddition [3+2] du monophénylecétène (166) généré par déchloration en présence de LiI

La génération de cétène monosubstitué généré *in situ* par déshydrohalogénéation ou par déchloration n'est pour l'instant pas applicable à la cycloaddition [3+2].

### III. Premières hypothèses du mécanisme réactionnel de la cycloaddition [3+2]

Dans les réactions de cycloaddition [3+2] des aziridines en présence d'iodure de lithium, le mécanisme proposé est en deux étapes : l'ouverture du cycle par l'iode suivie de la cyclisation.<sup>104</sup> Dans notre cas, la formation du  $\gamma$ -lactame à partir du couple diphenylcétène/*N*-tosylaziridine implique l'attaque du carbone le plus encombré par l'iode pour former l'intermédiaire **169**. Ce dernier viendrait alors réagir avec le cétène pour former le  $\gamma$ -lactame **144a** (Schéma 76).

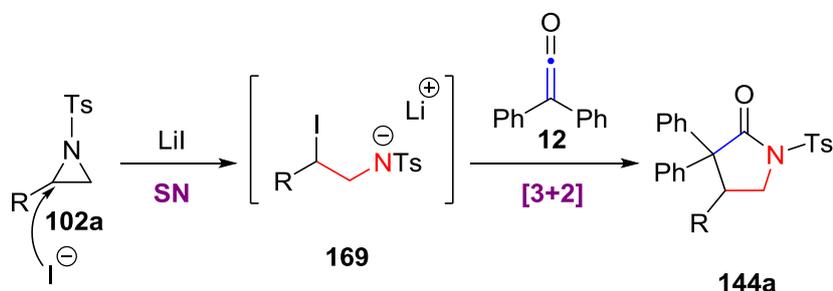


Schéma 76 : Réaction en deux temps du couple diphenylcétène (**12**)/*N*-tosylaziridine **102**

#### III.1 Mécanisme d'activation de l'aziridine

##### a) Substitution nucléophile de type 1 ou 2 ?

L'attaque de l'iode sur la 2-phényl-*N*-tosylaziridine (**102a**) met en jeu une réaction de substitution nucléophile. Cette dernière peut être soit de type  $\text{S}_{\text{N}}1$ , soit de type  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Afin de déterminer le mécanisme et de voir si nous pouvions avoir accès à des  $\gamma$ -lactames énantiométriques, la réaction a été étudiée avec une aziridine énantiopure.

La (*R*)-2-phényl-*N*-tosylaziridine (**-**)-**102a** a été préparée par cyclisation du (*R*)- $\beta$ -aminoalcool **170** (Schéma 77).<sup>95</sup>

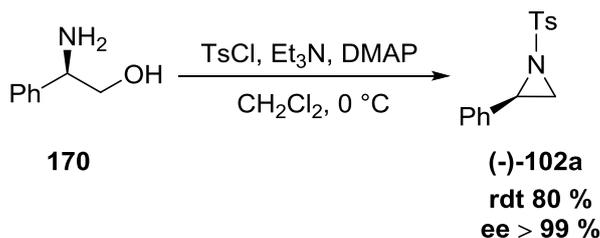


Schéma 77 : Synthèse de la (*R*)-2-phényl-*N*-tosylaziridine (**-**)-**102a**

L'aziridine **(-)-102a** a ensuite été engagée dans la cycloaddition [3+2] avec le diphenylcétène, en présence d'iodure de lithium (Schéma 78). Le  $\gamma$ -lactame **(-)-144a** est obtenu avec un rendement de 84 % et un excès énantiomérique de 97 %. Une toute petite perte d'excès énantiomérique est donc observée. Le  $\gamma$ -lactame **(-)-144a** a pu être cristallisé et une analyse par diffraction des rayons X a permis d'attribuer la configuration absolue (*S*) au  $\gamma$ -lactame **(-)-144a** (Figure 11). Cette configuration, comparée à celle de l'aziridine de départ, fait certainement intervenir une double inversion : une  $S_N2$  par l'iode, puis une  $S_N2$  par le cétène.

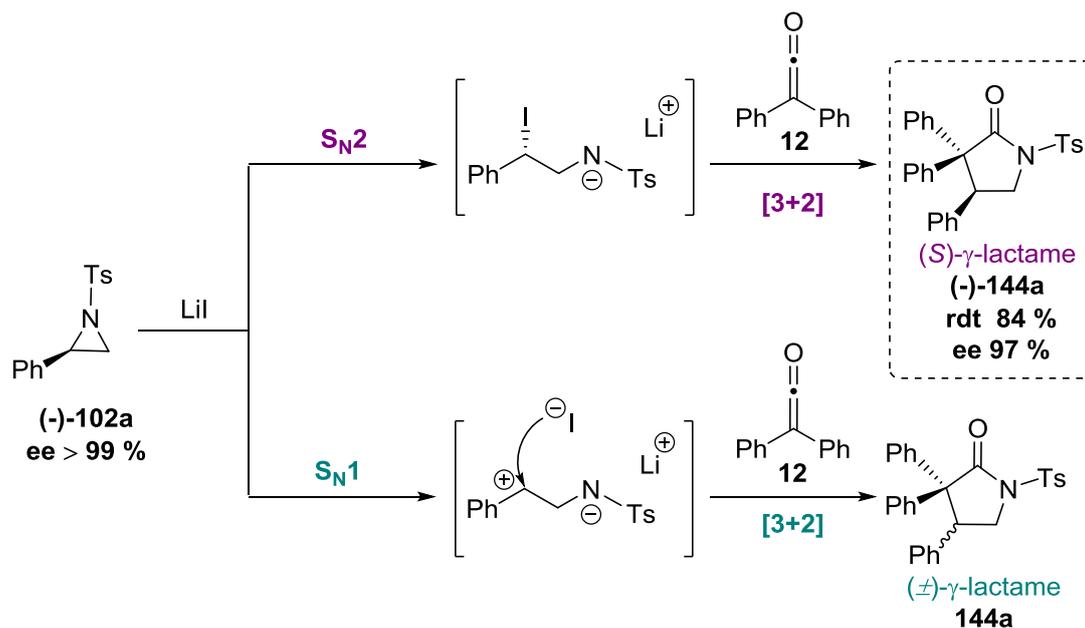


Schéma 78 : Mécanisme envisagé pour l'ouverture de l'aziridine **(-)-102a** par l'iodure de lithium

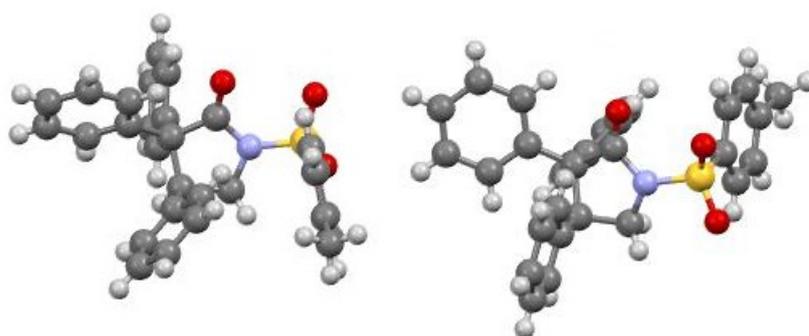


Figure 11 : Structure du (*S*)- $\gamma$ -lactame **(-)-144a**

### b) Mode d'activation

L'ouverture de l'aziridine par l'iode peut impliquer trois types d'activation : une simple activation par le lithium (**169**), une assistance du diphenylcétène jouant le rôle d' 'acide de Lewis', soit sur l'azote de l'aziridine (**171**), soit sur un oxygène du sulfonyle (**172**) (Schéma 79).

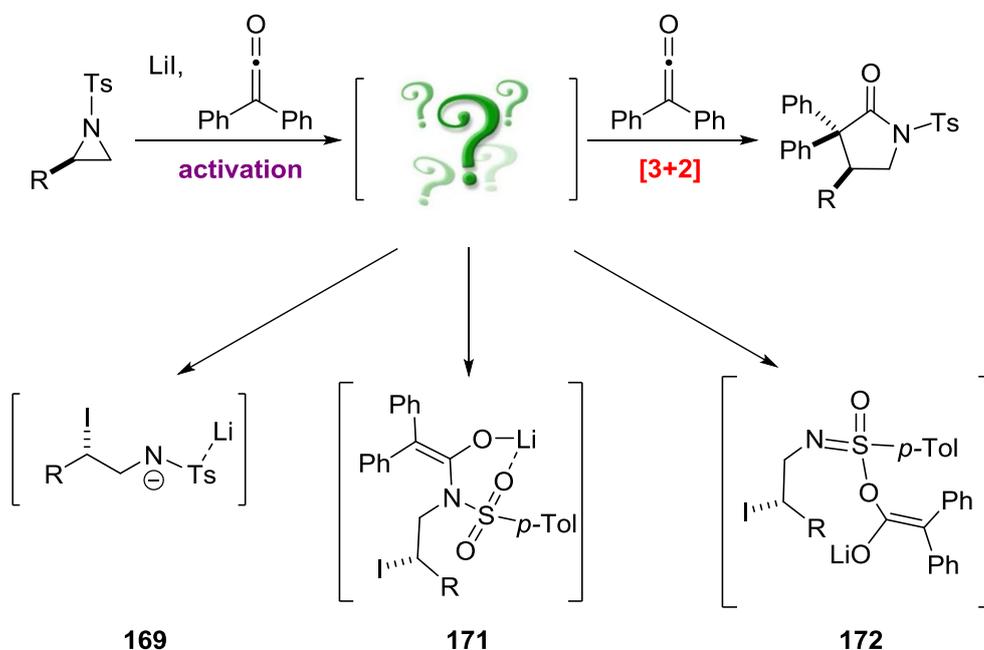


Schéma 79 : Intermédiaires envisagés pour la cycloaddition [3+2]

Afin de définir le mode d'activation, la 2-phényl-*N*-tosylaziridine a simplement été mise en présence d'iodure de lithium (Schéma 80). Après traitement, l'iodo-amine **167** n'est pas observée. L'ouverture du cycle aziridine nécessite donc une assistance, celle du diphenylcétène.

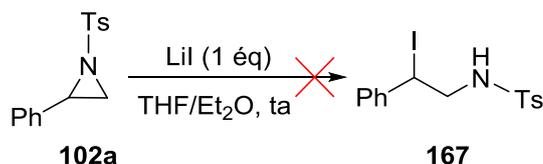


Schéma 80 : La 2-phényl-*N*-tosylaziridine en présence d'iodure de lithium

## III.2 Mécanisme de la cycloaddition [3+2]

### a) Hypothèses du mécanisme

Le mécanisme proposé est non concerté (Schéma 81). Après ouverture du cycle aziridine par l'iode assistée par un équivalent de cétène (**171** ou **172**), c'est certainement l'intermédiaire

**171** qui cyclise ensuite pour donner le  $\gamma$ -lactame **144**. Ce mécanisme explique la plupart des observations et la rétention de configuration du centre asymétrique.

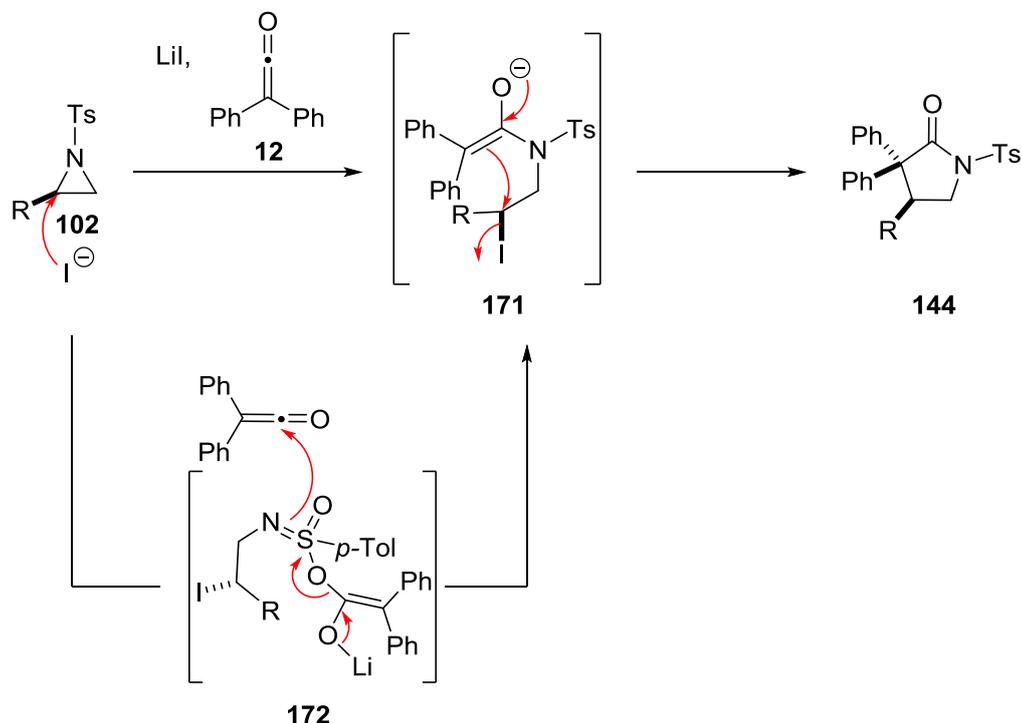


Schéma 81 : Mécanisme proposé pour la cycloaddition [3+2] du couple cétène 12/aziridine 102

### b) Intermédiaires mis en jeu

L'aziridination est possible avec différents halométhyllithiums. Avec le bromo- ou iodométhyllithium, la cyclisation est spontanée. Avec le chlorométhyllithium, la cyclisation ne s'effectue que vers  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  ; à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la chloroamine **174** peut être isolée (Schéma 82).<sup>97</sup>

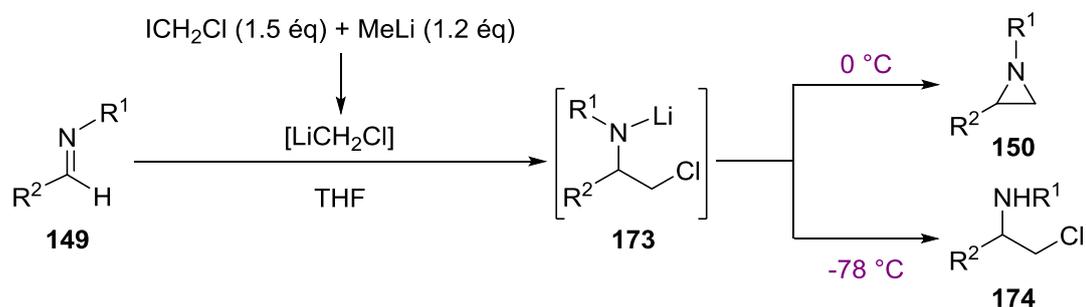


Schéma 82 : Action du chlorométhyllithium sur les *N*-sulfonylimines

L'intermédiaire **173** est donc présent dans le milieu à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ce dernier est analogue à l'intermédiaire 2-iodo-1-phénylamine **148** obtenu minoritairement lors de la cycloaddition à partir de l'aziridine isolée, dans le tétrahydrofurane, réagissant sélectivement avec le carbonyle

du cétène pour donner l'oxazolidine **145**. Nous avons donc envisagé la réaction de cycloaddition de l'intermédiaire **175** lithié avec le diphenylcétène, afin de voir si l'oxazolidine **145** pouvait être obtenue sélectivement (Schéma 83).

La 2-phényl-*N*-tosylimine (**139a**) est mise en présence du chlorométhyllithium généré *in situ* par action du méthyllithium sur le chloriodométhane à -78 °C, puis est ajouté le diphenylcétène. L'oxazolidine **145** est obtenue sélectivement et isolée avec un bon rendement de 84 %.

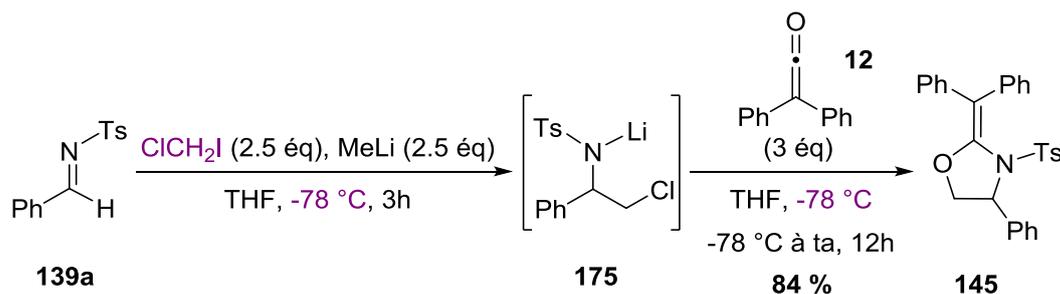


Schéma 83 : Synthèse de l'oxazolidine **145** avec le chloriodométhane

Ce résultat confirme bien l'hypothèse émise lors de l'étude de la cycloaddition [3+2] : l'intermédiaire 2-halo-2-phénylamine lithié réagit sélectivement avec la C=C du cétène pour donner le  $\gamma$ -lactame, tandis que l'intermédiaire 2-halo-1-phénylamine réagit avec le carbonyle du cétène pour former l'oxazolidine. Par simple modification de l'halogénométhyllithium, il est possible d'inverser la sélectivité de la cycloaddition, donnant soit le  $\gamma$ -lactame, soit l'oxazolidine.

## IV. Conclusions

La cycloaddition [3+2] entre les aziridines et le diphenylcétène en présence d'iodure de lithium offre un accès direct et inédit aux  $\gamma$ -lactames (Schéma 84). Cette transformation implique très probablement une réaction de substitution nucléophile de type 2, suivie d'une cyclisation intramoléculaire. Nous avons montré que l'ouverture de l'aziridine est hautement régiosélective dans un mélange tétrahydrofurane/éther, donnant ainsi sélectivement les  $\gamma$ -lactames. La cycloaddition formelle est généralisable à de nombreuses aziridines 'activées' ou 'non activées', substituées par des groupements alkyles secondaires, aryles ou vinyles (Schéma 84).

Pour le moment la réaction est limitée aux cétènes disubstitués isolables; elle ne s'étend pas aux cétènes monosubstitués isolables ou générés *in situ*.

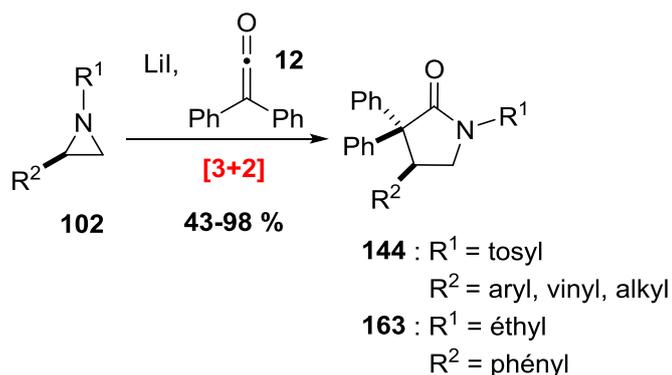


Schéma 84 : Voie d'accès directe aux  $\gamma$ -lactames *via* une cycloaddition [3+2] formelle du couple diphenylcétène/aziridine

La réaction d'aziridination des *N*-tosylimines par action du diiodométhyllithium a été appliquée à de nombreuses aziridines aryles ou alkyles. Nous avons montré qu'en modifiant le contre ion de l'halométhyllithium et en présence du diphenylcétène, la sélectivité de la cycloaddition peut être inversée : la 2-chloro-2-phénylamine lithiée **175** réagit sélectivement avec la C=O du cétène, donnant un accès aux oxazolidines (Schéma 85).

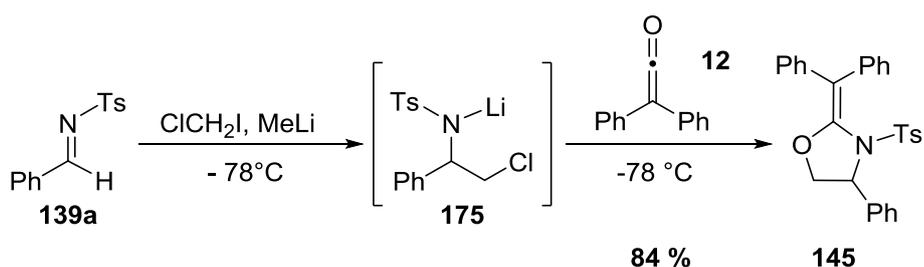


Schéma 85 : Cycloaddition du diphenylcétène à partir de la *N*-tosylimine **139a** - Voie d'accès directe à l'oxazolidine **145**



# Chapitre III :

## Cycloaddition $[[2+1]+2]$ de cétènes avec des imines

La cycloaddition  $[3+2]$  du diphenylcétène avec des aziridines est une voie d'accès efficace aux  $\gamma$ -lactames. En la couplant avec une méthode d'aziridination, les  $\gamma$ -lactames pourraient ainsi être obtenus en une seule étape.

La synthèse des *N*-tosylaziridines à partir des imines met en jeu l'intermédiaire 2-haloamine lithié **176** (Schéma 86). La cyclisation de cet intermédiaire génère l'aziridine en présence de l'halogénure de lithium. A partir du diiodométhane, l'aziridine est donc obtenue avec l'iodure de lithium dans le milieu.<sup>97</sup>

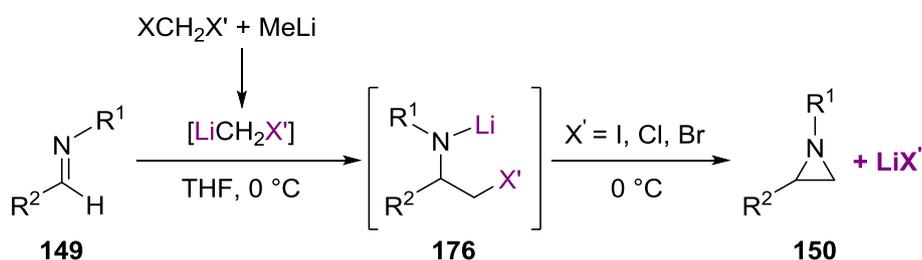


Schéma 86 : Aziridination à partir d'imines par addition-cyclisation de l'halométhyllithium

Nous avons ainsi décidé de réaliser une séquence monotope aziridination/cycloaddition à partir des imines (Schéma 87).

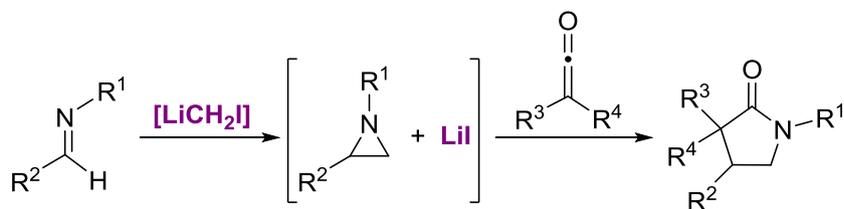


Schéma 87 : Stratégie envisagée pour la synthèse de  $\gamma$ -lactames *via* une cycloaddition  $[[2+1]+2]$  des cétènes

## I. Cycloaddition $[[2+1]+2]$ de cétènes avec des *N*-tosylimines

La cycloaddition  $[[2+1]+2]$  a été étudiée sur un couple modèle fonctionnant déjà très bien : la 2-phényl-*N*-tosylimine (**139a**) et le diphénylcétène (**12**).

### I.1 Etude de la cycloaddition $[[2+1]+2]$ avec des *N*-tosylimines

#### a) Premier test de cycloaddition $[[2+1]+2]$

L'aziridine **102a** a été générée *in situ* dans le tétrahydrofurane à 0 °C, puis le diphénylcétène (**12**) a été ajouté (Schéma 88). Le  $\gamma$ -lactame **144a** est obtenu, mais en mélange avec l'oxazolidine **145**, comme nous pouvions nous y attendre. Néanmoins, la proportion d'oxazolidine **145** obtenue à partir de l'imine (29 %) est presque deux fois plus élevée qu'à partir de l'aziridine **102a** isolée (16 %).

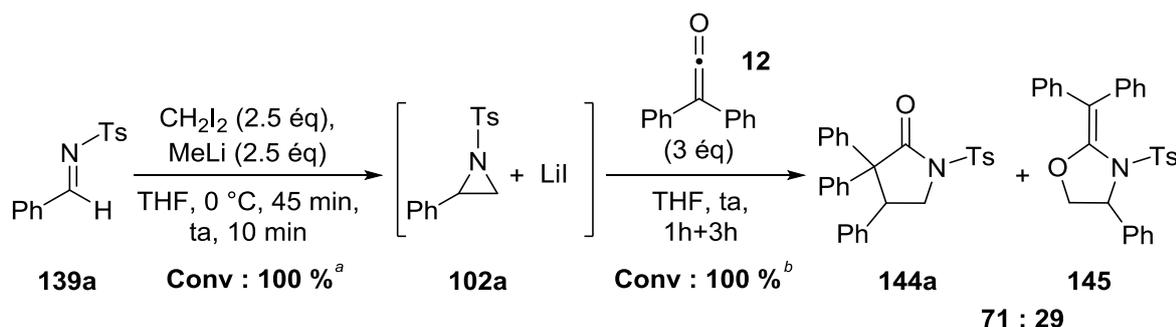
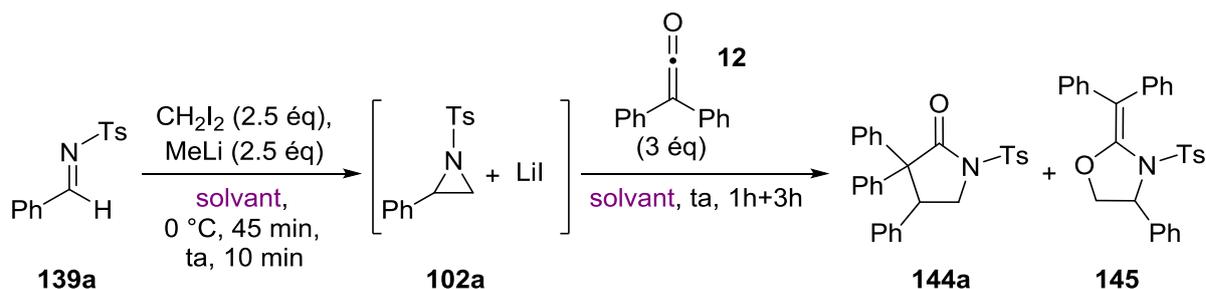


Schéma 88 : Test de cycloaddition  $[[2+1]+2]$  de la 2-phényl-*N*-tosylimine (**139a**) et du diphénylcétène (**12**)

Après ce premier essai fructueux, nous avons cherché à optimiser la formation du  $\gamma$ -lactame **144a**.

#### b) Optimisation de la cycloaddition $[[2+1]+2]$

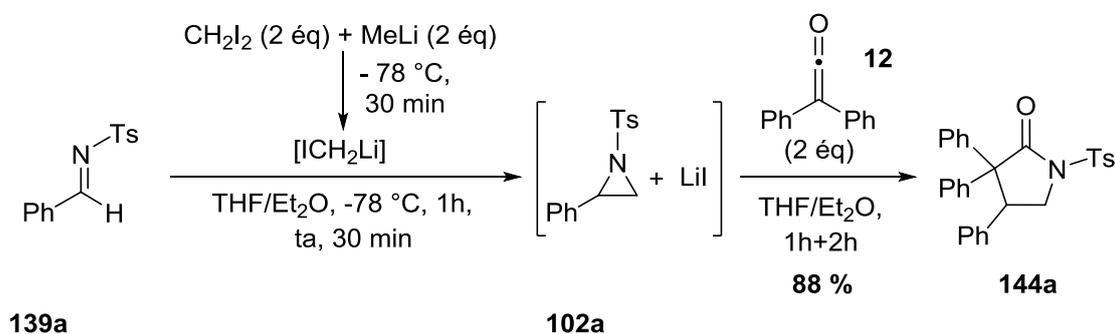
Une rapide étude de solvant a confirmé que le meilleur système est un mélange tétrahydrofurane/éther (1 : 1) (Tableau 9, entrée 2). Dans le toluène ou le dioxane, le rapport  $\gamma$ -lactame **144a**/oxazolidine **145** est moins bon (entrées 3 et 4), tandis que dans le diméthoxyéthane, seuls des produits de dégradation sont observés (entrée 5).



Entrée	Solvant	Rapport 144a : 145
1	THF	71 : 29
2	THF/Ether (1 : 1)	99 : 1 rdt ( <b>144a</b> ) = 76 %
3	Toluène	53 : 47
4	Dioxane	75 : 25 + dégradation
5	DME	dégradation

Tableau 9 : Optimisation de la cycloaddition  $[[2+1]+2]$  - Influence du solvant

Finalement, les meilleures conditions impliquent l'utilisation de deux équivalents de diiodométhane et de méthyllithium, ce dernier étant ajouté goutte à goutte à  $-78\text{ °C}$  sur trente minutes, dans un mélange tétrahydrofurane/éther. Le cétène est ensuite ajouté goutte à goutte pendant une heure à température ambiante. Le  $\gamma$ -lactame **144a** est alors isolé avec un très bon rendement de 88 % à partir de l'imine **139a** (Schéma 89). Cette transformation permet la formation de quatre liaisons en une seule étape.

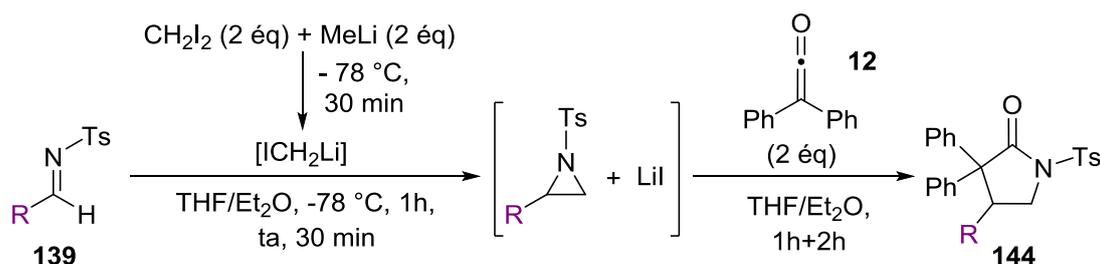
Schéma 89 : Conditions optimisées de la cycloaddition  $[2+1]+2]$  du couple cétène 12/imine 139a

## I.2 Extension de la cycloaddition $[[2+1]+2]$ avec des *N*-tosylimines

Les conditions de la cycloaddition  $[[2+1]+2]$  optimisées, nous avons étendu cette réaction à d'autres *N*-tosylimines et cétènes.

### a) Diversification des *N*-tosylimines

La cycloaddition  $[3+2]$  fonctionne sur de nombreuses *N*-tosylaziridines isolées. Afin d'évaluer l'efficacité de la réaction monotope, les conditions optimales de la cycloaddition  $[[2+1]+1]$  ont été appliquées aux mêmes *N*-tosylaziridines **102** générées *in situ* (Tableau 10). Les rendements sont comparés à la réaction avec les aziridines isolées (rendement sur deux étapes). La réaction monotope est généralisable à de nombreuses *N*-tosylimines aromatiques qu'elles soient substituées par des groupements halogénés (entrées 2, 3, 6 et 7), ou par des groupements électro-donneurs (entrées 5, 8 et 9). Les  $\gamma$ -lactames sont obtenus avec de très bons rendements, comparables ou supérieurs à la cycloaddition en deux étapes. Avec la *para*-méthoxyphényl-*N*-tosylimine (**139e**), le  $\gamma$ -lactame **144e** est isolé avec un bon rendement de 75 % (entrée 5). Ce résultat est intéressant puisque l'aziridine correspondante n'avait pu être isolée (ou du moins qu'en présence de produits de dégradation). A partir de la 2-furyl-*N*-tosylimine (**139l**), le  $\gamma$ -lactame **144l** est isolé avec un rendement de 15 % (entrée 12). Comme évoqué précédemment, ce faible rendement est dû principalement à l'étape d'aziridination. Le même résultat est observé lorsque l'aromatique est appauvri en électron (entrée 4). Avec le dérivé naphthyle (entrée 10) ou le dérivé du cinnamyle (entrée 11), les  $\gamma$ -lactames sont obtenus avec des bons rendements ( $\geq 82$  %). Enfin, la cycloaddition monotope est aussi applicable aux alkyl-*N*-tosylimines. Le  $\gamma$ -lactame **144m** est isolée avec un rendement de 68 %, supérieur à celui obtenu à partir de l'aziridine isolée, mais toujours en présence du sous-produit non identifié (entrée 13).



Entrée	R	$\gamma$ -lactame	Rdt Monotope 144 (%)		Rdt sur 2 étapes 144 (%)
1	Ph	<b>144a</b>	88	>	85
2	<i>p</i> -FPh	<b>144b</b>	81	<	91
3	<i>p</i> -BrPh	<b>144c</b>	87	>	88
4	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	<b>144d</b>	47	<	75
5	<i>p</i> -OMePh	<b>144e</b>	75		/
6	<i>m</i> -FPh	<b>144f</b>	71	<	83
7	<i>m</i> -BrPh	<b>144g</b>	83	<	86
8	<i>m</i> -OMePh	<b>144h</b>	87	>	82
9	<i>o</i> -MePh	<b>144i</b>	81	<	83
10	1-naphtyl	<b>144j</b>	82	<	86
11	styryl	<b>144k</b>	88	>	81
12	2-furyl	<b>144l</b>	15		/
13	cyclohexyl	<b>144m</b>	68 <sup>a</sup>	>	55 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> : Rendement estimé, présence d'un sous-produit non identifié

Tableau 10 : Extension de la cycloaddition  $[[2+1]+2]$  à d'autres *N*-tosylimines **139**

La cycloaddition monotope entre le diphenylcétène (**12**) et des *N*-tosylimines aromatiques ou alkyles **139** offre les  $\gamma$ -lactames **144** avec des rendements comparables à ceux obtenus à partir des aziridines isolées. S'affranchissant de l'étape de traitement et de purification de l'aziridine, la réaction peut aussi être appliquée à des aziridines peu stables (cas de la 2-furyl- et *para*-métoxy-*N*-tosylaziridine).

### b) Diversification des cétènes

Le cycloheptylcétène (**178**) et l'éthylphénylcétène (**180**) sont deux cétènes qui peuvent être isolés. Ils sont préparés par déshydrohalogénéation du chlorure d'acide correspondant en présence d'une base de type amine tertiaire (Schéma 90).<sup>111</sup> Après filtration des sels d'ammonium sous argon et distillation sous pression réduite, le cycloheptylcétène (**178**) et l'éthylphénylcétène (**180**) ont été isolés avec des rendements respectifs de 40 %. Ils peuvent être conservés trois jours à -20 °C.

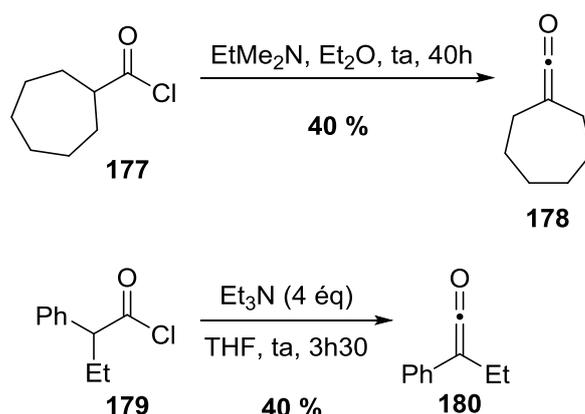
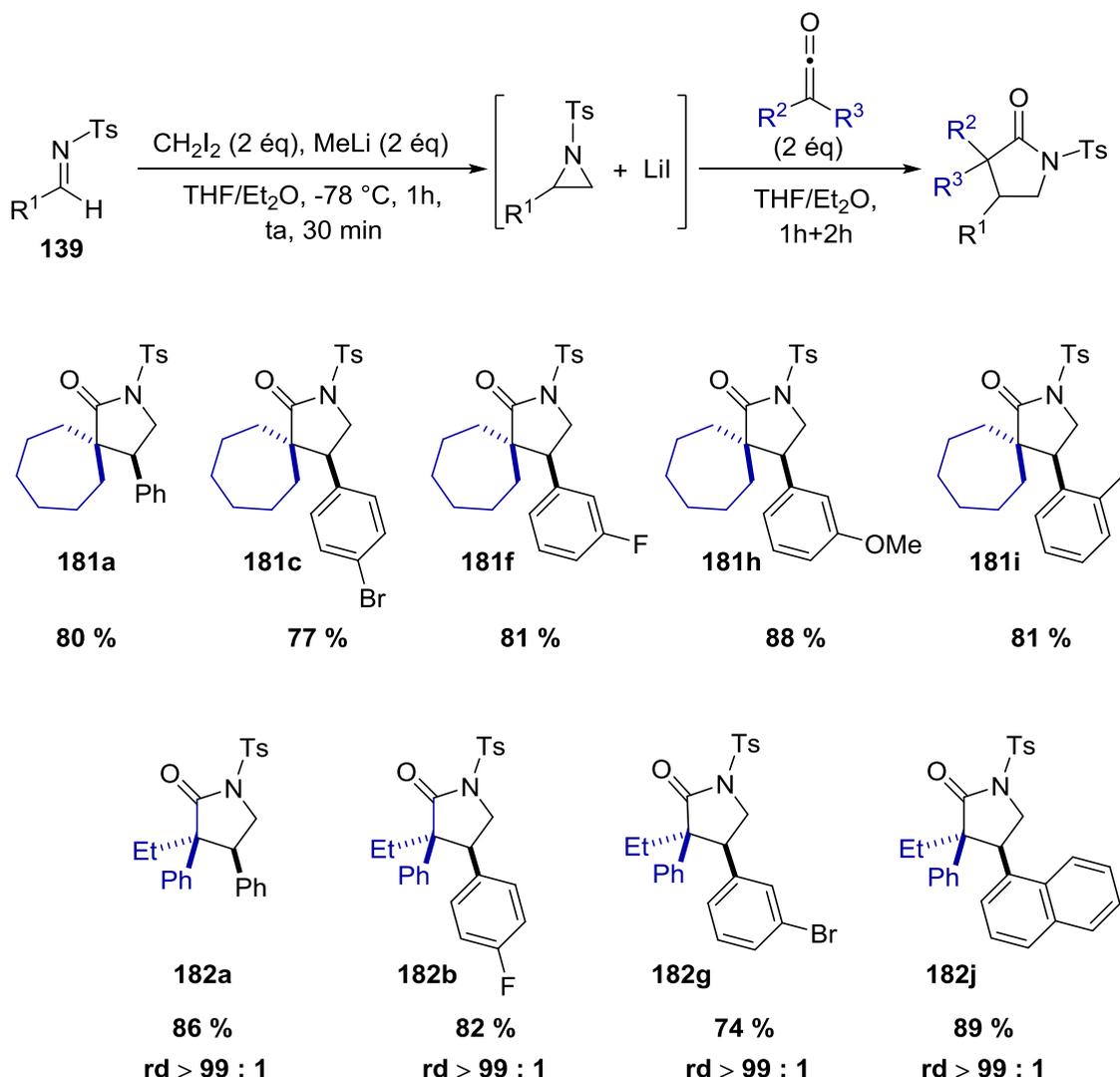


Schéma 90 : Synthèses du cycloheptylcétène (**178**) et de l'éthylphénylcétène (**180**) par déshydrohalogénéation

Avec le cycloheptylcétène, la cycloaddition monotope fonctionne très bien (Schéma 91); en présence de différentes *N*-tosylimines aromatiques riches en électrons ou substituées par un groupement halogéné, les  $\gamma$ -lactames **181** sont obtenus avec de très bons rendements ( $\geq 77$  %).

<sup>111</sup> Cycloheptylcétène : (a) voir ref 47a. éthylphénylcétène : (b) Baigrie, L. M.; Seiklay, H. R.; Twidell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5391-5396.

Sch\u00e9ma 91 : Extension de la cycloaddition  $[[2+1]+2]$  \u00e0 d'autres c\u00e9t\u00e8nes disubstitu\u00e9s

L'\u00e9thylph\u00e9nylc\u00e9t\u00e8ne avec diff\u00e9rentes imines aromatiques donne les  $\gamma$ -lactames **182** avec de tr\u00e8s bons rendements et sous forme d'un seul diast\u00e9roisom\u00e8re (Sch\u00e9ma 91). Le  $\gamma$ -lactame **182a** donne des cristaux de qualit\u00e9 suffisante pour une analyse RX. Le diast\u00e9roisom\u00e8re **182a** correspond aux deux groupements ph\u00e9nyles *cis*. Cette s\u00e9lectivit\u00e9 n'est pas \u00e9vidente \u00e0 expliquer : un  $\pi$ -stacking peut \u00eatre \u00e9voqu\u00e9, mais un \u00e9tat de transition pr\u00e9sent\u00e9 dans la Figure 12 peut \u00e9galement \u00eatre propos\u00e9. D'un point de vue g\u00e9om\u00e9trique ce mod\u00e8le est contraint, mais il justifie tr\u00e8s bien que le groupement ph\u00e9nyle se positionne du m\u00eame c\u00f4t\u00e9 que le substituant ph\u00e9nyle du c\u00e9t\u00e8ne (**183**), en raison de l'encombrement st\u00e9rique g\u00e9n\u00e9r\u00e9 par les deux groupements du c\u00e9t\u00e8ne (**183'**).

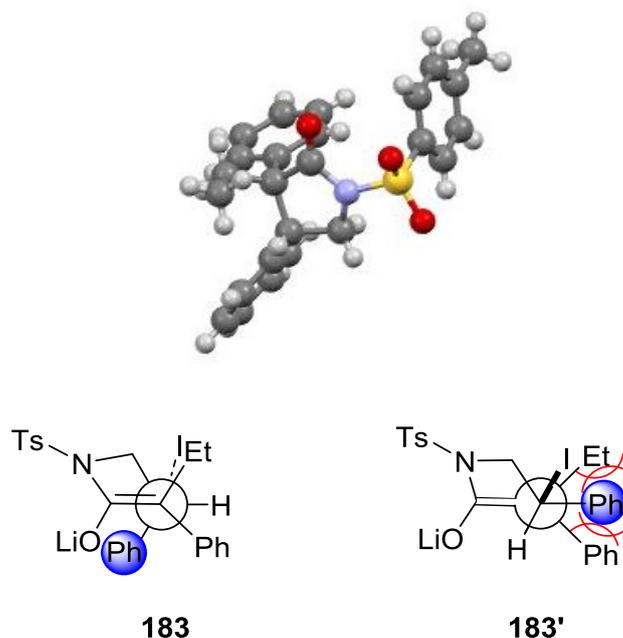


Figure 12 : Structure du diastéréoisomère 183a - Proposition d'état de transition

La possibilité de monter en échelle a enfin été explorée en engageant 3,9 mmol (1 g) de 2-phényl-*N*-tosylimine (**139a**) en présence du diphenylcétène (**12**) (Schéma 92). Après purification sur chromatographie, 1.5 grammes de  $\gamma$ -lactame (**144a**) ont pu être isolés avec un bon rendement de 83 %.

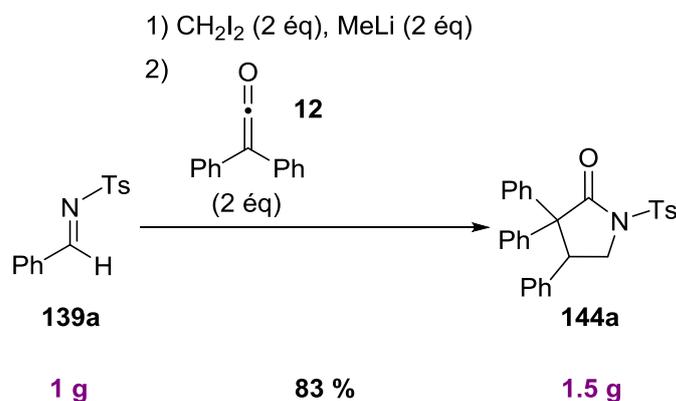


Schéma 92 : Montée en échelle de la cycloaddition monotope

La méthode monotope développée est une voie d'accès directe, simple et efficace aux  $\gamma$ -lactames. Elle s'étend à des cétènes disubstitués aryles ou alkyles. Dans le cas des cétènes dissymétriques, la réaction est hautement diastéréosélective.

### c) Diversification du *gem*-diiodoalcane

Jusqu'à maintenant les positions C4 et C5 du  $\gamma$ -lactame ont été substituées. Nous avons donc cherché à fonctionnaliser le carbone en  $\alpha$  de l'azote (C3). Toujours dans l'idée d'une réaction monotope à partir des imines, la stratégie envisagée consistait à générer *in situ* l'aziridine disubstituée par simple fonctionnalisation du *gem*-diiodoalcane (Schéma 93).

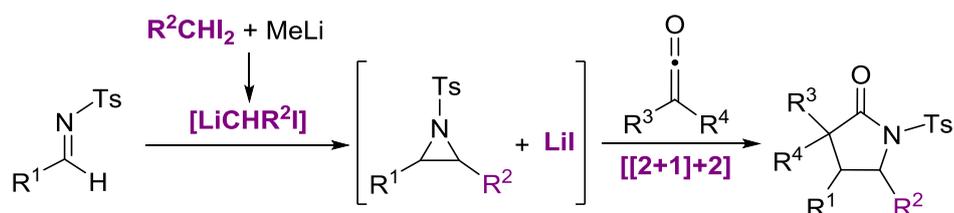


Schéma 93 : Extension de la cycloaddition  $[[2+1]+2]$  - Variation du *gem*-diiodoalcane

La synthèse des aziridines à partir des imines est décrite seulement à partir du diiodométhane, formant des aziridines monosubstituées.<sup>97</sup> Un premier test d'aziridination a donc été lancé, afin de s'assurer que la synthèse d'aziridines disubstituées est possible avec le diiodoéthane commercial. A partir de la 2-phényl-*N*-tosylimine (**139a**) et du diiodoéthane, l'aziridine **184** est obtenue sous forme de deux diastéréoisomères en proportions 73 : 27, difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice (Schéma 94). Les aziridines **184a** et **184b** sont isolées avec un rendement global de 82 %. Leur configuration relative a pu être attribuée par comparaison de la constante de couplage. La diastéréosélectivité n'a pu être améliorée que ce soit en modifiant le solvant ou la température.

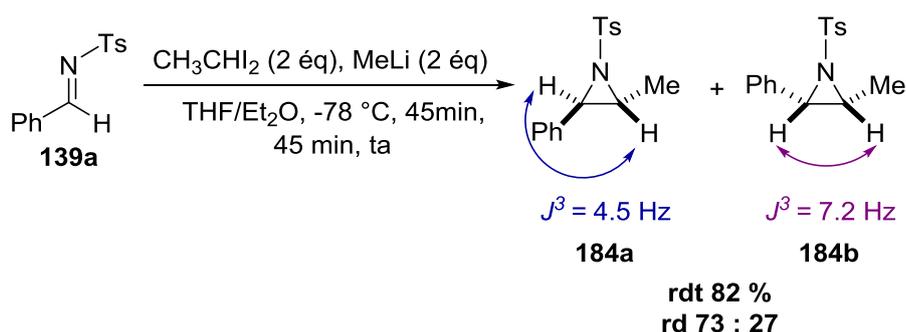


Schéma 94 : Synthèse de la 2-méthyl-3-phényl-*N*-tosylaziridine (**184**)

La cycloaddition monotope a ensuite été testée avec le diiodoéthane (Schéma 95). Le  $\gamma$ -lactame **185a** attendu est obtenu, mais en mélange avec l'aziridine *cis* **184b**. La proportion  $\gamma$ -lactame **185a**/aziridine *cis* **184b** est sensiblement la même que pour les aziridines **184a** et **184b**. Le  $\gamma$ -lactame n'a pu être séparé de l'aziridine *cis*, et le mélange correspond à un rendement

combiné de 76 %. Ce résultat semble indiquer que seule l'aziridine *trans* **184a** réagit dans la cycloaddition.

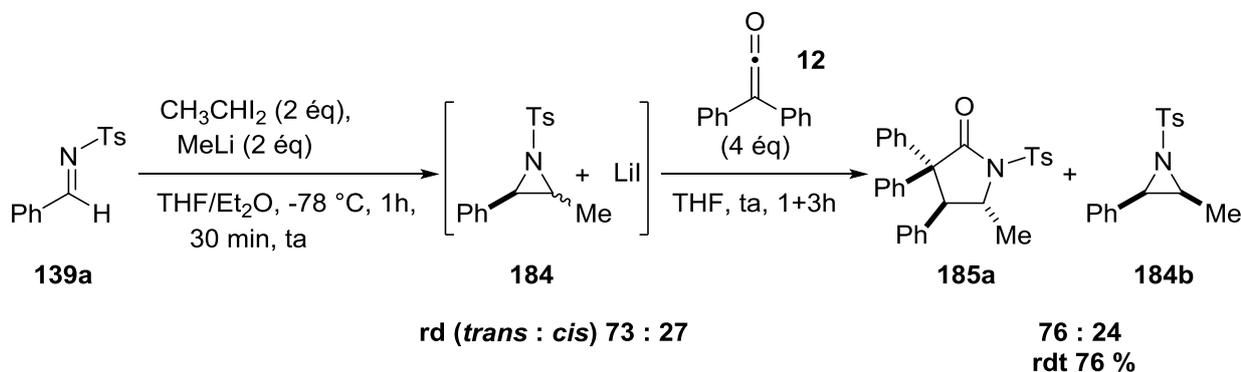


Schéma 95 : Cycloaddition  $[[2+1]+2]$  du diphenylcétène (**12**) – Génération *in situ* de l'aziridine disubstituée **184**

Afin de vérifier cette hypothèse, la cycloaddition a été lancée à partir de l'aziridine *cis* **184b**. Cette dernière a été préparée à partir du *cis*- $\beta$ -méthylstyrène *via* l'addition d'un nitrène.<sup>112</sup> Engagée dans la cycloaddition avec le diphenylcétène en présence d'iodure de lithium, aucune réaction n'a été observée (Schéma 96). L'absence de  $\gamma$ -lactame, mais aussi d'iodo-amines (produits ouverts de l'aziridine) dans le milieu, montre que la réaction d'ouverture du cycle aziridine ne se fait pas avec l'aziridine *cis*. Aucun exemple d'ouverture de cycle des *cis*-*N*-tosylaziridines n'est répertorié dans la littérature. Il est difficile de trouver une explication à ce résultat.

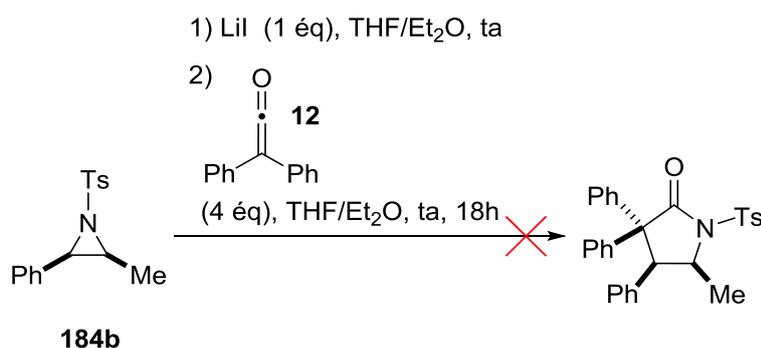


Schéma 96 : L'aziridine *cis* **184b** et le diphenylcétène (**12**) en présence d'iodure de lithium

La réaction monotope a ensuite été appliquée à l'éthylphénylcétène (**180**). Le  $\gamma$ -lactame **186a** est obtenu en mélange avec l'aziridine *trans* **184a** et l'aziridine *cis* **184b** en proportions 65 : 3 : 32. (Schéma 97). Alors que 4 diastéréoisomères peuvent être obtenus, un seul diastéréoisomère est observé. Le mélange est isolé avec un rendement combiné de 57 %. La

<sup>112</sup> Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.

stéréochimie du  $\gamma$ -lactame **186a** a pu être déterminée par analyse RMN  $^1\text{H}$  et par spectroscopie nOe : le diastéréoisomère obtenu est celui où le groupement méthyle en  $\alpha$  de l'azote et le groupement phényle sont en *trans*.

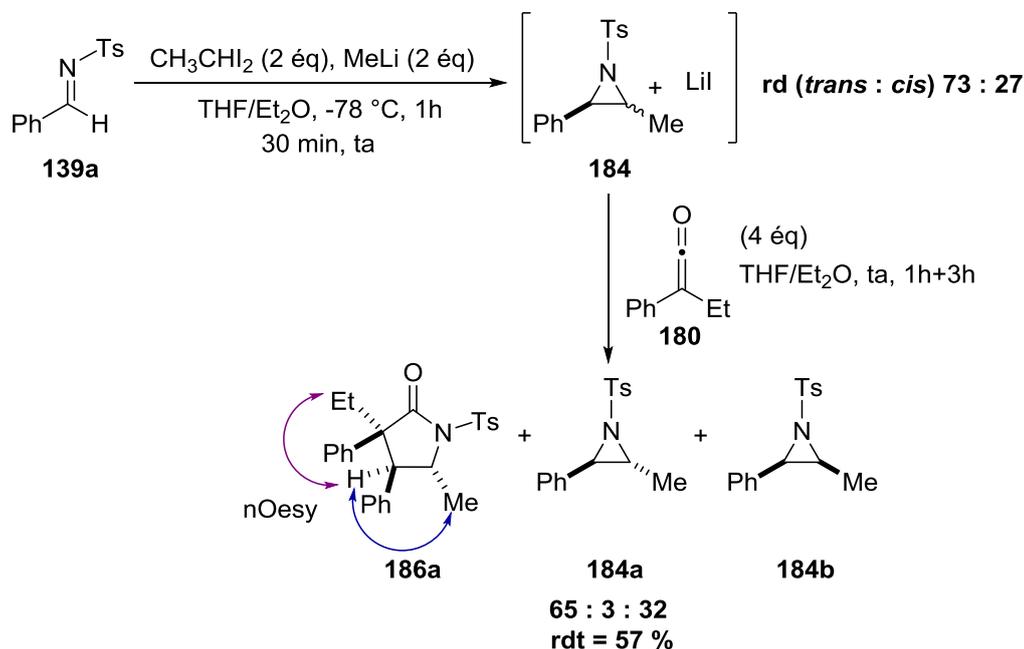


Schéma 97 : Cycloaddition  $[[2+1]+2]$  de l'éthylphénylcétène (**180**) - Génération *in situ* de l'aziridine disubstituée **184**

Pour finir, du diiodoheptane (**188**) a été préparé par alkylation du sodium diiodométhane par l'iodohexane (Schéma 98). Le diiodoheptane (**188**) est obtenu avec un rendement de 72%.<sup>113</sup>

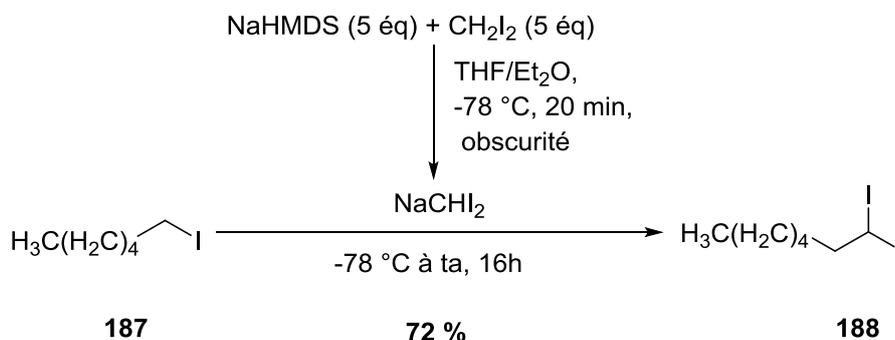


Schéma 98 : Synthèse du diiodoheptane (**188**)

Le diiodoheptane a ensuite été engagé dans la réaction de cycloaddition monotope, à partir de la 2-phényl-*N*-tosylimine et du diphénylcétène (Schéma 99). Le  $\gamma$ -lactame **190a** est obtenu, en mélange avec l'aziridine *trans* **189a** et l'aziridine *cis* **189b**, en proportions 70 : 10 : 20. Après purification sur chromatographie sur gel de silice, le  $\gamma$ -lactame **190a** a pu être isolé avec un rendement de 15%. Pour expliquer ce faible rendement, nous avons isolé les aziridines **189** qui

<sup>113</sup> Bull, J. A.; Charrette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8097-8100.

sont sous forme de deux diastéréoisomères en proportions 76 : 24 (*trans* : *cis*), accompagnées de produits de dégradation, et avec un rendement de 40 %. L'utilisation d'un diiodoalcane avec une chaîne alkyle plus longue ne permet donc pas d'obtenir le  $\gamma$ -lactame avec un bon rendement, dû principalement à l'étape d'aziridination.

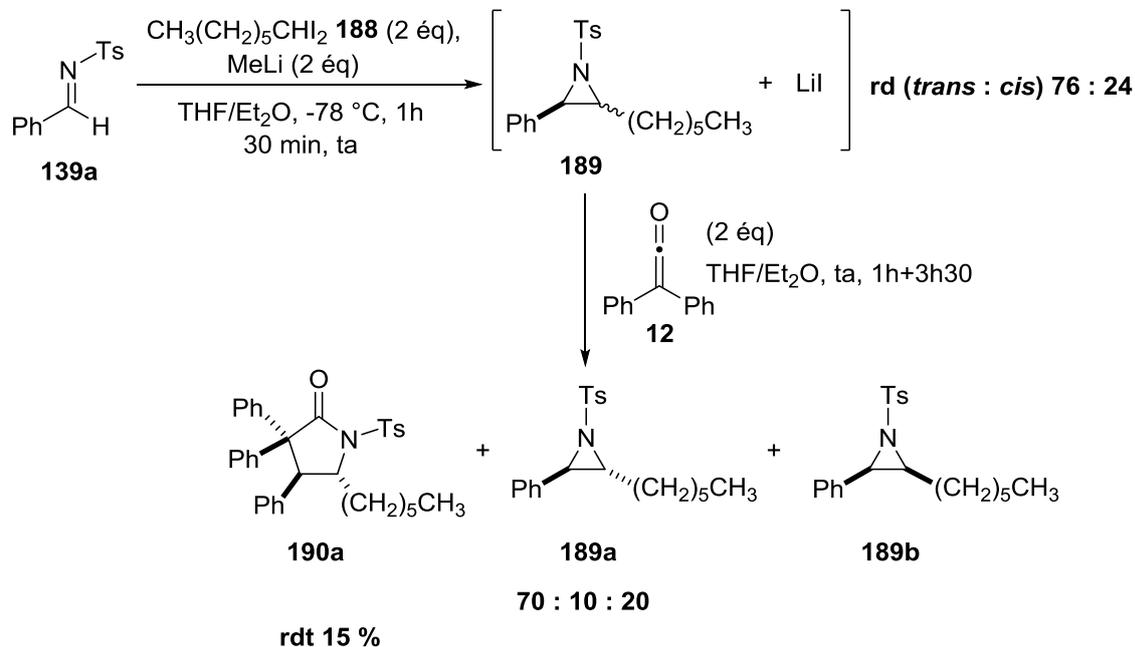


Schéma 99 : Cycloaddition  $[[2+1]+2]$  du diphenylcétène (12) - Génération *in situ* de l'aziridine disubstituée 189

La variation du *gem*-diiodoalcane dans la réaction de cycloaddition  $[[2+1]+2]$  est possible avec un diiodoalcane peu encombré (diiodoéthane). Un des inconvénients de cette réaction est l'aziridination non diastéréosélective où seule l'aziridine *trans* réagit dans la cycloaddition.

## II. Cycloaddition $[[2+1]+2]$ de cétènes avec des *N*-sulfinylimines

La cycloaddition  $[[2+1]+2]$  des cétènes à partir d'imines développée est une voie d'accès directe des  $\gamma$ -lactames. Lorsque la réaction de cycloaddition  $[3+2]$  du cétène est menée avec une aziridine énantiopure, un bon excès énantiomérique de 97 % est observé (Schéma 78). Des  $\gamma$ -lactames énantiorenrichis pourraient ainsi être rapidement obtenus *via* cette méthode en générant l'aziridine chirale *in situ* à partir de l'imine.

L'approche envisagée pour induire la chiralité consiste à utiliser une copule chirale sur l'imine (Schéma 100). Notre choix s'est porté sur la copule *N-tert*-butanesulfinyle, déjà décrite dans la

littérature dans les réactions d'aziridination asymétrique.<sup>80,114</sup> Cette copule est facilement clivable en milieu acide ce qui nous donnerait le  $\gamma$ -lactame NH, un avantage pour la fonctionnalisation de ce dernier.

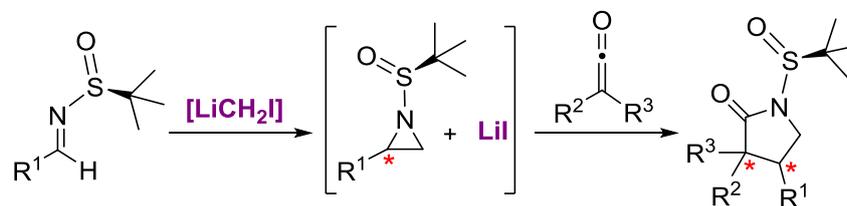


Schéma 100 : Cycloaddition  $[[2+1]+2]$  des cétènes à partir de la *N-tert*-butylsulfonylimine

## II.1 Synthèse de la *N-tert*-butylsulfonylaziridine

Dans un premier temps, il a été nécessaire de vérifier que la méthode d'aziridination des imines par action du diiodométhyllithium s'applique aux *N-tert*-butylsulfonylimines, moins électrophiles que les *N*-sulfonylimines. A partir de la *N-tert*-butylsulfonylimine **191**, l'aziridine **192** est obtenue sous forme de deux diastéréoisomères en proportions 42 : 58 et avec un rendement de 72 % (Schéma 101). Ces diastéréoisomères ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice.

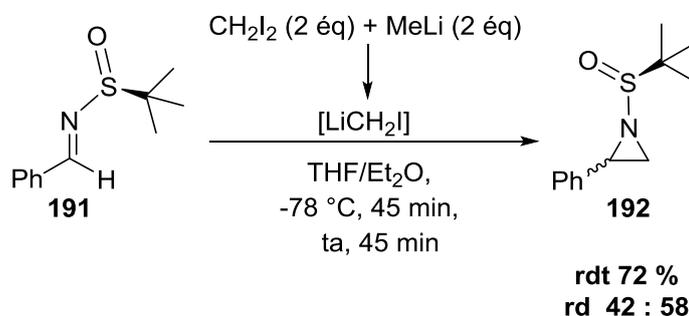


Schéma 101 : Synthèse de la 2-phényl-*N-tert*-butylsulfonylaziridine (**192**)

De nombreuses conditions réactionnelles ont été testées (solvant, température, contre ion de l'halogénométhyllithium), mais la sélectivité n'a pu être améliorée. Nous avons néanmoins testé la cycloaddition  $[3+2]$  du diphenylcétène sur le mélange des deux diastéréoisomères **192**.

<sup>114</sup> (a) Davis, F. A.; Wu, Y.; Yan, H.; McCoull, W.; Prasad, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2410-2419. (b) Fernandez, I.; Valdivia, V.; Gori, B.; Alcudia, F.; Alvarez, E.; Khair, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1307-1310. (c) Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Chem. Commun.* **2006**, 1833-1835. (d) Denolf, B.; Leemans, E.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3211-3217.

## II.2 Cycloaddition $[3+2]$ du couple cétène/*N*-*tert*-butylsulfinylaziridine

Les réactions d'ouverture des *N*-sulfinylaziridines sont très peu décrites et aucune cycloaddition  $[3+2]$  n'est reportée. Le groupement sulfinyle étant moins électro-attracteur que le groupement sulfonyle, des conditions d'activation acide (acide trifluoroacétique)<sup>115</sup> ou avec des acides de Lewis fort sont nécessaires pour l'ouverture du cycle.<sup>116</sup>

Dans les conditions optimisées de la cycloaddition  $[3+2]$  des *N*-tosylaziridines, la *N*-*tert*-butylsulfinylaziridine **192** ne conduit à aucune réaction que ce soit à température ambiante ou à 50 °C (Schéma 102).

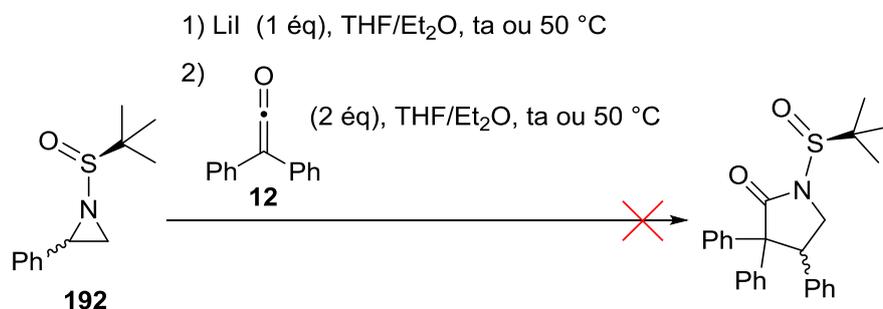
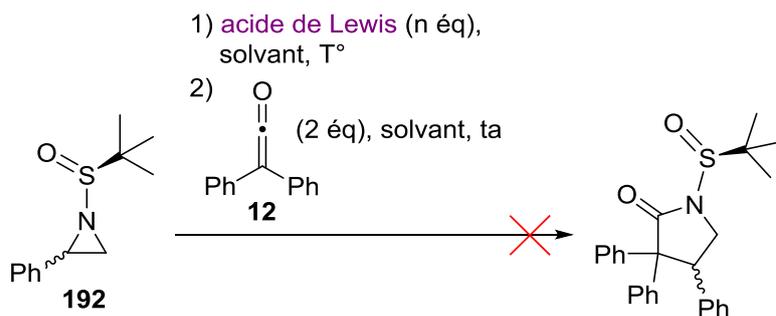


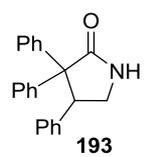
Schéma 102 : Tests de cycloaddition du diphenylcétène (**12**) avec la *N*-*tert*-butylsulfinylaziridine **192**

Différents acides de Lewis ont été testés (Tableau 11). En combinant l'iodure de lithium avec un acide de Lewis  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , seuls des produits de dégradation sont observés (entrée 1). Sans iodure de lithium et avec des triflates métalliques (entrées 2 et 3), des chlorures métalliques (entrées 4 et 5), ou encore  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ou  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (entrées 6 et 7), aucune réaction n'a lieu. Avec un équivalent de  $\text{TiCl}_4$ , le  $\gamma$ -lactame déprotégé **193** a pu être obtenu avec une conversion totale, et isolé avec un rendement estimé de 47 % en présence d'un sous-produit non identifié (entrée 8). En effectuant cette réaction à 0 °C dans le dichlorométhane, le rendement a pu être amélioré (59 %), mais le  $\gamma$ -lactame est toujours isolé en présence du sous-produit (entrée 9). L'utilisation de quantité substœchiométrique de  $\text{TiCl}_4$  (en présence ou non d'iodure de lithium) n'améliore pas l'efficacité de la transformation (entrées 9 et 10).

<sup>115</sup> Davis, F. A.; Reddy, G. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4349-4352.

<sup>116</sup> Davis, F. A.; McCoull, W.; Titus, D. D. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1053-1055.



Entrée	Acide de Lewis	n (éq)	T (°C)	Solvant	Résultat
1	Cu(OTf) <sub>2</sub> /LiI	1	0	THF/Ether	dégradation
2	Zn(OTf) <sub>2</sub>	1	0	THF/Ether	dégradation
3	Sc(OTf) <sub>3</sub>	1	0	THF/Ether	SM + dimères + acide diphenylacétique
4	In(Cl) <sub>3</sub>	1	0	THF/Ether	SM + dimères + acide diphenylacétique
5	Zn(Cl) <sub>2</sub>	1	0	THF/Ether	SM + dimères + acide diphenylacétique
6	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	1	-78	THF/Ether	SM + dimères + acide diphenylacétique
7	Ti(OEt) <sub>4</sub>	1	0	THF/Ether	SM + dimères + acide diphenylacétique
8	TiCl <sub>4</sub>	1	-78	THF/Ether	 <b>rdt = 47 %<sup>a</sup></b>
9	<b>TiCl<sub>4</sub></b>	<b>1</b>		<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>rdt (193) = 59 %<sup>a</sup></b>
		0,5 0,2 0,1	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	SM + traces <b>193</b> + dimères + acide diphenylacétique
10	TiCl <sub>4</sub> /LiI	0,5/1	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>rdt (193) = 33 %<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup> : Rendement estimé, présence d'un sous-produit non identifié

Tableau 11 : Tests d'activation de la *N*-tert-butylsulfinylaziridine 192 - Screening des acides de Lewis

Le  $\gamma$ -lactame **193** a pu être isolé avec un rendement de 59 % et directement sous sa forme NH (Tableau 11, entrée 9), mais cette méthode ne sera intéressante que lorsque l'aziridine pourra être obtenue sous forme d'un seul diastéréoisomère.

### III. Conclusions

La cycloaddition  $[3+2]$  des cétènes a été étendue avec succès à une version monotope, offrant une voie de synthèse rapide, efficace et simple aux  $\gamma$ -lactames, à partir d'imines. Cette dernière consiste à générer *in situ* la *N*-tosylaziridine par action de l'iodométhyllithium sur la *N*-tosylimine, suivie d'une cycloaddition  $[3+2]$  avec le cétène. Nous avons pu montrer que cette cycloaddition  $[[2+1]+2]$  s'étend à de nombreuses *N*-tosylimines substituées par un groupement aryle ou alkyle secondaire, et à des cétènes disubstitués symétriques ou dissymétriques (Schéma 103). A partir de cétènes disubstitués dissymétriques, la réaction est hautement diastéréosélective.

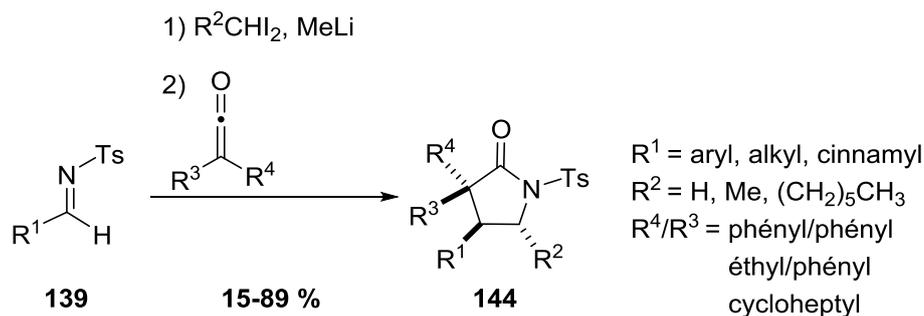


Schéma 103 : Cycloaddition  $[[2+1]+2]$  entre des *N*-tosylimines et des cétènes

Il est possible aussi de diversifier le diiodoalcane afin d'obtenir des  $\gamma$ -lactames substitués en  $\alpha$  de l'azote. Mais, la réaction d'aziridination est non diastéréosélective et seule l'aziridine *trans* est impliquée dans la cycloaddition. Le  $\gamma$ -lactame est donc obtenu dans un mélange avec l'aziridine *cis* difficilement séparable.

De même, la cycloaddition  $[3+2]$  du diphenylcétène avec la *N-tert*-butylsulfonylaziridine, donne le  $\gamma$ -lactame NH **193**, mais la réaction d'aziridination est non diastéréosélective.

Afin d'obtenir le  $\gamma$ -lactame sélectivement, il serait intéressant de trouver une méthode d'aziridination diastéréosélective compatible avec la réaction de cycloaddition  $[3+2]$  du cétène. De la même façon, une méthode d'aziridination énantiosélective offrirait une voie d'accès rapide à des  $\gamma$ -lactames énanrioenrichis.

# Chapitre IV :

## Cycloaddition $[[2+1]+2]$ de cétènes avec des oléfines : Synthèse de $\gamma$ -lactames énantioenrichis

Dans une dernière partie du travail, nous nous sommes intéressés à développer la synthèse monotope des  $\gamma$ -lactames en couplant la cycloaddition à une autre méthode d'aziridination : une méthode d'aziridination asymétrique afin d'obtenir des  $\gamma$ -lactames énantioenrichis. Après une revue des grandes méthodes d'aziridination asymétrique, les résultats de notre étude seront ensuite présentés dans ce chapitre.

### I. Aziridination asymétrique

#### I.1 Généralités

Différentes stratégies peuvent être envisagées pour contrôler la chiralité de l'aziridine, impliquant soit un contrôle interne avec un réactif chiral, soit un contrôle externe avec l'utilisation de catalyseurs, ligands, ou de substrats chiraux.<sup>117</sup>

Les toutes premières méthodes mettent en jeu un réactif chiral comme par exemple des diols, des époxydes ou encore des aminoalcools chiraux.<sup>84</sup> Le mécanisme implique une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire de type 2. Par la suite, les réactions d'aza-Darzens<sup>118</sup> et de Gabriel-Crowmell<sup>119,82b</sup> ont permis la formation d'aziridines de façon asymétrique.

Il faudra attendre les années 1995, bien après l'essor de la catalyse asymétrique, pour que des méthodes de synthèse asymétrique et catalytique d'aziridines voient le jour. Deux approches sont possibles (Schéma 104) :<sup>117a</sup>

<sup>117</sup> Revues sur les réactions d'aziridination asymétrique : (a) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2095-2919. (b) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1509-1555. (c) Degennaro, L.; Trinchera, P.; Luisi, R. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881-7929. (d) voir ref 77b.

<sup>118</sup> (a) Cantrill, A. A.; Hall, L. D.; Jarvis, A. N.; Osborn, H. M. I.; Raphy, J.; Sweeney, J. B. *Chem. Commun.* **1996**, 2631-2632. (b) Davis, F. A.; Xu, Y.; Yan, H.; McCoull, W.; Prasad, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2410-2419.

<sup>119</sup> Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tomasini, C.; Castejon-Bordas, M. P. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 755-762.

- La première consiste en l'attaque d'un carbène ou carbenoïde sur une imine impliquant une catalyse métallique avec l'utilisation de ligands chiraux ou d'un acide de Lewis ou de Brønsted chiral.
- La seconde met en jeu un nitrène métallique complexé à des ligands chiraux réagissant avec une oléfine.

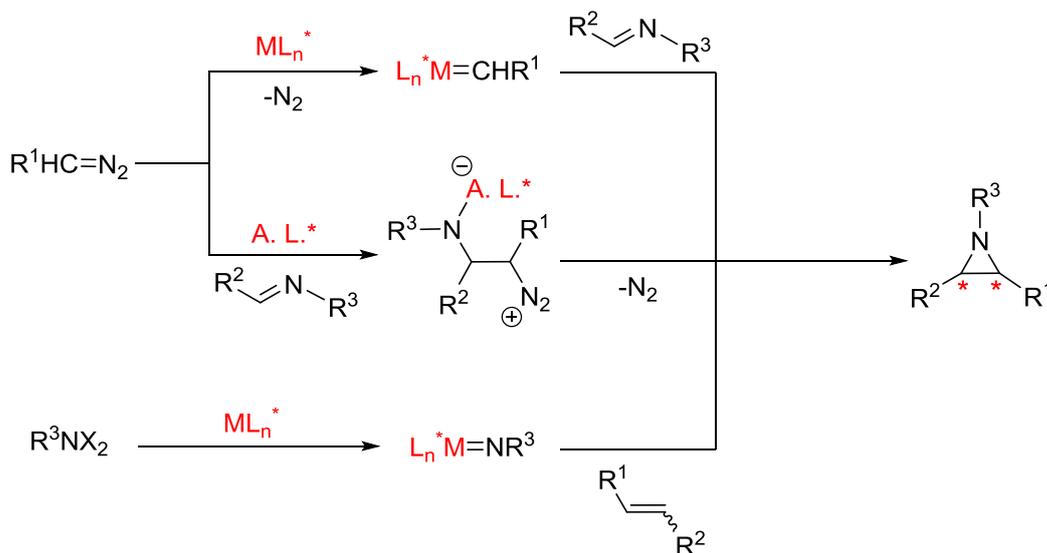


Schéma 104 : Méthodes d'aziridation catalytique et asymétrique

## I.2 Aziridation asymétrique *via* un transfert de carbène

### a) Addition d'un carbène sur une imine

L'addition d'un carbène sur une imine catalysée par un métal est connue depuis 1972 : Baret décrit l'aziridation d'une imine avec le diazoacétate d'éthyle comme précurseur de carbène en présence de cuivre.<sup>85a</sup> Depuis, les exemples développés utilisent en général un catalyseur de cuivre ou de rhodium.

La première réaction d'aziridation asymétrique des imines est rapportée par Jacobsen en 1995.<sup>120</sup> L'utilisation du ligand chiral bis-oxazoline **196a** donne un mélange d'aziridines *cis/trans* **197** avec une faible énantiosélectivité, accompagné de la pyrrolidine racémique **198** (Schéma 105).

<sup>120</sup> Hansen, K. B.; Finney, N. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 676-678.

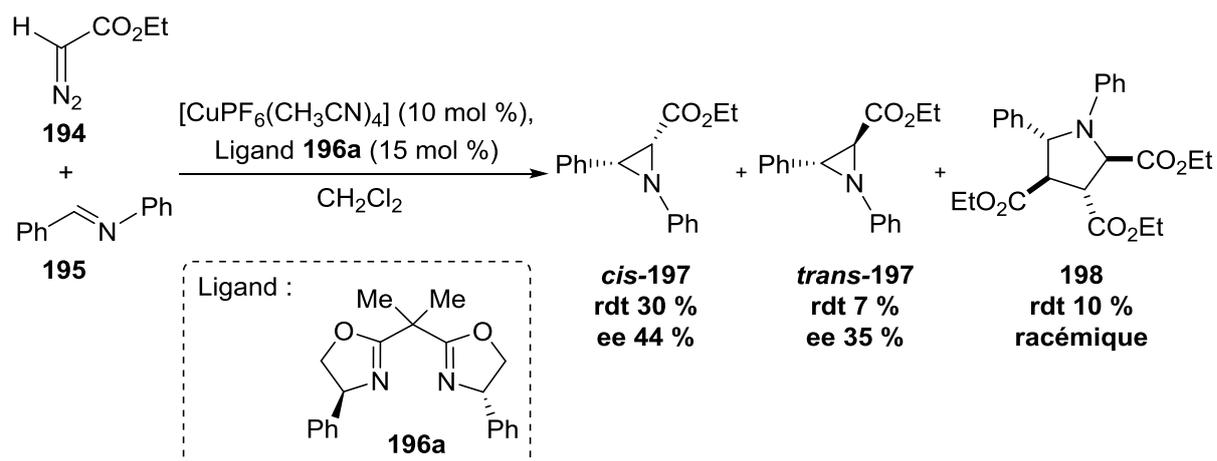


Schéma 105 : Première réaction d'aziridation asymétrique et catalytique d'imines *via* un transfert de carbène

Le mécanisme de ce type d'aziridation implique la réaction entre le composé diazo **194** et le métal pour former un métallo-carbène chiral (**199**) (Schéma 106). Ce dernier réagit avec l'azote de l'imine pour donner un ylore d'azométhyne (**201**). L'ylore **201** peut soit cycliser pour donner l'aziridine chirale **197**, soit se dissocier pour donner un ylore d'azométhyne planaire (**202**) conduisant à l'aziridine racémique **197**, ou à la pyrolidine racémique **198** en réagissant avec le fumarate **200** (issu de la dégradation de l'EDA).

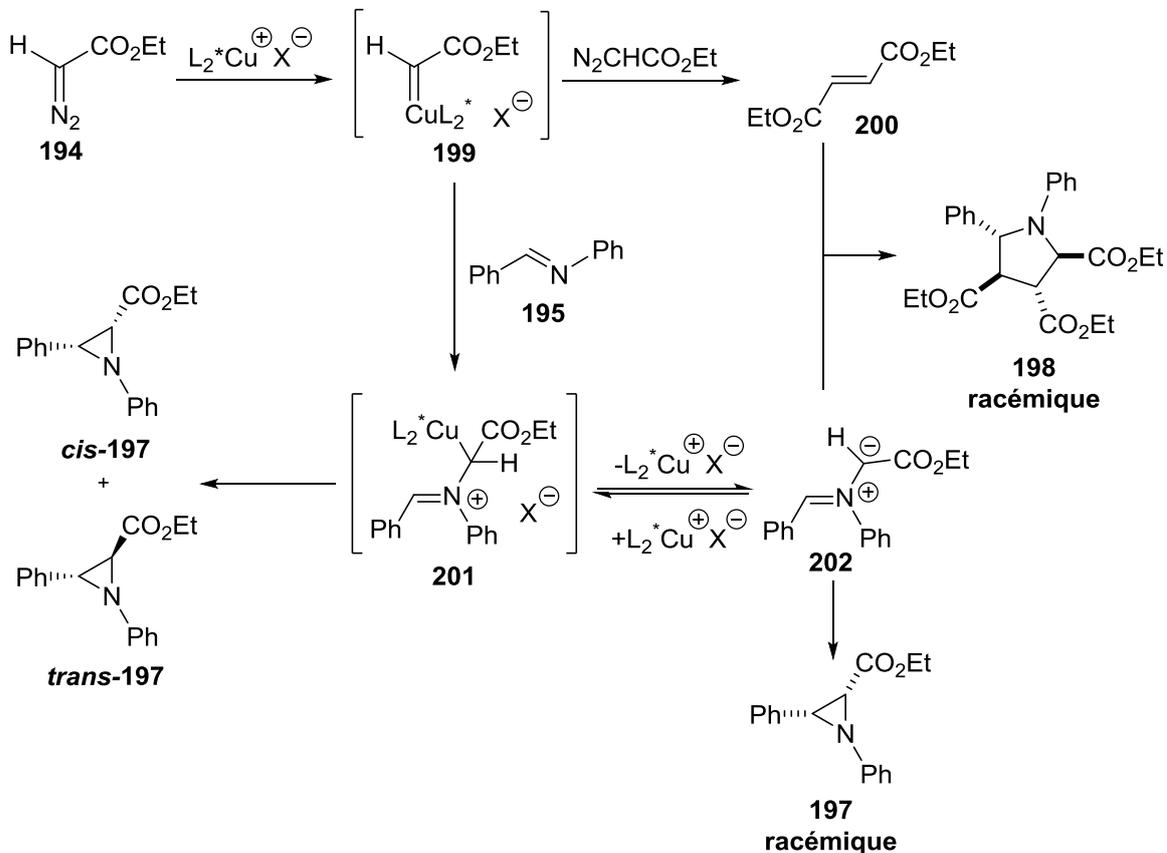


Schéma 106 : Mécanisme d'aziridation d'une imine avec l'EDA catalysée par le cuivre

L'utilisation d'autres complexes métalliques, comme des complexes de rhodium, n'a pas permis d'améliorer l'énantiosélectivité de ces réactions d'aziridination.<sup>121</sup>

### b) Aziridination d'imines catalysée par des acides de Lewis

Les groupes de Templeton et de Brookhart ont développé une nouvelle approche pour la synthèse d'aziridines permettant la formation de la liaison C-C avant la liaison C-N : un  $\alpha$ -diazocarbonyle réagit avec une imine activée par un acide de Lewis ( $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{AlCl}_3$ ).<sup>122</sup> Le mécanisme proposé implique l'attaque nucléophile du composé diazo **194** sur l'imine activée **204** générant l'intermédiaire **205**, suivie d'une réaction de cyclisation pour donner l'aziridine **206** (Schéma 107). L'absence de produit de dimérisation du carbénoïde ou de la pyrrolidine permet de confirmer la formation de l'intermédiaire **205** et non du métallo-carbène.<sup>122</sup> En combinant les acides de Lewis avec des ligands chiraux, notamment des ligands chiraux biaryles dérivés du BINOL (le VAPOL ou le VANOL) complexés au triphénylborate, les aziridines sont obtenues avec un bon contrôle diastéréo- et énantiométrique (Schéma 107).<sup>123</sup> Différents groupements protecteurs sont tolérés sur l'azote tels que les groupements : DAM (dianisylméthyle),<sup>124a</sup> MEDPM (tétraméthyl-diphénylméthyle), MEDAM (tétraméthyl-dianisylméthyle), ou BUDAM (tétra-*tert*-butyl-dianisylméthyle) ; mais le MEDAM reste le meilleur groupement donnant les aziridines avec une haute induction asymétrique et *cis*-sélectivité.<sup>124b</sup> L' $\alpha$ -hydrogène du composé diazo peut aussi être remplacé par un groupement fonctionnalisé pour donner des aziridines trisubstituées diastéréo- et énantiométriquement.<sup>125</sup>

<sup>121</sup> Moran, M.; Bernardinelli, G.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta.* **1995**, *78*, 2048-2052.

<sup>122</sup> Casarrubios, L.; Pérez, J. A.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8358-8359.

<sup>123</sup> (a) Antilla, J. C.; Wulff, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4518-4521. (b) Loncaric, C.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3675-3678. (c) Zhang, Y.; Desai, A.; Lu, Z.; Hu, G.; Ding, Z. S.; Wulff, W. D. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3785-3803.

<sup>124</sup> (a) Lu, Z.; Zhang, Y.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7185-7194. (b) Mukherjee, M.; Gupta, A. K.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Wulff, W. D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5643-5660.

<sup>125</sup> Huang, L.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8892-8895.

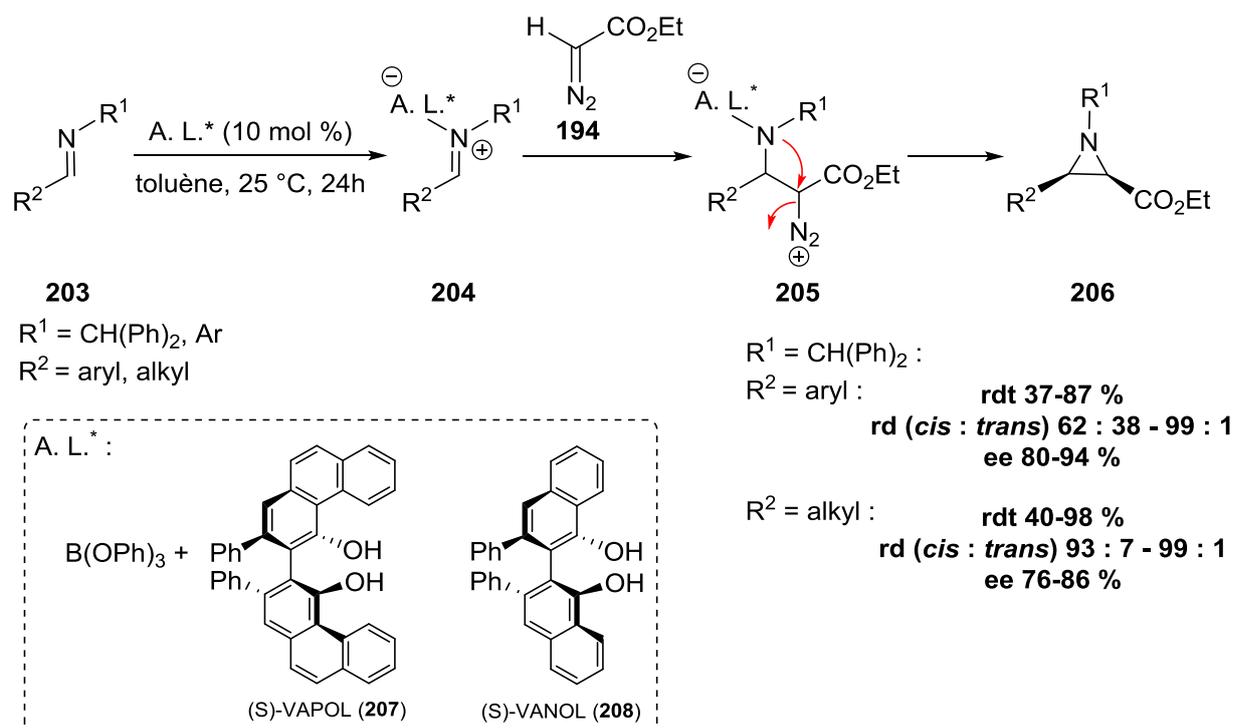


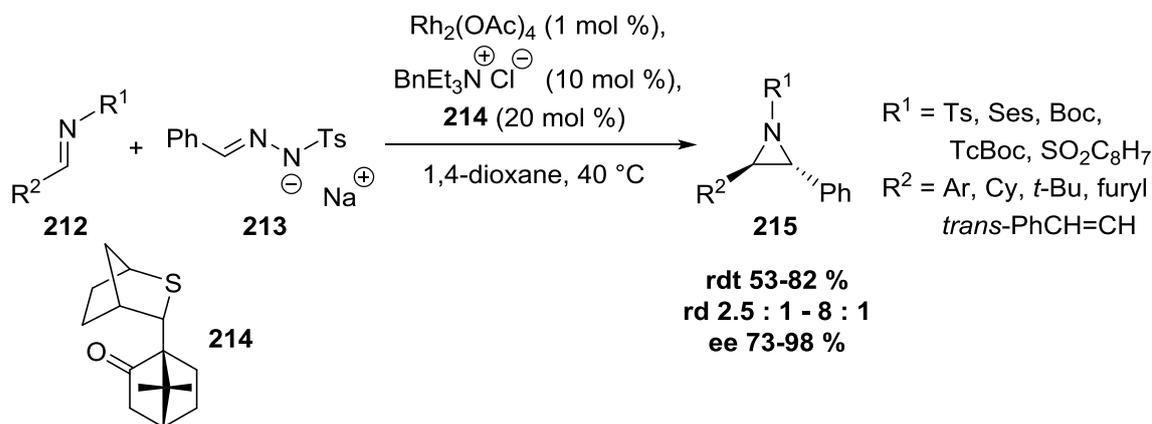
Schéma 107 : Aziridination asymétrique d'imines catalysée par un acide de Lewis chiral

Une réaction multicomposante catalytique et asymétrique de cette méthode d'aziridination est possible, en combinant l'aldéhyde, l'amine, le composé diazo et un catalyseur BOROX chiral (Schéma 108).<sup>126</sup> La réaction fonctionne sur de nombreux aldéhydes aromatiques et alkyles, offrant l'aziridine **211** avec une très bonne diastéréo- et énantiosélectivité.<sup>126a</sup>

<sup>126</sup> (a) Gupta, A. K.; Mukherjee, M.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5866-5869. (b) Mukherjee, M.; Zhou, Y.; Gupta, A. K.; Guan, Y.; Wulff, W. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1386-1390.



(Schéma 109).<sup>127</sup> L'énantiosélectivité a pu être induite par l'utilisation d'un sulfure chiral **214**. Quant au phényldiazométhane, il peut être généré *in situ* via la dégradation de type Bamford-Stevens d'une tosylhydrazone (**213**).<sup>127b,d</sup> La réaction s'étend à de nombreuses imines où plusieurs groupements protecteurs sont tolérés sur l'azote, et les énantiosélectivités observées sont très élevées pour les aziridines *trans* **215**, mais les diastéréosélectivités restent modestes.



Cycle catalytique :

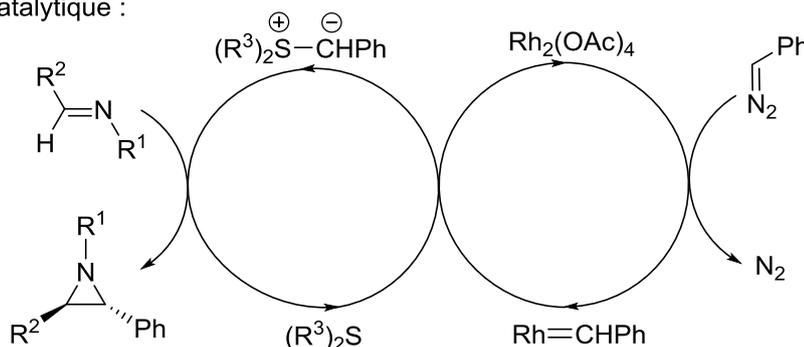


Schéma 109 : Aziridation asymétrique et catalytique d'imines avec un sulfure de soufre chiral

### I.3 Aziridation asymétrique *via* un transfert de nitrène

Une autre grande classe de synthèse d'aziridines est l'aziridination des oléfines *via* un transfert de nitrène (Schéma 110).

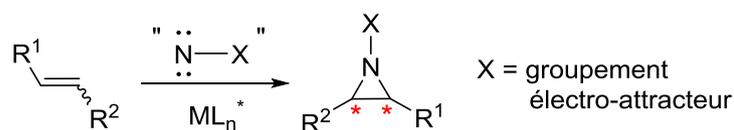


Schéma 110 : Aziridation asymétrique *via* un transfert de nitrène

<sup>127</sup> (a) Aggarwal, V. K.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8368-8369. (b) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G. Y.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1433-1436. (c) Aggarwal, V. K.; Ferrara, M.; O'Brien, C. J.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1635-1643. (d) Aggarwal, V. K.; Vasse, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3987-3990.

### a) Les métallo-nitrènes dans les réactions d'aziridination

Avec l'émergence des métaux de transition dans les années 1970, les réactions d'aziridination des oléfines *via* un transfert de nitrène ont connu un véritable essor. Pour rappel, le nitrène singulet aura tendance à réagir *via* un processus stéréospécifique ; tandis que le nitrène triplet favorisé énergétiquement peut conduire à la formation de l'aziridine *cis* et *trans* du fait de son caractère radicalaire. Un métal possédant un caractère à la fois  $\sigma$ -accepteur et  $\pi$ -rétrodonneur est capable de conduire à un métallo-nitrène stabilisé à l'état singulet, permettant une meilleure sélectivité de l'aziridination des oléfines. Suite à cette découverte, de nombreux précurseurs de nitrènes ont été développés pouvant impliquer différents composés azotés, que l'on peut regrouper en quatre classes (Figure 13) :<sup>117c</sup>

- Les aryloxy ou sulfonyloxy azotures
- Les tosyloxy carbamates
- Les chloroamines T et leurs dérivés bromés
- Les iminoiodinanes

Cette dernière classe de précurseurs de nitrènes occupe une place prépondérante pour la préparation de nitrènes métalliques. Depuis leur synthèse dans les années 1970,<sup>128</sup> ils n'ont cessé d'être étudiés et utilisés en présence de divers complexes métalliques, notamment dans les réactions d'aziridination asymétrique.

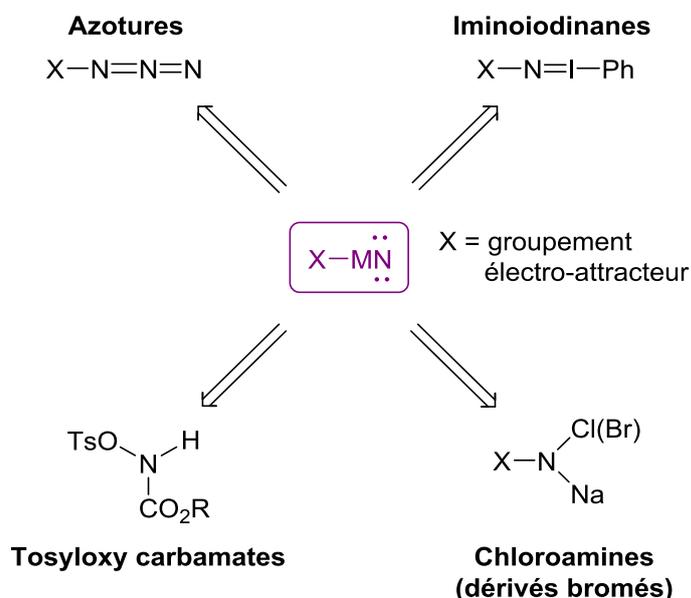


Figure 13 : Sources de métallo-nitrènes

<sup>128</sup> (a) Abramovitch, R. A.; Bailey, T. D.; Takaya, T.; Uma, V. *J. Org. Chem.* **1974**, *34*, 340-345. (b) Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawa, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361-362.

### b) Aziridination d'oléfines à partir d'iminoiodinanes

L'aziridination des oléfines à partir d'iminoiodinanes a été étendue en version asymétrique à partir des années 1990, par combinaison du métal avec des ligands chiraux. Trois groupes ont fortement contribué au développement de la réaction asymétrique (Figure 14). Le groupe d'Evans et de Jacobsen se sont tournés vers l'utilisation de complexes de cuivre combinés à un ligand chiral : les bis-oxazolines (**196**, Evans)<sup>129</sup> ou les diimines de type salen (**216**, Jacobsen).<sup>112</sup> Tandis que le groupe de Katsuki utilise un ligand salen complexé à un centre métallique de manganèse ou de ruthénium (**217**).<sup>130</sup>

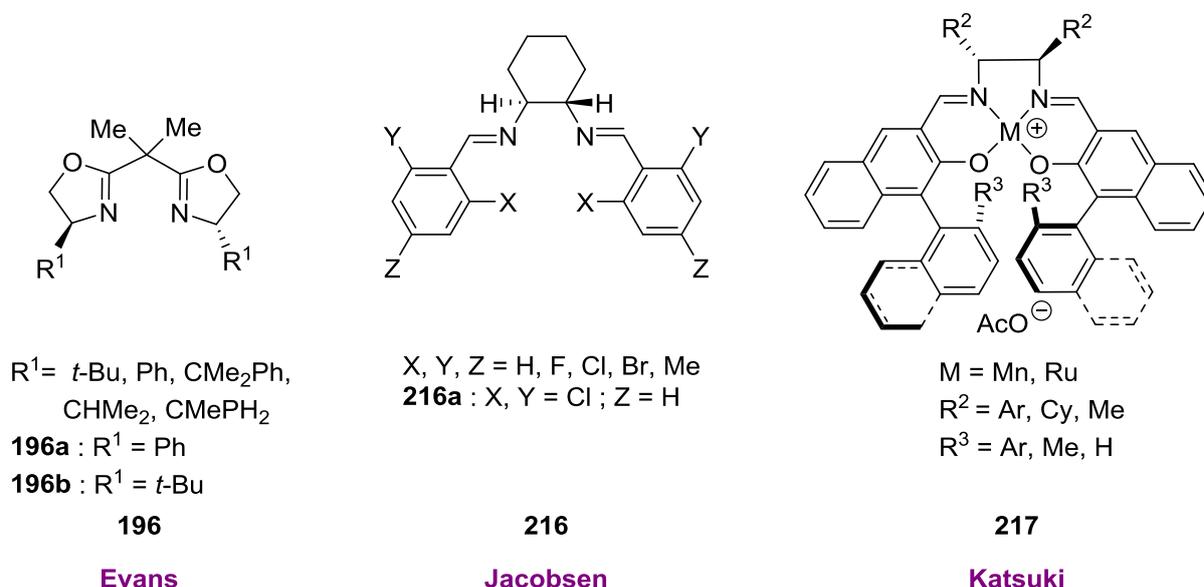


Figure 14 : Aziridinations asymétriques et catalytiques d'oléfines *via* un transfert de nitrène - Ligands chiraux

#### i) Travaux d'Evans

La première réaction d'aziridination asymétrique catalysée par le cuivre a été développée dans les années 1990 par Evans, utilisant un complexe de cuivre (I) avec un ligand bis-oxazoline (**196**) (Schéma 111).<sup>129a</sup> La réaction est hautement énantiosélective à partir des (*E*)-esters cinnamiques (ee 94-97 %). A partir d'oléfines plus simples, comme le (*E*)- $\beta$ -méthylstyrène et le styrène, les excès énantiomériques observés sont plus faibles (ee 70 % et 63 %).<sup>129a</sup>

<sup>129</sup> (a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329. Première réaction d'aziridination catalysée par le cuivre : (b) voir ref 81b.

<sup>130</sup> Mn : (a) Noda, K.; Hosoya, N.; Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 469-471. (b) Nishikori, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9245-9248. Ru : (c) Omura, K.; Murakami, M.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 354-355. (d) Omura, K.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Commun.* **2004**, 2060-2061. (e) Kawabata, H.; Omura, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1571-1574. (f) Kawabata, H.; Omura, K.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 248-256.

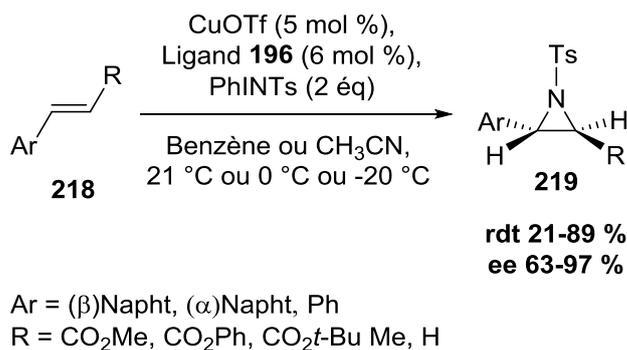


Schéma 111 : Aziridination énantiosélective d'oléfines - Ligand de type bis-oxazoline 196 (Evans)

L'induction asymétrique est la même avec du cuivre (I) ou du cuivre (II), suggérant que l'espèce active du système soit l'état d'oxydation +II du cuivre.<sup>131</sup> L'espèce du cuivre (I) serait oxydé *in situ* par l'iminoiodinane.

A partir du (*E*)- $\beta$ -methylstyrène ou du (*E*)-stilbène, seule l'aziridine *trans* est observée. De même, avec le (*Z*)-oct-4-ène, l'aziridine *cis* est obtenue stéréospécifiquement suggérant un transfert de nitrène concerté (état singulet), plutôt qu'un mécanisme impliquant un radical (état triplet).<sup>131</sup> Cependant, à partir du (*Z*)- $\beta$ -methylstyrène et du (*Z*)-stilbène, l'aziridine *cis* est obtenue en mélange avec l'aziridine *trans* en proportions variables, en fonction du catalyseur utilisé.<sup>131</sup> La compétition triplet vs singulet semble donc substrat-dépendante et délicate à généraliser.

S'inspirant des travaux d'Evans, Masamune a rapporté l'aziridination du styrène avec un très bon excès énantiométrique (ee 88 %),<sup>132</sup> résultats ensuite contestés par Evans.<sup>133</sup> L'utilisation d'autres sources d'iminoiodinanes (NsN=IPh),<sup>134</sup> ou de contre-ions chiraux dérivés du BINOL,<sup>135</sup> n'ont pas permis d'améliorer l'énantiosélectivité de ces réactions.

### ii) Travaux de Jacobsen

Simultanément, Jacobsen a développé une aziridination énantiosélective d'oléfines *Z* catalysée par un complexe cuivre (I)-salen **216a** (Schéma 112).<sup>112</sup> Les alcènes cycliques à six chaînons conduisent aux aziridines avec un très bon excès énantiométrique (ee > 98 %). La

<sup>131</sup> Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.

<sup>132</sup> Lowenthal, R. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373-7376.

<sup>133</sup> La reproduction des expériences de Masamune par le groupe de Evans a conduit à la 2-phényl-*N*-tosylaziridine avec un rendement de 71 % et 35 % d'excès énantiométrique.

<sup>134</sup> Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Andersson, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3563-3565.

<sup>135</sup> Llewellyn, D. B.; Adamson, D.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4165-4168.

présence d'un groupement aromatique sur l'alcène est nécessaire pour obtenir de bonnes énantiosélectivités.<sup>136</sup>

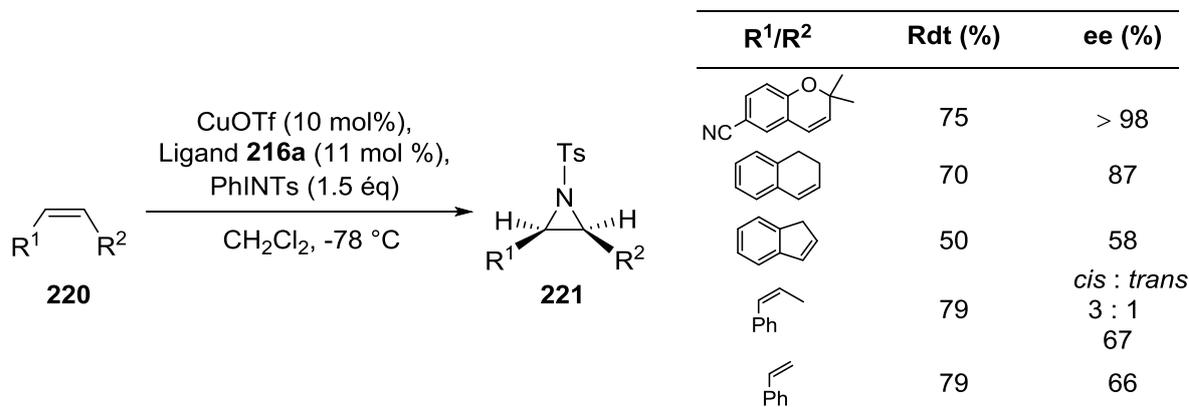


Schéma 112 : Aziridination énantiosélective d'oléfines - Ligand diimine de type salen 216a (Jacobsen)

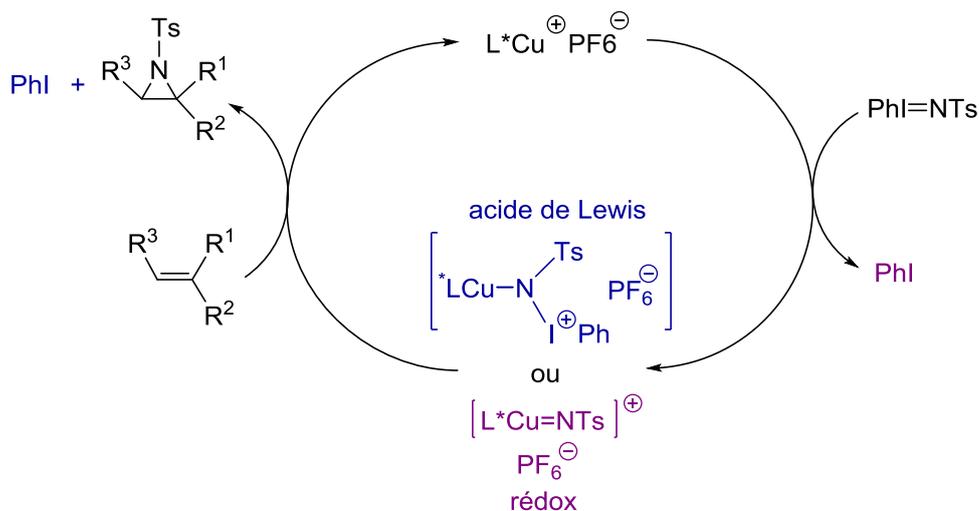
Deux mécanismes de transfert de nitrène sont envisageables : l'un de type redox et l'autre de type activation acide de Lewis (Schéma 113). Jacobsen a montré que l'énantiosélectivité de l'aziridination des oléfines par le cuivre est indépendante des substituants de l'iodobenzène.<sup>137</sup> Ce dernier n'intervient donc pas dans le transfert de nitrène. De plus, l'aziridination du styrène avec le tosylnitrene généré photochimiquement à partir de l'azoture de tosyloxy en présence de cuivre conduit au même résultat qu'à partir de l'iminoiodinane. Le mécanisme le plus probable pour l'aziridination catalytique avec l'iminoiodinane est de type redox avec la formation d'un métal-nitrène. L'intermédiaire nitrène-Cu(III) (**222**) serait l'espèce réactive dans un cycle catalytique Cu(I)/Cu(III) (Schéma 113). Cette hypothèse est confortée par une étude théorique.<sup>138</sup>

<sup>136</sup> Quan, R. W.; Li, Z.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8156-8157.

<sup>137</sup> Li, Z.; Quan, R. W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889-5890.

<sup>138</sup> (a) Brandt, P.; Sodergren, M. J.; Andersson, P. G.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8013-8020. (b) Comba, P.; Lang, C.; Laorden, C. L. D.; Muruganatham, A.; Rajaraman, G.; Wadepohl, H.; Zajackowski, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5313-5328.

Mécanisme proposé :



Intermédiaire suggéré :

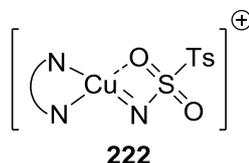


Schéma 113 : Mécanisme proposé par Jacobsen pour le transfert de nitrrène

Avec le complexe Cu-salen, la réaction n'est pas stéréospécifique. La réaction d'aziridation impliquerait donc un mécanisme radicalaire en deux étapes favorisé pour les substrats stabilisant l'intermédiaire radicalaire (Schéma 114).<sup>139</sup>

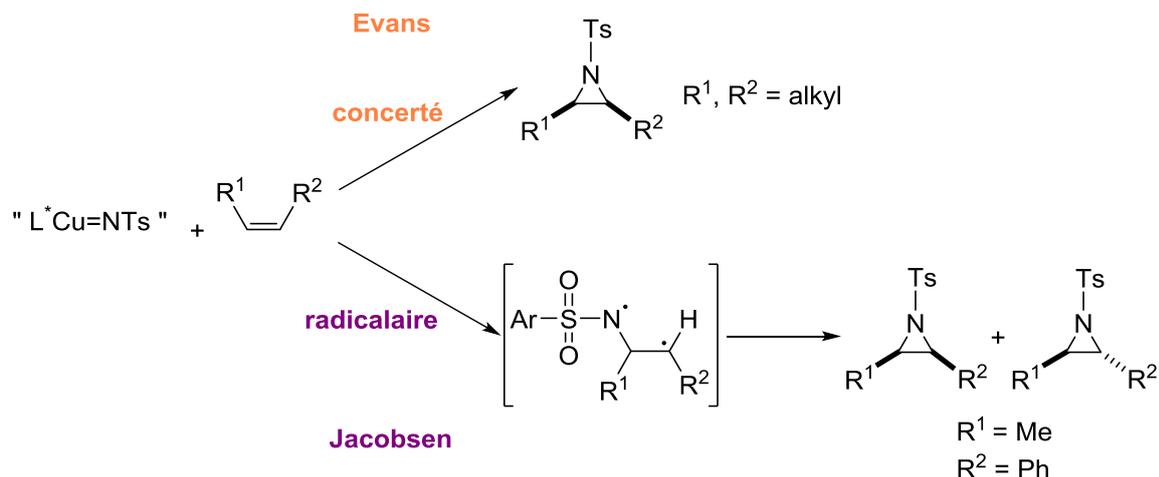
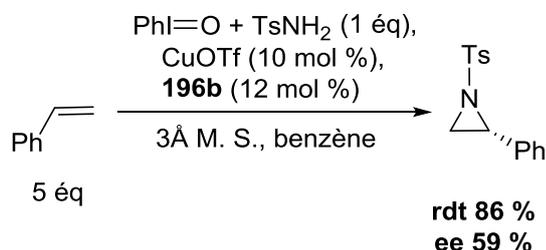


Schéma 114 : Aziridation d'oléfines *via* un transfert de nitrrène - Mécanisme concerté ou radicalaire

L'iminoiodinane peut être généré *in situ* en présence d'un oxydant ( $\text{PhI}=\text{O}$  et d'un sulfonamide) (Schéma 115).<sup>140</sup> Ce système a permis de simplifier le mode opératoire des

<sup>139</sup> Zhang, W.; Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 425-426.

réactions d'aziridination en s'affranchissant de la préparation délicate des iminoiodinanes. Avec le ligand bis-oxazoline **196b** chirale, la 2-phényl-*N*-tosylaziridine est obtenue avec un excès énantiomérique de 59 %.



Mécanisme proposé :

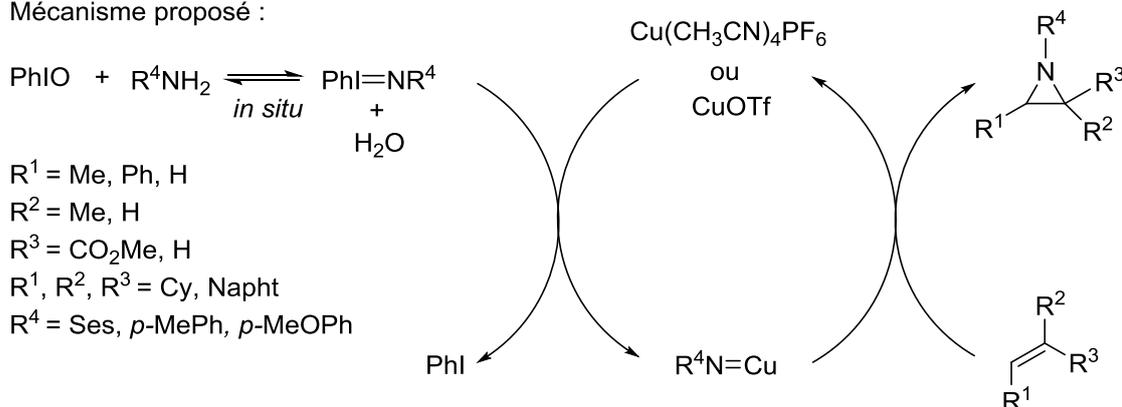


Schéma 115 : Aziridination d'oléfines *via* un transfert de nitrene - Génération *in situ* de l'iminoiodinane

### iii) Travaux de Katsuki

L'aziridination asymétrique catalysée par un complexe de manganèse-salen (**223**) a été développée par Katsuki (Schéma 116).<sup>130a,b</sup> Avec ce système, l'aziridination des oléfines aromatiques conduit aux aziridines correspondantes avec de bons rendements (70-76 %) et excès énantiométriques (ee 81-94 %).<sup>130b</sup>

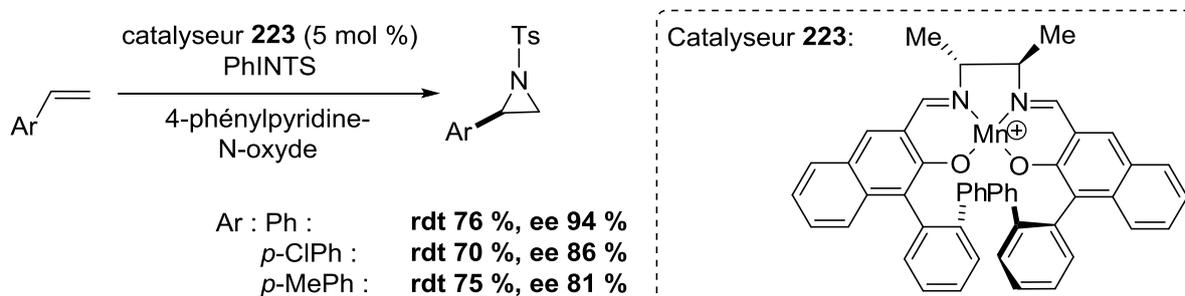


Schéma 116 : Aziridination énantiosélective d'oléfines - Ligands de type salen **223** (Katsuki)

<sup>140</sup> Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.

Des aziridinations catalysées par un complexe de métallo-porphyrine de manganèse ou de fer sont aussi reportées.<sup>117a</sup> Mais, leur version asymétrique est peu décrite avec des excès énantiomériques ne dépassant pas 68 %.<sup>141</sup>

iv) Catalyse avec des complexes de rhodium

Müller a réalisé la première aziridination du styrène catalysée par du rhodium (le tétraacétate de dirhodium (II)  $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_2]$ , et avec comme source de nitrène un iminoiodinane.<sup>142</sup> Depuis, très peu de réactions d'aziridination énantiosélective intermoléculaire utilisant des complexes de rhodium ont été décrites.<sup>143</sup> Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le catalyseur de  $[\text{Rh}_2\{(R)\text{-bnp}\}_4]$  développé par Pirrung,<sup>144</sup> avec des excès énantiométriques de 73 % (à partir du styrène) et 55 % (à partir du (*Z*)- $\beta$ -méthylstyrène) (Schéma 117).<sup>143a</sup>

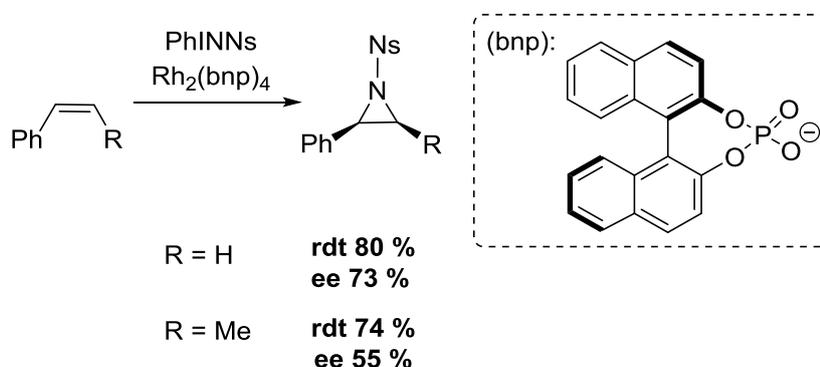


Schéma 117 : Aziridination énantiosélective catalysée par le  $[\text{Rh}_2\{(R)\text{-bnp}\}_4]$

Les aziridinations intramoléculaires utilisant des sulfonamides comme précurseurs de nitrène conduisent aux aziridines avec de bons rendements et des excès énantiométriques variables (Schéma 118).<sup>145</sup>

<sup>141</sup> (a) Lai, T. S.; Kwong, H. L.; Che, C. M.; Peng, S. M. *Chem. Commun.* **1997**, 2373-2374. (b) Simonato, J. P.; Pecaut, J.; Scheidt, W. R.; Marchon, J. C. *Chem. Commun.* **1999**, 989-990. (c) Liang, J. L.; Huang, J. S.; Yu, X. Q.; Zhu, N. Y.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1563-1572.

<sup>142</sup> Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-1548.

<sup>143</sup> (a) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 738-750. (b) Yamawaki, M.; Tanaka, M.; Abe, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Heterocycles* **2007**, *72*, 709-721.

<sup>144</sup> Pirrung, M. C.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987-5990.

<sup>145</sup> Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Chan, P. W. H.; Che, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5917-5920.

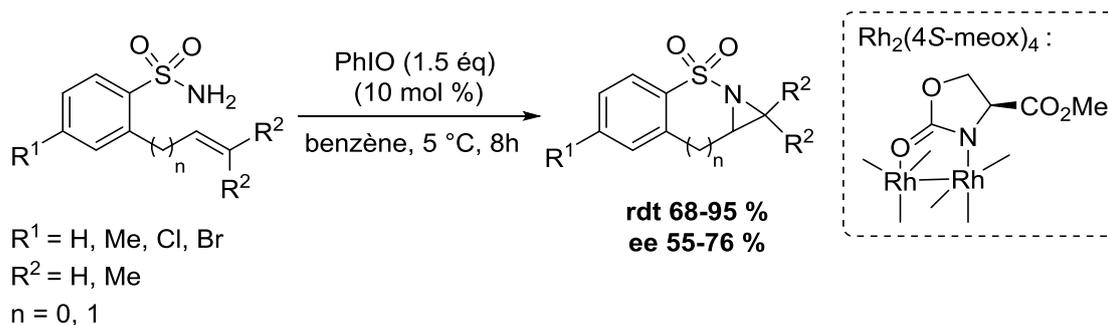


Schéma 118 : Aziridination énantiosélective intramoléculaire catalysée par le  $Rh_2(4S-meox)_4$

### c) Conclusions

Le cuivre est le métal de transition le plus utilisé dans les réactions d'aziridination : il est peu cher et plus chimiosélectif, évitant souvent les réactions d'insertion C-H du nitrène comme avec les complexes de rhodium. La source de nitrène est souvent un iminoiodinane pour les aziridinations d'oléfines aromatiques ou aliphatiques, cycliques ou linéaires, intra- ou intermoléculaires. D'autres sources de nitrènes comme les aryles ou sulfonyles azotures, ou encore les tosyloxycarbamates ont été utilisés dans l'aziridination asymétrique des oléfines.<sup>117c</sup>

## II. Cycloaddition $[[2+1]+2]$ de cétènes avec des oléfines

Parmi les nombreuses méthodes d'aziridination asymétrique existantes, nous avons décidé de tester l'aziridination asymétrique d'oléfines par un nitrène généré à partir d'iminoiodinane, et en utilisant le ligand salen **216a** développé par Jacobsen (Schéma 119).<sup>112</sup>

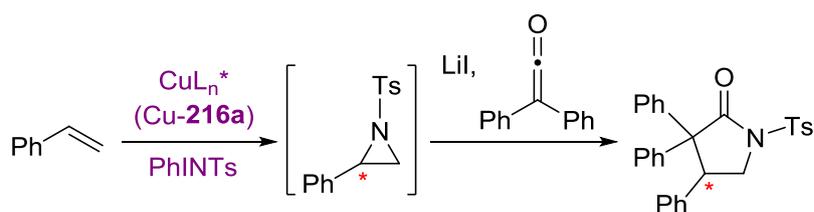


Schéma 119 : Stratégie envisagée pour la cycloaddition  $[[2+1]+2]$  de cétènes à partir d'oléfines

### II.1 Etude de la cycloaddition $[[2+1]+2]$ avec des oléfines

#### a) Synthèse de l'iminoiodinane et du ligand salen

L'iminoiodinane **225** est obtenu par action du *para*-toluènesulfonamide sur le diacétoxyiodobenzène commercial (**224**) dans des conditions basiques (Schéma 120). Cette méthode a été décrite pour la première fois par le groupe de Yamada en 1975.<sup>128b</sup> Cette réaction

est peu reproductible, et de nombreuses modifications réactionnelles (température, quantités des réactifs, temps d'ajout du diacétoxyiodobenzène, solvant de réaction et de recristallisation) ont été rapportées.<sup>138a,146</sup> Après avoir testé plusieurs protocoles, les meilleurs résultats ont été obtenus en effectuant la réaction à l'abri de la lumière et en ajoutant le diacétoxyiodobenzène par petite portion, avec une température de réaction toujours inférieure à 10 °C.<sup>146c</sup> Après recristallisation, l'iminoiodinane **225** a été obtenu avec un rendement de 30 % (Schéma 120). Ce dernier a tendance à dimériser et est instable à l'air, il doit être conservé sous argon à 0 °C.

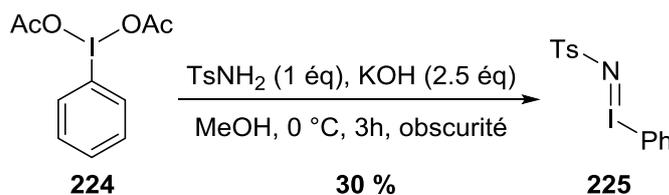


Schéma 120 : Synthèse du *N*-tosyliminoiodobenzène (**225**)

Le (*S,S*)-*N,N'*-bis(2,6-dichlorophényl)diaminocyclohexane (**216a**) a été obtenue à partir de la (*S,S*)-diaminocyclohexane (**226**) et du 2,6-dichlorobenzaldéhyde (**227**) avec un bon rendement de 80 % (Schéma 121).<sup>112</sup>

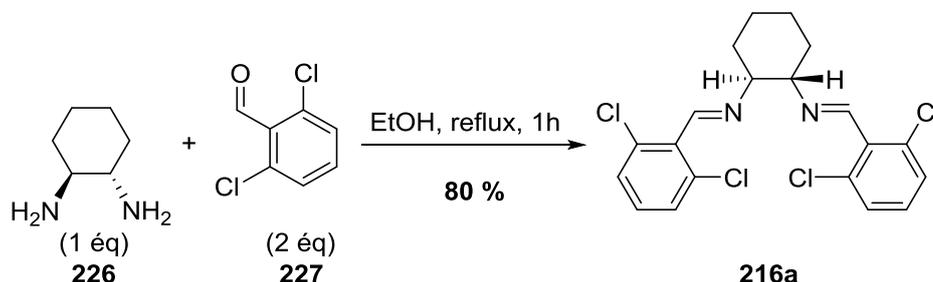


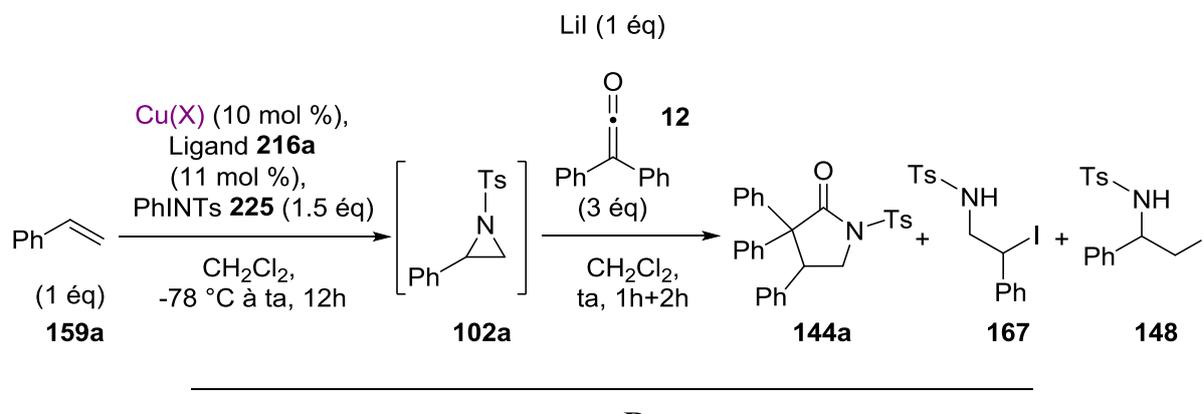
Schéma 121 : Synthèse du ligand salen **216a**

### b) Premiers tests de cycloaddition $[[2+1]+2]$

Les tests de cycloaddition ont été effectués avec le styrène et le diphenylcétène dans les conditions réactionnelles d'aziridination décrites par Jacobsen (Tableau 12).<sup>112</sup> Avec le triflate de cuivre (I), seuls les produits d'ouverture de l'aziridine **167** et **148** sont observés en proportions 80 : 20 (entrée 1) ; tandis qu'avec l'hexafluorophosphate de tétrakis(acétonitrile) de cuivre (I), le

<sup>146</sup> (a) Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6897-6900. (b) Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Zhou, X.-G.; Chi, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236. (c) Jeffs, L.; Arquier, D.; Kariuki, B.; Bethell, D.; Page, P. C.; Hutchings, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1079-1084. (d) Yoshimura, A.; Luedtke, M. W.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2087-2091. (e) Prabhu, G.; Madhu, C.; Sureshbabu, V. V. *Indian. J. Chem. B.* **2014**, 865-870.

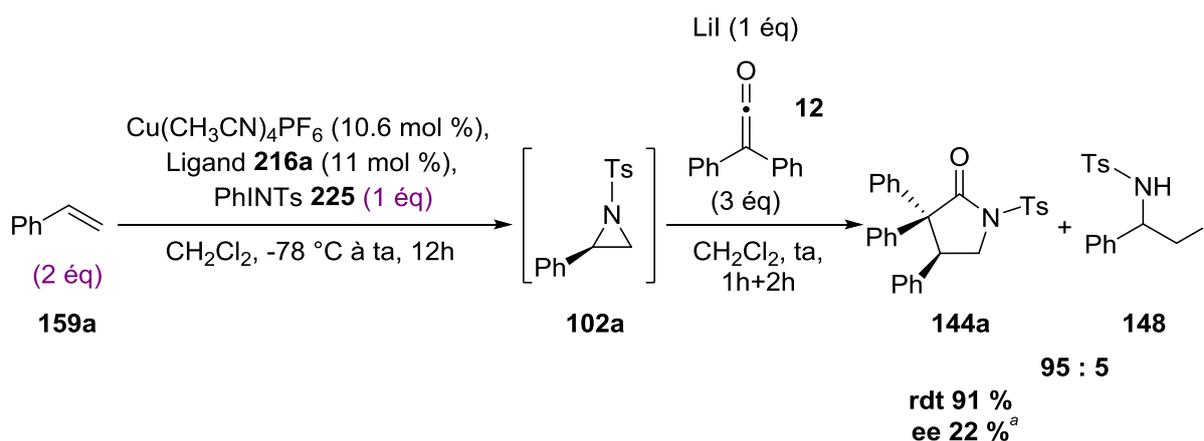
$\gamma$ -lactame **144a** est obtenu en mélange avec les dérivés iodés **167** et **148** (entrée 2). Le  $\gamma$ -lactame **144a** a pu être isolé avec un rendement de 38 %.



Entrée	Cu(X)	Rapport 144a : 167 : 148	Rdt 144a (%)
1	CuOTf	0 : 80 : 20	/
2	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	63 : 23 : 14	38

Tableau 12 : Tests de cycloaddition  $[[2+1]+2]$  du diphenylcétène et du styrène - Screening des catalyseurs de cuivre (I)

Afin d'obtenir le  $\gamma$ -lactame plus sélectivement, les conditions réactionnelles ont été modifiées : température, temps d'ajout du cétène, quantités des réactifs. En utilisant un excès de styrène, le  $\gamma$ -lactame **144a** peut être obtenu sélectivement (95 : 5), et isolé avec un bon rendement de 91 %, mais avec un faible excès énantiomérique de 22 % (Schéma 122).



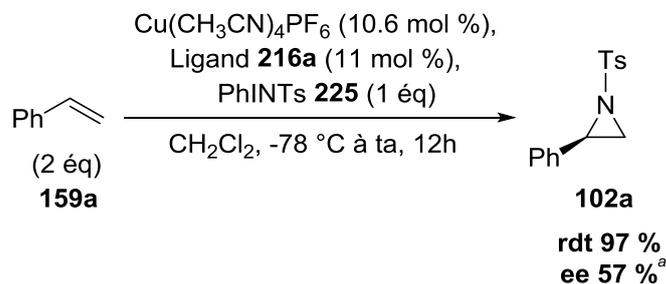
<sup>a</sup> : Déterminé par HPLC

La configuration absolue a été déterminée en comparant les temps de rétention avec le (-)-**144a** énantipur.

Schéma 122 : Première optimisation de la cycloaddition  $[[2+1]+2]$  du diphenylcétène (**12**) et du styrène (**159a**)

Parallèlement, l'aziridination du styrène dans les mêmes conditions a conduit à la 2-phényl-*N*-tosylaziridine (**102a**) avec un rendement de 97 % et un excès énantiomérique de

57 % (Schéma 123). L'excès énantiomérique est comparable aux résultats obtenus par Jacobsen (CuOTf à  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  : ee 66 % ;  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  à  $25\text{ }^\circ\text{C}$  : ee 42 %).<sup>112,137</sup>



<sup>a</sup>: Déterminé par HPLC

La configuration absolue a été déterminée en comparant les temps de rétention avec la (-)-**102a** énantiopure.

Schéma 123 : Synthèse de la *N*-tosylaziridine **102a** énantiométrique à partir du styrène (**159a**)

La séquence monotope de formation du  $\gamma$ -lactame conduit donc à une diminution de l'excès énantiométrique (Schéma 122). A partir de l'aziridine énantiopure (-)-**102a**, nous avons montré qu'une très légère baisse de l'excès énantiométrique était observée (3 % environ) (Schéma 124, Eq 124.1). Dans ce cas, la réaction s'effectue dans un mélange tétrahydrofurane/éther. Afin d'évaluer l'influence du solvant sur la conservation de l'excès énantiométrique, la cycloaddition a été lancée dans le dichlorométhane à partir de l'aziridine énantiométrique **102a** : une forte baisse de l'excès énantiométrique est observée dans le dichlorométhane (perte de 33 %). (Schéma 124, Eq 124.2)

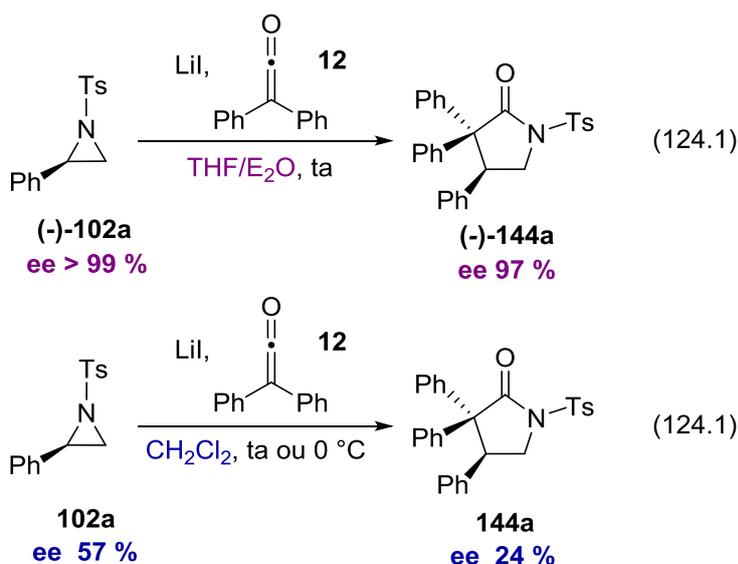
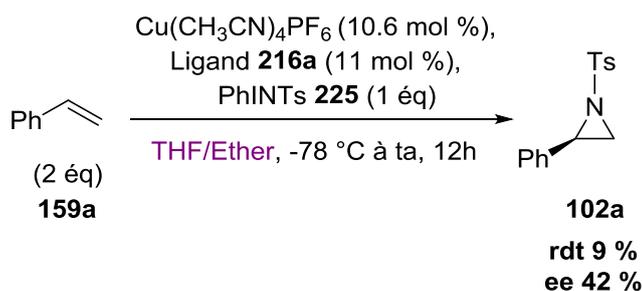


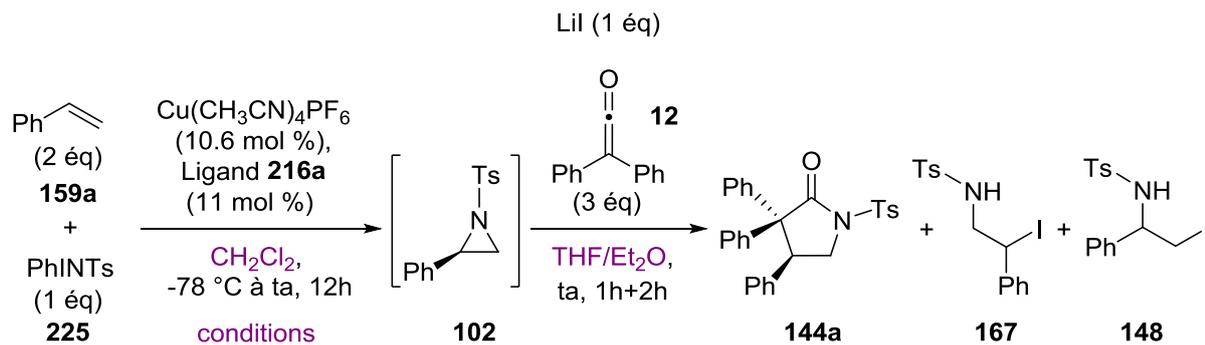
Schéma 124 : Influence du solvant sur la conservation de l'excès énantiométrique lors de la cycloaddition

c) Optimisation de la cycloaddition  $[[2+1]+2]$ 

Pour obtenir des  $\gamma$ -lactames énanti enrichis, la cycloaddition doit être réalisée dans un mélange tétrahydrofurane/éther. L'aziridination avec un nitrène a donc été testée dans le mélange tétrahydrofurane/éther en proportions 1:1 (Schéma 125). La 2-phényl-*N*-tosylaziridine (**102a**) est bien observée mais en mélange avec de nombreux sous-produits. L'aziridine **102a** n'a ainsi été isolée qu'avec un faible rendement de 9 % et un excès énantiomérique de 42 %.

Schéma 125 : Synthèse de la *N*-tosylaziridine **102a** dans un mélange THF/Ether

Nous avons ensuite envisagé d'effectuer la première étape d'aziridination dans le dichlorométhane, puis la cycloaddition dans le mélange tétrahydrofurane/éther (Tableau 13). Lorsque l'iodure de lithium et le diphénylcétène dilué dans un mélange tétrahydrofurane/éther sont ajoutés directement à la réaction, le  $\gamma$ -lactame **144a** est obtenu en mélange avec les deux iodo-amines régioisomères **167** et **148** (entrée 1). En évaporant le dichlorométhane (sous une rampe à vide) et diluant l'aziridine générée *in situ* dans le mélange tétrahydrofurane/éther, la réaction est totalement sélective et le  $\gamma$ -lactame est isolé avec un bon rendement de 91 %, et un excès énantiomérique de 55 % (entrée 2), comparable à celui de l'aziridine de départ (Schéma 123).



Entrée	Condition	Rapport 144a : 167 : 148	Rdt 144a (%)	ee 144a (%)
1	<del>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></del>	64 : 28 : 8	49	50
2	Evaporation	100 : 0 : 0	91	55

Tableau 13 : Optimisation de la cycloaddition - Etude de solvant

Pour obtenir le  $\gamma$ -lactame avec conservation de l'excès énantiomérique, il est donc nécessaire de remplacer le dichlorométhane de l'aziridination par le mélange tétrahydrofurane/éther.

#### d) Cycloaddition $[[2+1]+2]$ : génération de l'iminoiodinane *in situ*

Afin de s'affranchir de l'étape de préparation de l'iminoiodinane **225**, nous avons envisagé de générer l'iminoiodinane *in situ* par oxydation du *para*-toluènesulfonamide par l'iodosylbenzène (PhI=O).<sup>140</sup>

##### i) Synthèse de l'iodosylbenzène

L'iodosylbenzène (**228**) est obtenu avec un bon rendement (85 %) à partir du diacétoxyiodobenzène commercial dans des conditions basiques (Schéma 126).<sup>140</sup>

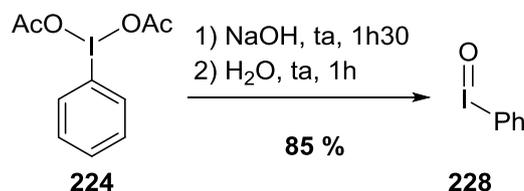
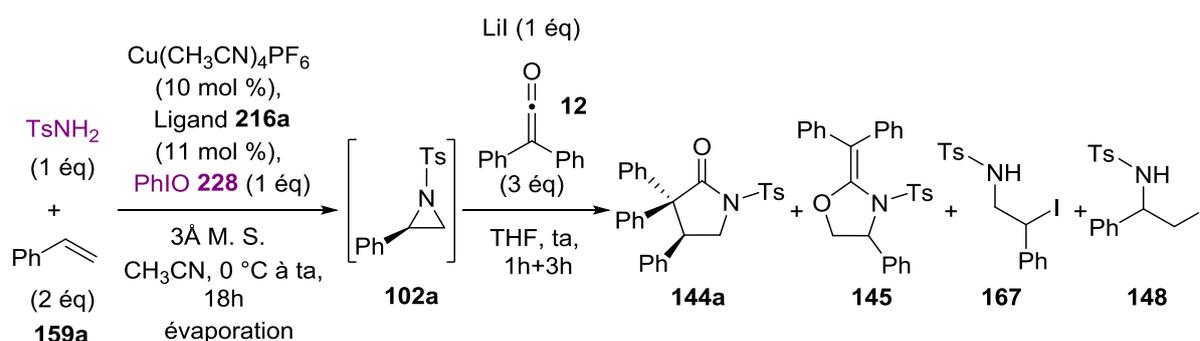


Schéma 126 : Synthèse de l'iodosylbenzène (**228**)

ii) Tests de cycloaddition : génération de l'iminoiodinane *in situ*

Dans les conditions d'aziridination décrites par Dauban et Dodd, l'aziridination du styrène s'effectue à 0 °C dans l'acétonitrile en présence de tamis moléculaire 3Å.<sup>140</sup> L'iodure de lithium et le diphenylcétène dilué dans le tétrahydrofurane ont ensuite été ajoutés à la solution à température ambiante (Tableau 14).

Lorsque l'iodure de lithium et le diphenylcétène sont ajoutés directement au mélange réactionnel d'aziridination, le  $\gamma$ -lactame **144a** est obtenu minoritairement en mélange avec l'oxazolidine **145** et les iodo-amines **148** et **167**, et avec une conversion de 95 %. Lorsque la suspension est filtrée sous argon avant ajout de l'iodure de lithium et du diphenylcétène, la réaction est totale, et le  $\gamma$ -lactame **144a** a été obtenu majoritairement, mais toujours en mélange avec l'oxazolidine **145** et les iodo-amines **148** et **167**. Le  $\gamma$ -lactame **144a** a été isolé avec un rendement de 39 % et un excès énantiomérique de 22 %.



Entrée	Condition (filtration)	Rapport 144a : 145 : 167 : 148	Conv (%) <sup>a</sup>	Rdt 144a (%)
1	non	27 : 3 : 58 : 12	95	12
2	oui	70 : 4 : 17 : 9	100	39 ee 22 %

<sup>a</sup>: Transformation de l'aziridine

Tableau 14 : Cycloaddition [[2+1]+2] du diphenylcétène et du styrène - Génération *in situ* de l'iminoiodinane

En changeant l'acétonitrile par le dichlorométhane, le  $\gamma$ -lactame **144a** a été obtenu en mélange avec la 2-iodo-1-phénylamine **148** (83 :17), et isolé avec un rendement de 61 % et un excès énantiomérique de 33 % (Schéma 127), inférieur à celui obtenu à partir de l'iminoiodinane isolé (Tableau 13, entrée 2).

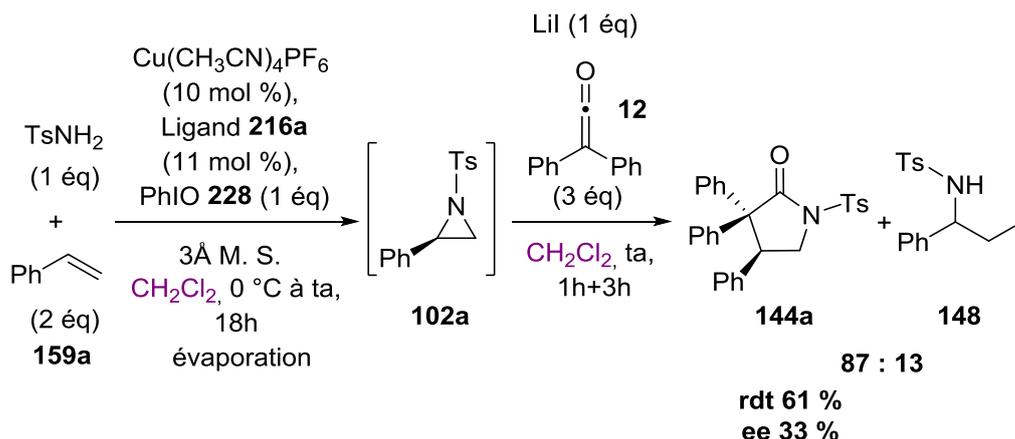


Schéma 127 : Optimisation de la cycloaddition  $[[2+1]+2]$  - Génération *in situ* de l'iminoiodinane

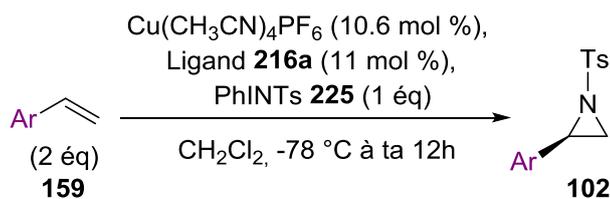
Les résultats de la cycloaddition en générant *in situ* l'iminoiodinane sont peu probants et peu reproductibles, nous avons donc décidé pour la suite d'effectuer la cycloaddition à partir de l'iminoiodinane isolé.

## II.2 Extension de la cycloaddition $[[2+1]+2]$ à d'autres oléfines

### a) Extension de la réaction d'aziridination

Jacobsen a décrit l'aziridination asymétrique d'oléfines cycliques, du stylobène et du styrène.<sup>112</sup> Il était donc nécessaire de vérifier le résultat de l'aziridination d'autres oléfines aromatiques avant d'étendre la cycloaddition  $[[2+1]+2]$ .

Les résultats de l'aziridination de différentes oléfines sont reportés dans le Tableau 15. Les aziridines sont obtenues avec très bons rendements, qu'elles soient substituées en *para* ou en *mé*ta par un halogène (entrées 2, 3, 5 et 6), ou par des groupements donneurs d'électrons en *ortho* ou *mé*ta (entrées 7 et 8). La présence d'un groupement électro-donneur en position *para* entraîne une baisse drastique du rendement, en raison de l'instabilité de cette dernière (entrée 4). Les aziridines sont obtenues avec des excès énantiométriques de l'ordre de 50 % (entrées 1-3, 5-8), à l'exception de la *para*-méthoxyphénylaziridine où aucune induction asymétrique n'est observée (entrée 4).



Entrée	R	Aziridine	Aziridination	
			Rdt (%)	ee (%) <sup>b</sup>
1	Ph	<b>102a</b>	97	57
2	<i>p</i> -FPh	<b>102b</b>	85	53
3	<i>p</i> -BrPh	<b>102c</b>	79	56
4	<i>p</i> -OMePh	<b>102e</b>	33 <sup>a</sup>	0
5	<i>m</i> -FPh	<b>102f</b>	99	58
6	<i>m</i> -BrPh	<b>102g</b>	90	57
7	<i>m</i> -OMePh	<b>102h</b>	91	56
8	<i>o</i> -MePh	<b>102i</b>	93	57

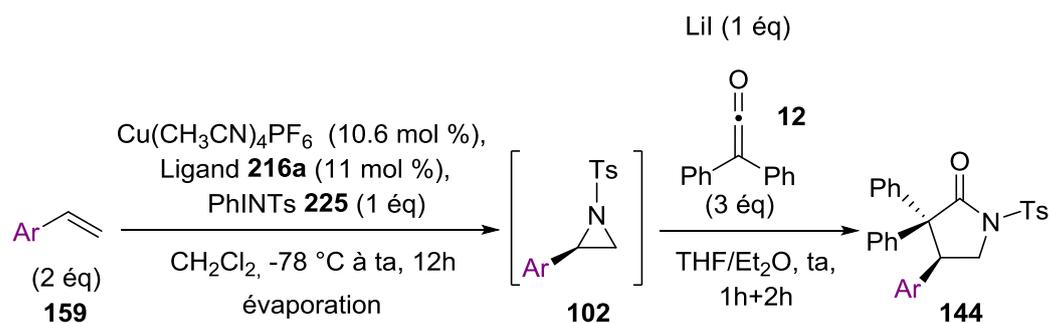
<sup>a</sup> : Rendement estimé (présence de produits de dégradation)

<sup>b</sup> : Déterminé par HPLC ; la configuration absolue de **102a** a été déterminée par comparaison des temps de rétention de la (-)-**102a** énantipure. Les configurations absolues de **102b-c,e-i** ont été déduites par extrapolation de la configuration absolue de **102a**.

Tableau 15 : Extension de la méthode d'aziridination asymétrique et catalytique à d'autres oléfines **159**

### b) Extension de la cycloaddition $[[2+1]+2]$

Après avoir montré que l'aziridination asymétrique est généralisable à de nombreuses oléfines aromatiques, ces oléfines ont été engagées dans la réaction de cycloaddition avec le diphenylcétène (Tableau 16). L'introduction d'un halogène ou d'un méthyle sur le phényle donne les  $\gamma$ -lactames avec de très bons rendements ( $\geq$  à 87 %) (entrées 2, 3, 5, 6 et 8). Seule la substitution du groupement phényle en *para* ou en *méta* par un groupement méthoxy donne les  $\gamma$ -lactames avec des rendements moyens de 43 % et de 44 % (entrées 4 et 7). L'excès énantiomérique est conservé lors de la cycloaddition, avec des excès énantiomériques de l'ordre de 50 % (entrées 2, 3, 5, 6 et 7) ; à l'exception du  $\gamma$ -lactame substitué en *ortho* par un groupement méthyle (ee 26 %) (entrée 8).



Entrée	Ar	$\gamma$ -lactame	Cycloaddition (144)		Aziridination (102)
			Rdt (%)	ee (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	Ph	144a	91	55	57
2	<i>p</i> -FPh	144b	95	52	53
3	<i>p</i> -BrPh	144c	87	55	56
4	<i>p</i> -OMePh	144e	43	0	0
5	<i>m</i> -FPh	144f	88	56	58
6	<i>m</i> -BrPh	144g	94	50	57
7	<i>m</i> -OMePh	144h	44	55	56
8	<i>o</i> -MePh	144i	96	26	57

<sup>a</sup> : Déterminé par HPLC ; la configuration absolue de **144a** a été déterminée par comparaison des temps de rétention du (-)-**144a** énantio-pur. Les configurations absolues de **144b-c,e-i** ont été déduites par extrapolation de la configuration absolue de **144a**

Tableau 16 : Extension de la cycloaddition  $[[2+1]+2]$  à d'autres oléfines aromatiques **159**

### III. Conclusions

L'aziridination asymétrique des oléfines par transfert de nitrène est compatible avec la cycloaddition  $[3+2]$  de cétènes, nécessitant un échange de solvant après l'aziridination. Les  $\gamma$ -lactames sont obtenus avec de bons rendements (43 à 96 %) à partir d'une large gamme d'oléfines dérivés du styrène (Schéma 128). Avec un ligand salen, les  $\gamma$ -lactames énantiométriques sont obtenus avec des excès énantiomériques de l'ordre de 50 %, ce qui correspond aux excès énantiométriques rapportés dans la littérature pour ce type de transformation.

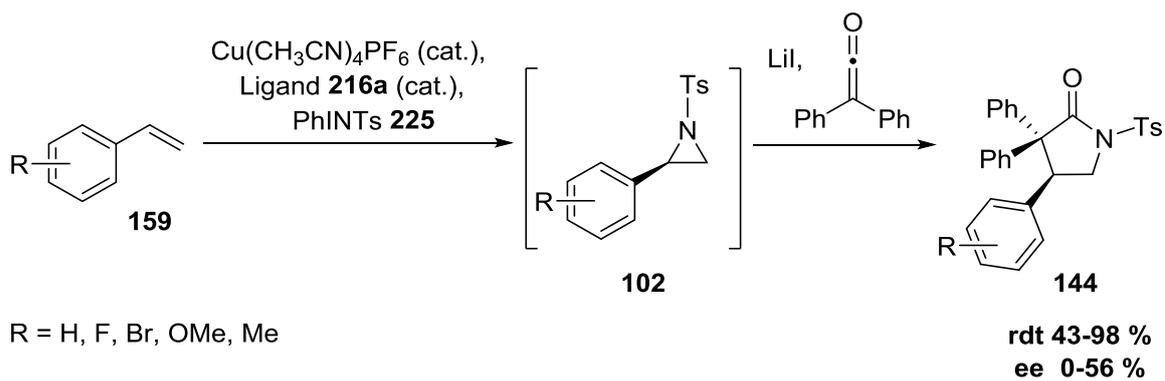


Schéma 128 : Synthèse de  $\gamma$ -lactames énantiométriques *via* une cycloaddition  $[[2+1]+2]$  du diphenylcétène à partir d'oléfines



# Conclusions et perspectives

## I. Conclusions

Durant ce travail de thèse, l'objectif était d'étudier une réactivité des cétones encore peu connue : la cycloaddition [3+2]. Un exemple inédit de cycloaddition [3+2] entre une aziridine et un cétène a pu ainsi être réalisé (Schéma 129). L'utilisation d'iodure de lithium comme additif pour l'ouverture de l'aziridine a permis de synthétiser efficacement des  $\gamma$ -lactames. La cycloaddition est généralisable à de nombreuses aziridines 'activées' et 'non activées', substituées par un groupement aryle, alkyle secondaire ou encore vinyle.

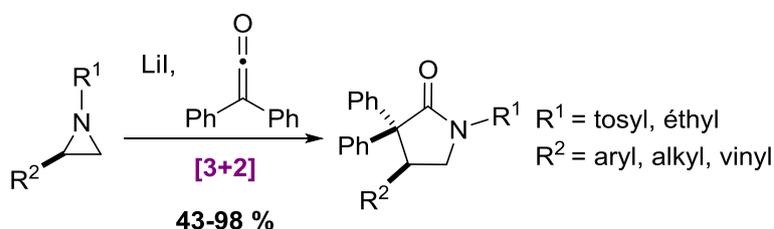


Schéma 129 : Voie d'accès directe aux  $\gamma$ -lactames *via* une cycloaddition [3+2] du couple cétène/aziridine

Lors de cette étude, nous avons montré que le contrôle de la régiosélectivité de l'ouverture de l'aziridine est essentiel. Sur les deux régioisomères possibles, seule la 2-iodo-2-phénylamine lithiée réagit sélectivement avec la C=C du cétène pour donner le  $\gamma$ -lactame ; la 1-iodo-2-phénylamine lithiée réagit elle, avec la C=O du cétène pour former l'oxazolidine (Schéma 130). Dans un mélange tétrahydrofurane/éther, l'ouverture des aziridines aryles est régiosélective.

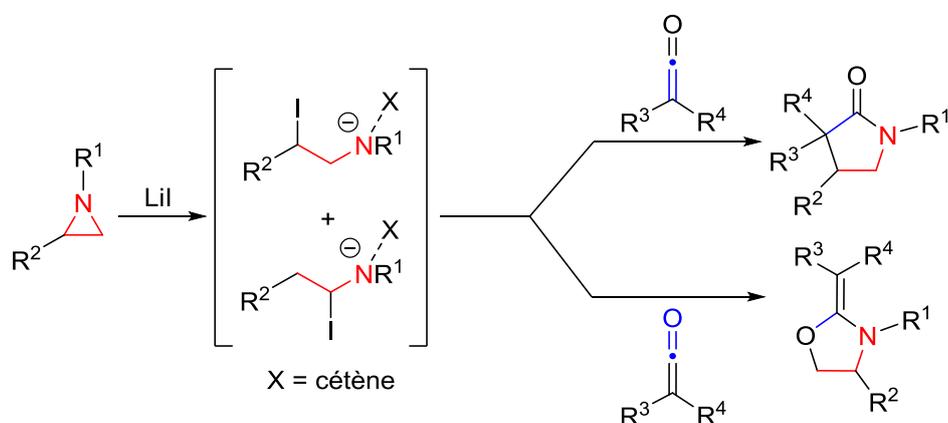


Schéma 130 : Cycloaddition [3+2] du couple cétène/aziridine - Sélectivité C=O/C=C du cétène

La cycloaddition [3+2] a ensuite été étendue en version monotope, soit à partir d'imines, soit d'oléfines, offrant une voie de synthèse rapide des  $\gamma$ -lactames :

- Cycloaddition [[2+1]+2] à partir d'imines

Par action de l'iodométhyllithium sur les *N*-tosylimines, suivie d'une cycloaddition [3+2] avec le cétène, les  $\gamma$ -lactames sont obtenus avec de très bons rendements (comparables à la cycloaddition en deux étapes). Cette cycloaddition [[2+1]+2] a été étendue avec succès à de nombreuses *N*-tosylimines substituées par un groupement aromatique, alkyle secondaire ou cinnamyle, et s'applique à des cétènes disubstitués alkyles ou aryles (Schéma 131). A partir de cétènes disubstitués dissymétriques, la réaction est diastéréosélective, conduisant aux  $\gamma$ -lactames où les deux groupements phényles sont *cis*.

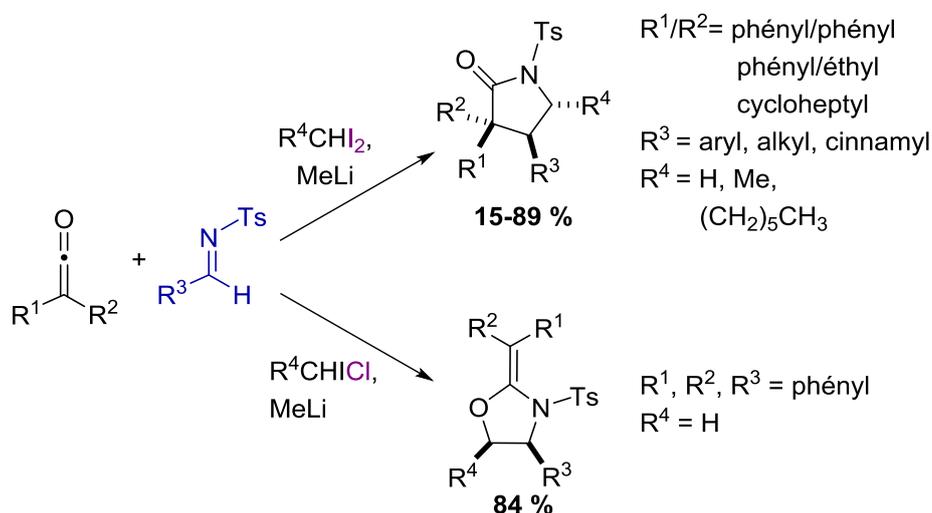


Schéma 131 : Cycloaddition [[2+1]+2] des cétènes à partir des imines

Il est aussi possible d'utiliser un diiodoalcane autre que le diiodométhane, donnant un accès à des  $\gamma$ -lactames substitués en  $\alpha$  de l'azote. Mais, la réaction d'aziridination est non diastéréosélective, et seule l'aziridine *trans* réagit en cycloaddition. Le  $\gamma$ -lactame est obtenu en mélange avec l'aziridine *cis*.

Le contre-ion de l'halométhyllithium peut être également modifié, offrant une voie d'accès aux oxazolindines (Schéma 131).

L'étape suivante était d'obtenir des  $\gamma$ -lactames énantiométriques. A partir de la 2-phényl-*N-tert*-butylsulfonylimine, la cycloaddition avec le diphenylcétène nécessite une activation avec  $TiCl_4$ . Le  $\gamma$ -lactame déprotégé est obtenu avec un rendement de 59 % (Schéma

132). Cependant, la réaction d'aziridination n'est pas diastéréosélective, ne permettant pas d'obtenir le  $\gamma$ -lactame énantiomériquement enrichi.

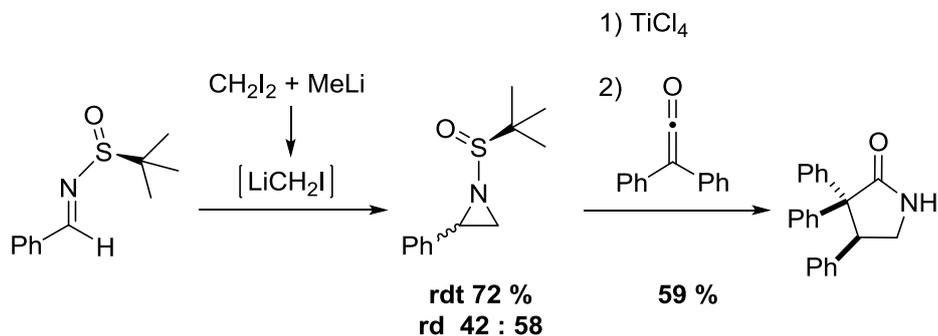


Schéma 132 : Cycloaddition [3+2] du diphenylcétène et de la 2-phényl-*tert*-butylsulfonylaziridine

#### - Cycloaddition [[2+1]+2] à partir d'oléfines

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'aziridination des oléfines *via* un transfert de nitrène catalysée par du Cuivre (I). L'aziridination en présence d'un ligand chiral de type salen, donne des  $\gamma$ -lactames énantiomériquement enrichis avec de bons rendements et des excès énantiomériques de l'ordre de 50 % (Schéma 133), comparables à ceux décrits dans la littérature pour ce type d'aziridination.

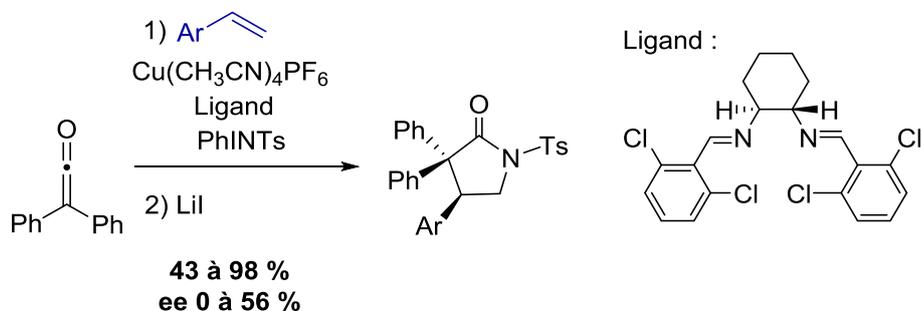


Schéma 133 : Cycloaddition [[2+1]+2] du diphenylcétène à partir d'oléfines

Une première hypothèse mécanistique est proposée pour cette réaction inédite des cétones, impliquant un mécanisme non concerté : l'ouverture de l'aziridine par l'iode est assistée par un équivalent de cétène, par activation sur l'azote de l'aziridine ou sur un oxygène du sulfonyle (Schéma 134). A partir de l'aziridine chirale énantiopure, nous avons montré que le  $\gamma$ -lactame est obtenu avec un bon excès énantiomérique (ee 97 %), et la configuration du centre chiral obtenue fait certainement intervenir une double inversion. Nous pensons donc que l'ouverture de l'aziridine se fait selon une substitution de nucléophile de type 2.

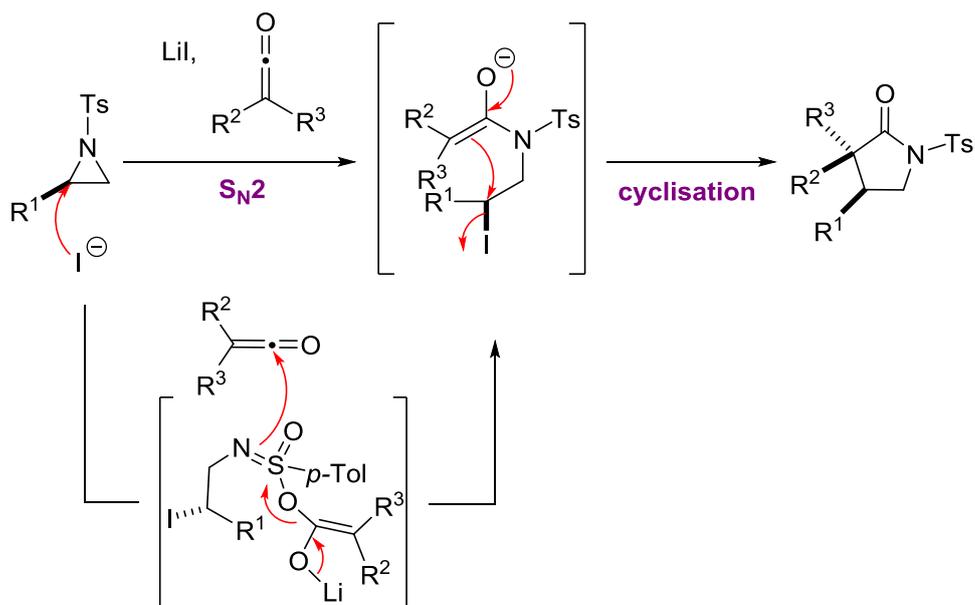


Schéma 134 : Mécanisme proposé pour la cycloaddition [3+2] du couple cétène/aziridine

## II. Perspectives

Cet exemple inédit de cycloaddition [3+2] entre un cétène et une aziridine offre une voie d'accès directe à un large éventail de  $\gamma$ -lactames. Une partie de la méthodologie a été développée avec succès, il reste beaucoup à faire pour étendre son champ d'application.

### II.1 Cycloadditions [3+2] de cétènes générés *in situ*

La cycloaddition développée est pour l'instant limitée à l'utilisation de cétènes isolables. Les cétènes, hautement réactifs, sont généralement générés *in situ*. La cycloaddition a donc été appliquée aux cétènes générés *in situ*. Deux méthodes ont été testées dans la cycloaddition : la génération par déshydrohalogénéation ou par déchloration. Mais, la présence dans le milieu de sous-produits tels que des sels de trialkylammonium ou du chlorure de zinc, ont empêché la réaction de cycloaddition (Schéma 135).

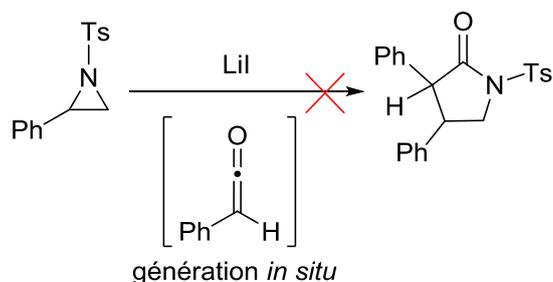


Schéma 135 : Tests de cycloaddition [3+2] avec le monophénylcétène généré *in situ* par déshydrohalogénéation ou déchloration

Un travail conséquent reste à fournir pour trouver la méthode de synthèse de cétènes adaptée à la cycloaddition. Par exemple, la génération de cétène par thermolyse d'éthers d'ynol peut être envisagée pour la cycloaddition (Schéma 136).<sup>36</sup>

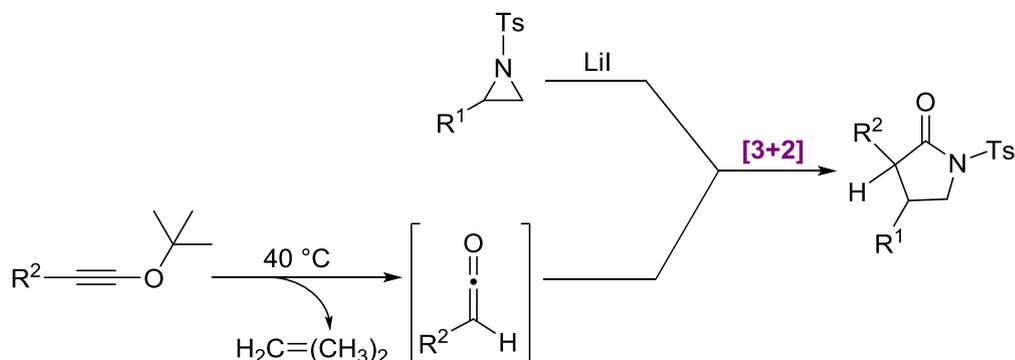


Schéma 136 : Cycloaddition [3+2] *via* un cétène généré *in situ* par thermolyse d'éthers d'ynol

Une autre stratégie consisterait à générer le cétène par déshydrohalogénéation avec une base supportée sur résine en flux continu (Schéma 137). Le groupe de Leckta a développé cette méthode permettant de générer le cétène sans sous-produits : l'addition d'une solution de chlorure d'acide sur un équivalent de BEMP à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  permet la synthèse de cétènes, et a été appliquée notamment pour la préparation de  $\beta$ -lactames en catalyse supportée.<sup>39</sup> Cette stratégie pourrait être testée sur la cycloaddition avec l'aziridine.

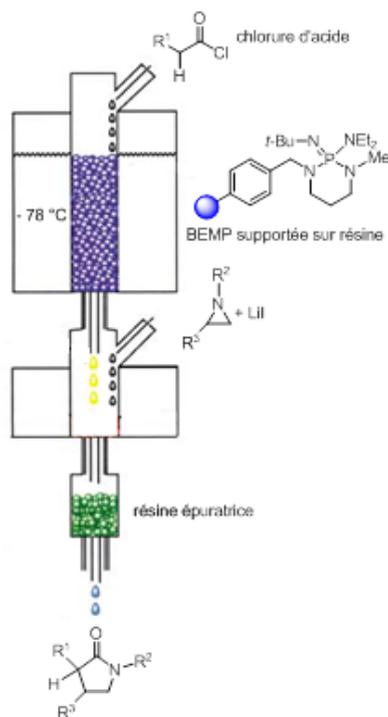


Schéma 137 : Cycloaddition [3+2] *via* un cétène généré par déshydrohalogénéation avec une base supportée sur résine en flux continu

## II.2 Extension de la cycloaddition $[[2+1]+2]$ à partir d'oléfines

La cycloaddition  $[[2+1]+2]$  du diphenylcétène à partir d'oléfines a été appliquée aux dérivés du styrène monosubstitués. A partir de l'aziridine isolée, nous avons montré que seules les aziridines *trans* réagissent en cycloaddition avec le cétène. Il serait intéressant d'étendre la réaction à des oléfines *E* disubstituées, afin d'obtenir des  $\gamma$ -lactames énantiométriquement enrichis fonctionnalisés en  $\alpha$  de l'azote (Schéma 138).

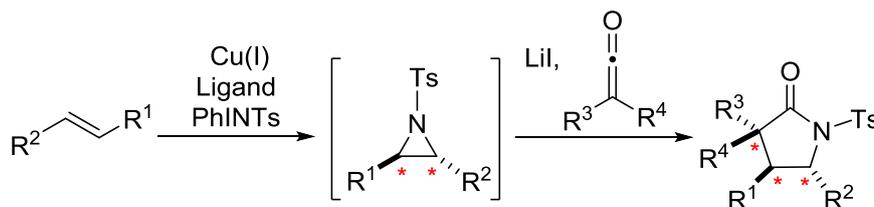


Schéma 138 : Cycloaddition  $[[2+1]+2]$  des cétènes à partir d'oléfines *trans* disubstituées

Le groupe d'Evans a développé une aziridination hautement énantiosélective à partir des (*E*)-esters cinnamiques (ee jusqu'à 97 %), catalysée par du cuivre (I) et en présence d'un ligand bis-oxazolidine.<sup>129a</sup> Après avoir vérifié que ces conditions peuvent être couplées à la cycloaddition, et que le groupement ester est compatible à la cycloaddition, des  $\gamma$ -lactames fonctionnalisés avec de très bons excès énantiométriques pourraient ainsi être obtenus.

Pour finir, la cycloaddition  $[[2+1]+2]$  à partir d'oléfines a été appliquée jusqu'à maintenant au diphenylcétène. A partir d'un cétène disubstitué dissymétrique, la cycloaddition  $[3+2]$  est hautement diastéréosélective. Il reste donc à étendre la version monotope à partir d'oléfines à des cétènes disubstitués dissymétriques, ce qui permettrait d'obtenir rapidement des  $\gamma$ -lactames énantiométriquement enrichis avec trois centres stéréogènes (Schéma 138). Parallèlement, il serait intéressant de modifier l'iminoiodinane (en utilisant par exemple le  $Ns=IPh$ ), afin de varier le groupement porté par l'azote du  $\gamma$ -lactame.

## II.3 Etude mécanistique

Le mécanisme de la cycloaddition  $[3+2]$  du couple cétène/aziridine n'est pas encore clairement élucidé. L'étape d'ouverture de l'aziridine par l'iodure de lithium selon une substitution nucléophile de type 2 avec assistance du cétène est une première hypothèse. Mais, il reste de nombreuses questions en suspens :

- L'influence du solvant sur la régiosélectivité de l'ouverture de l'aziridine.

- La sélectivité observée lors de la cycloaddition [3+2] entre la liaison C=O et C=C du cétène et les régiosomères iodoamines lithiées, formant soit l'oxazolidine, soit le  $\gamma$ -lactame.
- La diastéréosélectivité obtenue à partir d'un cétène dissymétrique, où seul le diastéréoisomère avec les deux groupements phényles *cis* est observé.
- A partir d'aziridines disubstituées, le fait que seule l'aziridine *trans* réagit avec le cétène.

Une étude théorique permettrait d'apporter des premières réponses.



# Partie expérimentale

## I. General remarks

Reactions were carried out under argon in oven-dried glassware. Standard inert atmosphere techniques were used in handling all air and moisture sensitive reagents.

**Solvents and reagents:** Anhydrous tetrahydrofuran was distilled from sodium/benzophenone. Anhydrous diethyl ether and dichloromethane were obtained with a MBRAUN dry solvents device by filtration through activated aluminium oxide. Acetonitrile was distilled over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Anhydrous ethanol was obtained by distillation from Mg/I<sub>2</sub>. Triethylamine, dimethylethylamine and titanium tetrachloride were distilled from CaH<sub>2</sub>, and amines were stored over KOH. Commercial solution of MeLi (1.6 [M] in diethyl ether) and *n*-BuLi (1.6 [M] in hexane) were titrated by using salicylaldehyde phenylhydrazone prior to use.<sup>147</sup> Commercial diiodomethane, chloriodomethane, and 1-iodohexane were distilled from CaCl<sub>2</sub> and stored over copper in dark bottles. Commercial carboxylic acids, oxalyl chloride were distilled before use, and *p*-toluenesulfonamide was recrystallized from hot water, then from ethanol, before utilization. All olefins, tertakis(acetonitrile) copper (I) hexafluorophosphate, anhydride lithium iodide, 1,1-diiodoethane and all other reagents were purchased in the higher quality and used without further purification.

**Chromatography:** Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on silica-gel plates Merck (Kieselgel 60F<sub>254</sub> - 0.2 mm), using ultraviolet light ( $\lambda$  254 nm) as the visualizing agent and basic potassium permanganate solution (KMNO<sub>4</sub>) in water and heat as developing agents. Silica gel (Merck Kieselgel Gerduran - 0.040-0.063 mm) was employed for flash column chromatography.

**Melting points:** Melting points were measured in capillary tubes on a Büchi B-545 device and are uncorrected.

**Microwave apparatus:** Microwave irradiation experiments were conducted on a CEM Discover S-Class apparatus (single mode technology).

**Nomenclature:** Nomenclature used for the experimental part is the IUPAC nomenclature generated with ChemDraw 13.0.

---

<sup>147</sup> Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.

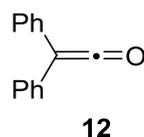
**Product characterization:**  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded at 298 K on either a Brücker AV300, AV400, AV500 MHz apparatus. All shifts for  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectra were referenced to the residual solvent peak ( $\text{CDCl}_3$   $\delta_{\text{H}}$  7.26,  $\delta_{\text{C}}$  77.16) and are reported in ppm. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, dd = doublet of doublet, dt = doublet of triplet, dq = doublet of quartet, td = triplet of doublet, ps = pseudo, br = broad,  $J$  = coupling constant in Hertz (Hz),  $\delta$  = chemical shift in ppm. When ambiguous, proton and carbon assignments were established through COSY, HSQC, NOESY, and/or DEPT experiments. Infrared spectra (IR) were recorded on a Nicolet Impact-400 Fourier transform infrared spectrometer using ATR (Attenuated Total Reflexion) modes. Mass spectra were recorded by using APCI or ESI techniques on a Brücker Esquire 3000+ or on an UHPLC/MS apparatus Agilent 1290 Infinity/6120 Quadrupole device. High-resolution mass spectra (HRMS) were performed on a Brüker Q-ToF maXis mass spectrometer by the “Fédération de Recherche ICOA/CBM” (FR2708) platform. Optical rotations  $[\alpha]$  were measured on a Perkin-Elmer 341 polarimeter. Enantiomeric excess (ee) were determined by HPLC with on a HPLC/SFC (supercritical fluid chromatography) apparatus Agilent 1260/1290 Infinity/Aurora SFC system, using Chiralpak IA-3, IB-3, IC-3 and ID-3 analytical column.

## II. Procedure and description of products

### II.1 Syntheses of ketenes, *N*-tosylaziridines and *N*-tosylimines

#### a) Syntheses of diphenylketene and trimethylsilylketene

Diphenylketene **12** and trimethylsilylketene **58** were prepared according to a literature procedure and all analytical data are in accordance with the published values.<sup>98,109</sup> The following syntheses have not been optimized.



#### 2,2-Diphenylethen-1-one (**12**)<sup>98</sup>

Triethylamine (3.63 mL, 26.0 mmol, 1.2 eq) was added via syringe over a 30 minutes period to a solution of 2,2-diphenylacetyl chloride (**5**) (5.0 g, 21.6 mmol, 1 eq) in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) at 0 °C

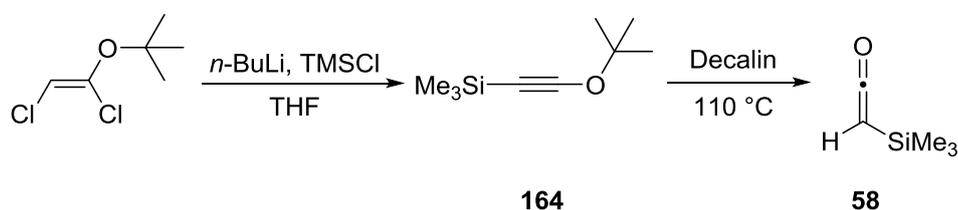
under argon, and the mixture was stirred overnight (16 hours) at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After warming to room temperature, ammonium salts were removed by filtration under argon and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Distillation under reduced pressure at  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  (0.04 Torr) afforded 3.58 g (85%) of diphenylketene **12** as an orange oil. The product could be stored up to two weeks at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  in the freezer before substantial decomposition occurred.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 3056, 2094, 1660, 1501, 1430  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.40-7.37 (m, 5H), 7.28-7.24 (m, 5H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 201.1, 130.8, 129.2, 127.7, 126.2, 46.8.

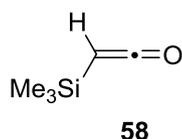
### Procedure for the synthesis of trimethylsilylketene (**58**)<sup>109</sup>



#### (*tert*-Butoxyethynyl)trimethylsilane (**164**)

To a solution of dichloro(enol) ether (3.21 g, 19.0 mmol, 1 eq) in dry THF (18 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added dropwise a solution of *n*-BuLi in hexane (16.7 mL, 1.6 [M], 41.8 mmol, 2.2 eq) over 45 minutes. The reaction mixture was allowed to warm to  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 1h30 and trimethylsilyl chloride (2.40 mL, 19.0 mmol, 1 eq) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature over 1h30. Then, the reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the aqueous phase was extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure (bath temperature below  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) to afford 2.75 g (85%) of (*tert*-butoxyethynyl)trimethylsilane **164** as a colourless oil. The crude of (*tert*-butoxyethynyl)trimethylsilane **164** was used immediately without purification.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.40 (s, 9H), 0.13 (s, 9H).



#### 2-(Trimethylsilyl)ethen-1-one (**58**)

(*tert*-Butoxyethynyl)trimethylsilane **164** (2.75 g, 16.1 mmol) was slowly added over a 2 hours period to decalin (1.0 mL) at  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ , with simultaneous distillation. The collected

trimethylsilylketene **58** was further purified by distillation at 80 °C to afford 1.29 g (70%) of pure trimethylsilylketene **58** as a yellow oil. The product could be stored up to two weeks at -20 °C in the freezer before substantial decomposition occurred.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 2958, 2920, 2104, 1269, 1251, 1052, 842, 692  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.80 (s, 1H), 0.18 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 179.6, 0.7, 0.03.

## b) Syntheses of *N*-tosylaziridines

*N*-tosylaziridines were prepared according to modified literature procedures for optimization of [3+2] cycloaddition of ketenes,<sup>97,112</sup> and all analytical data are in accordance with the published values.

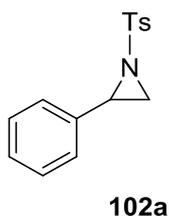
### General procedure A for the synthesis of *N*-tosylaziridines from imines<sup>97b</sup>

To a mixture of the requisite *N*-tosylimine **139** (1 eq) and diiodomethane (2 eq) in dry THF/Et<sub>2</sub>O (1/1, 0.172 M), methyllithium in Et<sub>2</sub>O (1.6 [M], 2 eq) was added dropwise over 30 minutes, at -78 °C under argon. The solution was stirred at the same temperature for 45 minutes and was then left to stir at room temperature for an additional 45 minutes. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, and the aqueous phase was then extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 10:90 to 30:70) afforded the pure *N*-tosylaziridine **102**.

### General procedure B for the synthesis of *N*-tosylaziridines from olefines<sup>112</sup>

A solution of [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>] (11.7 mg, 0.031 mmol, 10.6 mol%) and diimine **216a** (13.9 mg, 0.032 mmol, 11 mol%) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was stirred under argon for 1 hour at room temperature. The olefine **159** (0.590 mmol, 2 eq) was then added and the flask was cooled to -78 °C. Solid PhI=NTs **225** (110 mg, 0.295 mmol, 1 eq) was added with a positive argon flow. The solution was allowed to warm to room temperature overnight. The reaction was then quenched with H<sub>2</sub>O, and the aqueous phase was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 5:95 to 30:70) afforded the *N*-Tosylaziridine **102**.

Enantiomeric excess (ee) of aziridines **102a-c,e-i** isolated from the copper catalyzed reaction were determined by HPLC. The absolute configuration of the aziridine **102a** was determined by an independent synthesis : *N*-tosylation of (*R*)-2-amino-2-phenylethanol (TsCl, Et<sub>3</sub>N) gave a product from which optical rotation ( $[\alpha]_D^{24}$  -105.5° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)),<sup>95</sup> and chiral HPLC retention times were compared to **102a** isolated from the copper catalyzed reaction. The other absolute configurations of **102b,c,e-i** isolated from the copper catalyzed reaction were assigned by extrapolation of (-)-**102a**.



### 2-Phenyl-1-tosylaziridine (**102a**)<sup>148</sup>

Following the not modified literature procedure:<sup>97b</sup> imine **139a** (100 mg, 0.386 mmol) afforded 90 mg (85%) of aziridine **102a** as a white solid.

Procedure A: imine **139a** (100 mg, 0.386 mmol) afforded 93 mg (88%) of aziridine **102a** as a white solid.

**m.p.** 85-86 °C [litt 86.5-87 °C].

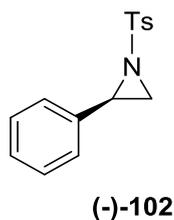
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3279, 2935, 2837, 1597, 1517, 1323, 1248, 1159, 815 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 2H), 3.78 (dd, *J* = 7.2, 4.5 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 144.8, 135.22, 135.18, 129.9, 128.7, 128.5, 128.1, 126.7, 41.2, 36.1, 21.8.

**MS (APCI)** *m/z* 274.0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>148</sup> Yoshimura, A.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10538-10541.

**(R)-2-Phenyl-1-tosylaziridine ((-)-102a)**<sup>95</sup>

Et<sub>3</sub>N (0.76 mL, 5.47 mmol, 3 eq) was added to a cooled solution (0 °C) of (R)-2-amino-2-phenylethanol (0.25 g, 1.82 mmol, 1 eq), TsCl (0.87 g, 4.56 mmol, 2.5 eq) and DMAP (33 mg, 0.27 mmol, 15 mol%) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred at this temperature for 24 hours, after which a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) was added. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent removed *in vacuo*. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (AcOEt/pentane, 10:90) to afford the pure aziridine **(-)-102a** (398 mg, 80%).

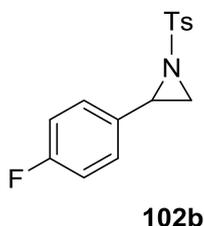
Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **102a**.

[α]<sup>24</sup><sub>D</sub> -105.5° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [litt R -108.6].<sup>95</sup>

ee >99% (HPLC: Chiralpak IC-3; supercritical CO<sub>2</sub>-methanol 80:20; λ = 220 nm; flow rate = 1.7 mL/min; t<sub>R</sub>(1) = 6.12 min).

Following the procedure **B**, styren (**159a**) (68 μL, 0.590 mmol) afforded 78 mg (97%) of aziridine **102a** as a white solid. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **102a**.

ee 57% (HPLC: Chiralpak IC-3; supercritical CO<sub>2</sub>-methanol 80:20; λ = 220 nm; flow rate = 1.7 mL/min; t<sub>R</sub>(1) = 6.03 min (major), t<sub>R</sub>(2) = 6.84 min (minor)).

**2-(4-Fluorophenyl)-1-tosylaziridine (102b)**<sup>149</sup>

Procedure **A**: imine **139b** (100 mg, 0.361 mmol) afforded 89 mg (85%) of aziridine **102b** as a white solid.

<sup>149</sup> Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191-3193.

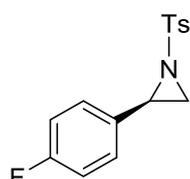
**m.p.** 134-135 °C [litt. 136-138 °C].<sup>150</sup>

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3076, 3006, 2922, 1597, 1513, 1318, 1156, 1091, 911  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 3.75 (dd,  $J = 7.2, 4.5$  Hz, 1H), 2.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 162.8 (d,  $J_{F-C} = 246.3$  Hz), 144.9, 135.1, 131.0 (d,  $J_{F-C} = 2.5$  Hz), 129.9, 128.4 (d,  $J_{F-C} = 8.4$  Hz), 128.1, 115.7 (d,  $J_{F-C} = 21.6$  Hz), 40.5, 36.2, 21.8.

**MS (APCI)**  $m/z$  292.0 [M+H]<sup>+</sup>.

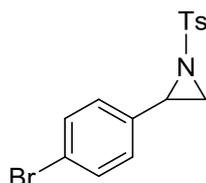


**102b**

#### (*R*)-2-(4-Fluorophenyl)-1-tosylaziridine (**102b**)

Procedure **B**: 4-fluorostyren (**159b**) (70  $\mu\text{L}$ , 0.590 mmol) afforded 73 mg (85%) of aziridine **102b** as a white solid. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **102b**.

ee 53% (HPLC: Chiralpak ID-3; supercritical CO<sub>2</sub>-methanol 95:5;  $\lambda = 254$  nm; flow rate = 2.5 mL/min;  $t_R(1) = 4.91$  min (minor),  $t_R(2) = 5.19$  min (major)).



**102c**

#### 2-(4-Bromophenyl)-1-tosylaziridine (**102c**)<sup>149</sup>

Procedure **A**: imine **139c** (80 mg, 0.237 mmol) afforded 65 mg (78%) of aziridine **102c** as a white solid.

**m.p.** 128-129 °C [litt. 127-129 °C].<sup>150</sup>

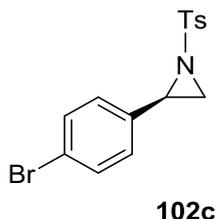
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3065, 2922, 1594, 1489, 1319, 1292, 1145, 1091, 909, 812  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>150</sup> Karabal, U. P.; Chouthaiwale, V. P.; Shaikh, T. M.; Suryavanshi, G.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6460-6462.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.85 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.72 (dd,  $J$  = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 2.98 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 145.0, 135.0, 134.4, 131.9, 130.0, 128.4, 128.1, 122.5, 40.5, 36.2, 21.8.

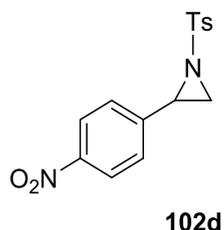
**MS (APCI)**  $m/z$  351.9 [M+H]<sup>+</sup>.



### **(R)-2-(4-Bromophenyl)-1-tosylaziridine (102c)**

Procedure **B**: 4-bromostyren (**159c**) (77  $\mu$ L, 0.590 mmol) afforded 82 mg (79%) of aziridine **102c** as a white solid. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **102c**.

ee 56% (HPLC: Chiralpak ID-3; supercritical CO<sub>2</sub>-methanol 95:5;  $\lambda$  = 254 nm; flow rate = 2.5 mL/min;  $t_R(1)$  = 9.92 min (minor),  $t_R(2)$  = 11.22 min (major)).



### **2-(4-Nitrophenyl)-1-tosylaziridine (102d)<sup>131</sup>**

Procedure **A**: imine **139d** (100 mg, 0.329 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N) 60 mg (57%) of aziridine **102d** as a white solid.

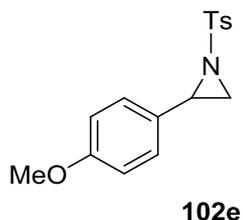
**m.p.** 112-113 °C [litt. 116-117 °C].

**IR**  $\nu_{\max}(\text{neat})$ : 3072, 2921, 1600, 1522, 1346, 1325, 1162, 773 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 8.17 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.88 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 3.85 (dd,  $J$  = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 3.06 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 148.0, 145.2, 142.7, 134.7, 130.1, 128.2, 127.6, 124.0, 39.9, 36.7, 21.9.

**MS (APCI)  $m/z$  319.0 [M+H]<sup>+</sup>.**



**2-(4-Methoxyphenyl)-1-tosylaziridine (102e)<sup>131</sup>**

**Procedure A:** imine **139e** (100 mg, 0.346 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N) 26 mg (25%) of unpure aziridine **102e** as a colourless oil.

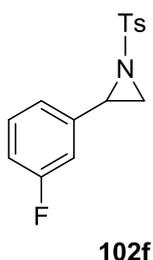
**Procedure B:** 4-methoxystyren (**159e**) (78 μL, 0.590 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N) 33 mg (33%) of unpure aziridine **102e** as a colourless oil.

**IR  $\nu_{\max}$ (neat):** 3279, 2935, 2836, 1597, 1513, 1456, 1248, 1323, 1158, 1092, 1031, 872 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.85 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.72 (m, 1H), 2.98 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H).

**MS (APCI)  $m/z$  304.1 [M+H]<sup>+</sup>.**

ee 0% (HPLC: Chiralpak ID-3; supercritical CO<sub>2</sub>-methanol 95:5;  $\lambda$  = 220 nm; flow rate = 2.5 mL/min;  $t_R(1)$  = 9.31 min (minor),  $t_R(2)$  = 10.71 min (major)).



**2-(3-Fluorophenyl)-1-tosylaziridine (102f)**

**Procedure A:** imine **139f** (100 mg, 0.361 mmol) afforded 80 mg (76%) of aziridine **102f** as a colourless oil.

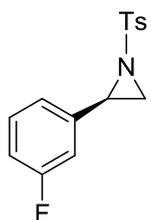
**IR  $\nu_{\max}$ (neat):** 3068, 2927, 1592, 1492, 1322, 1215, 1092, 932, 874, 721 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.90 (ps dt,  $J = 9.5, 2.0$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 7.0, 4.5$  Hz, 1H), 2.98 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 163.1 (d,  $J_{F-C} = 245$  Hz), 145.0, 137.9 (d,  $J_{F-C} = 7.5$  Hz), 135.0, 130.3 (d,  $J_{F-C} = 8.8$  Hz), 130.0, 128.8, 128.1, 122.6 (d,  $J_{F-C} = 3.8$  Hz), 115.5 (d,  $J_{F-C} = 21.3$  Hz), 113.4 (d,  $J_{F-C} = 22.5$  Hz), 40.4, 36.2, 21.7.

**MS (APCI)**  $m/z$  292.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI)** calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>2</sub>S: 292.0802 [M+H]<sup>+</sup>. Found: 292.0802.

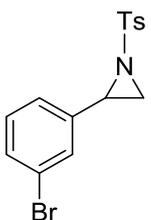


**102f**

### **(R)-2-(3-Fluorophenyl)-1-tosylaziridine (102f)**

Procedure **B**: 3-fluorostyren (**159f**) (70  $\mu$ L, 0.590 mmol) afforded 85 mg (99%) of aziridine **102f** as a colourless oil. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **102f**.

ee 58% (HPLC: Chiralpak ID-3; supercritical CO<sub>2</sub>-methanol 95:5;  $\lambda = 254$  nm; flow rate = 2.5 mL/min;  $t_R(1) = 4.55$  min (minor),  $t_R(2) = 5.00$  min (major)).



**102g**

### **2-(3-Bromophenyl)-1-tosylaziridine (102g)**<sup>151</sup>

Procedure **A**: imine **139g** (100 mg, 0.296 mmol) afforded 85 mg (82%) of aziridine **102g** as a colourless oil.

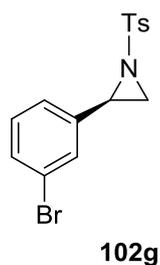
**IR  $\nu_{max}$ (neat):** 3061, 1597, 1452, 1322, 1217, 1154, 1092, 913, 814, 720 cm<sup>-1</sup>.

<sup>151</sup> Srinivas, B.; Kumar, V. P.; Sridhar, R.; Surendra, K.; Nageswar, Y. V. D.; Rao K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *261*, 1-5.

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 2H), 3.72 (dd,  $J = 7.0, 4.5$  Hz, 1H), 2.97 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 145.0, 137.6, 134.9, 131.6, 130.3, 130.0, 129.6, 128.1, 125.5, 122.8, 40.2, 36.3, 21.8.

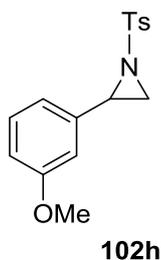
**MS (APCI)**  $m/z$  352.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



### **(R)-2-(3-Bromophenyl)-1-tosylaziridine (102g)**

Procedure **B**: 3-bromostyren (**159g**) (77  $\mu\text{L}$ , 0.590 mmol) afforded 94 mg (90%) of aziridine **102g** as a colourless oil. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **102g**.

ee 57% (HPLC: Chiralpak ID-3; supercritical  $\text{CO}_2$ -methanol 95:5;  $\lambda = 220$  nm; flow rate = 2.5 mL/min;  $t_{\text{R}}(1) = 8.33$  min (minor),  $t_{\text{R}}(2) = 8.77$  min (major)).



### **2-(3-Methoxyphenyl)-1-tosylaziridine (102h)**<sup>152</sup>

Procedure **A**: imine **139h** (100 mg, 0.346 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2/2.5\%$   $\text{Et}_3\text{N}$ ) 90 mg (86%) of aziridine **102h** as a yellow oil.

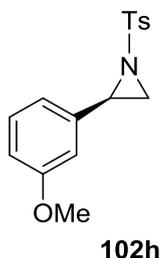
**IR**  $\nu_{\text{max}}(\text{neat})$ : 2999, 2963, 1597, 1494, 1458, 1321, 1157, 1092, 928, 785  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.20 (ps t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.73-6.72 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (dd,  $J = 7.5, 4.5$  Hz, 1H), 2.97 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H).

<sup>152</sup> Huang, C.-Y. D.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9541-9544.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 159.9, 144.8, 136.8, 135.2, 129.9, 129.8, 128.1, 119.1, 114.1, 112.0, 55.4, 41.2, 36.0, 21.8.

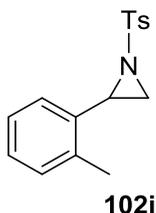
MS (APCI)  $m/z$  304.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



### (*R*)-2-(3-Methoxyphenyl)-1-tosylaziridine (**102h**)

Procedure **B**: 3-methoxystyren (**159h**) (82  $\mu\text{L}$ , 0.590 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2/2.5\%$   $\text{Et}_3\text{N}$ ) 81 mg (91%) of aziridine **102h** as a colourless oil. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **102h**.

ee 56% (HPLC: Chiralpak ID-3; supercritical  $\text{CO}_2$ -methanol 95:5;  $\lambda = 220$  nm; flow rate = 2.5 mL/min;  $t_{\text{R}}(1) = 8.86$  min (minor),  $t_{\text{R}}(2) = 11.50$  min (major)).



### 2-(*o*-Tolyl)-1-tosylaziridine (**102i**)<sup>152</sup>

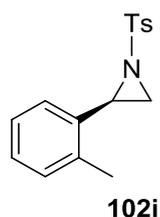
Procedure **A**: imine **139i** (105 mg, 0.384 mmol) afforded 94 mg (85%) of aziridine **102i** as a colourless oil.

IR  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 2972, 2921, 1596, 1450, 1321, 1160, 1092, 912, 723  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.20-7.10 (m, 4H), 3.86 (dd,  $J = 7.2, 4.4$  Hz, 1H), 2.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

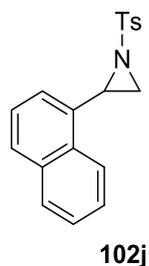
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 144.8, 136.9, 135.1, 133.4, 130.07, 129.9, 128.2, 128.2, 126.2, 126.0, 39.6, 35.2, 21.8, 19.2.

MS (APCI)  $m/z$  288.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(R)-2-(*o*-Tolyl)-1-tosylaziridine (102i)**

Procedure **B**: 1-methylstyren (**159i**) (76  $\mu$ L, 0.590 mmol) afforded 79 mg (93%) of aziridine **102i** as a colourless oil. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **102i**.

ee 57% (HPLC: Chiralpak ID-3; supercritical CO<sub>2</sub>-methanol 95:5;  $\lambda$  = 220 nm; flow rate = 2.5 mL/min;  $t_R(1)$  = 6.05 min (minor),  $t_R(2)$  = 6.30 min (major)).

**2-(Naphthalen-1-yl)-1-tosylaziridine (102j)**<sup>153</sup>

Procedure **A**: imine **139j** (100 mg, 0.323 mmol) afforded 94 mg (90%) of aziridine **102j** as a white solid.

**m.p.** 68-69 °C.

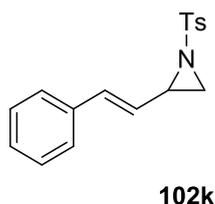
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3059, 3003, 1597, 1322, 1160, 1094, 905, 726 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 8.16 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 4H), 3.34 (dd,  $J$  = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 3.16 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.45-2.44 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 144.9, 135.1, 133.4, 131.7, 131.1, 130.0, 128.84, 128.81, 128.3, 126.8, 126.2, 125.5, 124.4, 123.1, 39.7, 35.3, 21.8.

**MS (APCI)**  $m/z$  324.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>153</sup> Sun, H.; Huang, B.; Lin, R.; Yang, C.; Xia, W. *Beilstein J. Org. Chem.* 2015, *11*, 524-529.



**(E)-2-Styryl-1-tosylaziridine (102k)**<sup>95</sup>

Procedure A: imine **139k** (100 mg, 0.350 mmol) afforded after recrystallization (pentane/AcOEt) 84 mg (80%) of aziridine **102k** as a white solid.

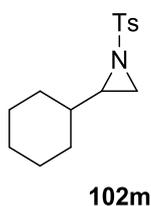
**m.p.** 222-223 °C.

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3229, 3202, 2920, 1597, 1471, 1330, 1164, 1088, 916, 813, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 7H), 6.73 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.84 (dd,  $J = 16.0, 7.6$  Hz, 1H), 3.46 (ps td,  $J = 7.6, 4.4$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 144.8, 135.9, 135.3, 129.9, 128.8, 128.4, 128.0, 126.6, 124.2, 41.4, 34.8, 21.8.

**MS (APCI)**  $m/z$  300.1 [M+H]<sup>+</sup>.



**2-Cyclohexyl-1-tosylaziridine (102m)**<sup>97</sup>

Procedure A: imine **139m** (200 mg, 0.377 mmol) afforded 65 mg (62%) of aziridine **102m** as a white solid.

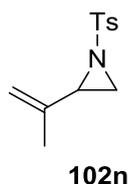
**m.p.** 96-97 °C [litt. 94-95 °C].<sup>150</sup>

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 2923, 2852, 1597, 1445, 1313, 1154, 1093, 954, 888,  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 2.60 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.49-1.52 (m, 1H), 1.21-0.88 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 144.5, 135.3, 129.7, 128.2, 45.3, 39.5, 32.8, 30.3, 29.8, 26.2, 25.7, 25.5, 21.8.

**MS (APCI)**  $m/z$  280.1 [M+H]<sup>+</sup>.



**2-(Prop-1-en-2-yl)-1-tosylaziridine (102n)** was prepared according to literature procedure and all analytical data are in accordance with the published values.<sup>107</sup> The following synthesis has not been optimized.

### c) Syntheses of *N*-tosylimines

*N*-tosylimines were prepared according to literature procedures,<sup>106,154</sup> and all analytical data are in accordance with the published values. The following syntheses have not been optimized.

#### General procedure C for the microwave-assisted synthesis of *N*-tosylimines **139**<sup>106</sup>

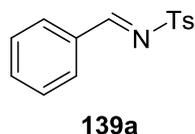
A microwave-tube was charged with 4-methylbenzenesulfonamide (171.2 mg, 1 mmol, 1 eq), dimethylacetal (1.2 eq), and a magnetic stirrer. A leaky septum filled with 4Å M. S. was placed 3 cm above the top of the tube and the reaction mixture was heated at 180 °C for 20 minutes. The crude imine was then recrystallized (pentane/AcOEt) and a filtration afforded the pure *N*-sulfonylimine **139**.

#### General procedure D for the synthesis of *N*-tosylimines **139** from aldehydes<sup>154</sup>

A mixture of aldehyde (5.0 mmol, 1 eq), 4-methylbenzenesulfonamide (856 mg, 5.0 mmol, 1 eq), and sodium *p*-toluenesulfinate (903 mg, 5.5 mmol, 1.1 eq) in formic acid (7.5 mL) and H<sub>2</sub>O (7.5 mL) was stirred for 12 hours at room temperature. The resulting white precipitate was filtered off, washed with H<sub>2</sub>O (2 × 5 mL), then pentane (5 mL), and dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (35 mL) was added and the solution was well stirred for 2 hours at room temperature. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL), and the

<sup>154</sup> Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, F. *Synthesis* **2000**, 75-77.

combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent removed under vacuum to yield the corresponding *N*-sulfonylimine **139**.



**(*E*)-*N*-Benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide (139a)**<sup>155</sup>

Procedure C: 4-methylbenzenesulfonamide (171.2 mg, 1 mmol) and benzaldehyde dimethylacetal (183 mg, 1.2 mmol) afforded 239 mg (92%) of imine **139a** as a white solid.

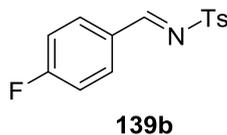
**m.p.** 115-116 °C [litt. 113-114 °C].

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3071, 3003, 1595, 1573, 1316, 1154 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.03 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (ps t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (ps t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 170.5, 144.9, 135.6, 135.3, 132.8, 131.7, 130.2, 129.5, 128.5, 22.0.

**MS (ESI)** *m/z* 260.1 [M+H]<sup>+</sup>, 282.0 [M+Na]<sup>+</sup>.



**(*E*)-*N*-(4-Fluorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (139b)**<sup>156</sup>

Procedure C: 4-methylbenzenesulfonamide (171.2 mg, 1 mmol) and 4-fluorobenzaldehyde dimethylacetal (204 mg, 1.2 mmol) afforded 260 mg (93%) of imine **139b** as a white solid.

**m.p.** 114-112 °C [litt. 111 °C].

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3116, 3090, 1605, 1581, 1318, 1149 cm<sup>-1</sup>.

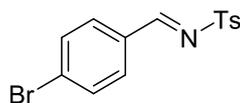
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.00 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 168.8, 167.3 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 257 Hz), 145.0, 135.5, 134.1 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 10 Hz), 130.2, 129.2 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 3 Hz), 128.5, 117.4 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 22 Hz), 22.0.

<sup>155</sup> Li, Z.; Ren, X.; Wei, P.; Wan, H.; Shi, Y.; Ouyang, P. *Green Chem.* **2006**, *8*, 433-436.

<sup>156</sup> Barbarotto, M.; Geist, J.; Choppin, S.; Colobort, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2780-2787.

**MS (ESI)**  $m/z$  278.1  $[M+H]^+$ , 300.0  $[M+Na]^+$ .



**139c**

**(E)-N-(4-bromobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (139c)**<sup>156</sup>

Procedure C: 4-methylbenzenesulfonamide (171.2 mg, 1 mmol) and 4-bromobenzaldehyde dimethylacetal (277 mg, 1.2 mmol) afforded 322 mg (98%) of imine **139c** as a white solid.

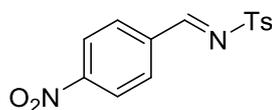
**m.p.** 195-196 °C [litt. 190 °C].

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3064, 3037, 1605, 1586, 1315, 1158  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 8.98 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 169.1, 145.1, 135.3, 133.0, 132.7, 131.6, 130.6, 130.2, 128.5, 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  338.0  $[M+H]^+$ , 359.9  $[M+Na]^+$  (<sup>79</sup>Br).



**139d**

**(E)-4-Methyl-N-(4-nitrobenzylidene)benzenesulfonamide (139d)**<sup>156</sup>

Procedure D: 4-methylbenzenesulfonamide (856 mg, 5 mmol) and 4-nitrobenzaldehyde (756 mg, 5 mmol) afforded 533 mg (35%) of imine **139d** as a yellow solid.

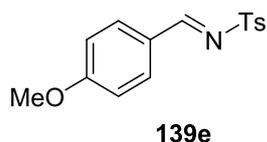
**m.p.** 206-207 °C [litt. 205 °C].

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3115, 1614, 1592, 1522, 1317, 1157  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.11 (s, 1H), 8.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 167.4, 151.3, 145.5, 137.6, 134.3, 130.2, 128.6, 124.4, 21.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  305.0  $[M+H]^+$ .

**(E)-N-(4-Methoxybenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (139e)**<sup>156</sup>

Procedure C: 4-methylbenzenesulfonamide (171.2 mg, 1 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde dimethylacetal (219 mg, 1.2 mmol) afforded 269 mg (93%) of imine **139e** as a white solid.

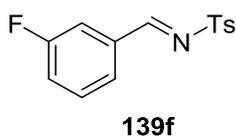
**m.p.** 127-128 °C [litt. 126 °C].

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3068, 2940, 1592, 1557, 1315, 1154  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 8.94 (s, 1H), 7.93-7.83 (m, 4H), 7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 169.5, 165.6, 144.6, 136.2, 134.1, 130.1, 128.3, 125.6, 115.0, 56.0, 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  290.1 [M+H]<sup>+</sup>, 312.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(E)-N-(3-Fluorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (139f)**<sup>157</sup>

Procedure C: 4-methylbenzenesulfonamide (171.2 mg, 1 mmol) and 3-fluorobenzaldehyde dimethylacetal (204 mg, 1.2 mmol) afforded 249 mg (90%) of imine **139f** as a white solid.

**m.p.** 100-102 °C [litt. 93-94 °C].

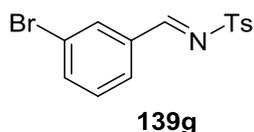
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3088, 1608, 1573, 1319, 1157  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.00 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.67 (ps t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.36 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 169.0 (d,  $J_{F-C} = 3$  Hz), 163.2 (d,  $J_{F-C} = 248$  Hz), 145.2, 135.2, 134.9 (d,  $J_{F-C} = 8$  Hz), 131.2 ( $J_{F-C} = 8$  Hz), 130.2, 128.5, 128.1 (d,  $J_{F-C} = 3$  Hz), 122.2 (d,  $J_{F-C} = 22$  Hz), 116.9 (d,  $J_{F-C} = 22$  Hz), 22.0 (s, 3H).

**MS (ESI)**  $m/z$  278.1 [M+H]<sup>+</sup>, 300.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>157</sup> Wang, C. J.; Roje, M.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6229-6237.

**(E)-N-(3-Bromobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (139g)**

Procedure C: 4-methylbenzenesulfonamide (171.2 mg, 1 mmol) and 3-bromobenzaldehyde dimethylacetal (277 mg, 1.2 mmol) afforded 315 mg (93%) of imine **139g** as a white solid.

**m.p.** 94-95 °C.

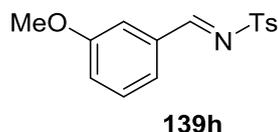
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3059, 1607, 1557, 1319, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.96 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 2.45 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 168.8, 145.3, 137.9, 135.1, 134.6, 133.6, 131.0, 130.5, 130.2, 128.6, 123.7, 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  338.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 359.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $^{79}\text{Br}$ ).

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrNO}_2\text{S}$ : 337.9845  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 337.9847.

**(E)-N-(3-Methoxybenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (139h)**<sup>158</sup>

Procedure C: 4-methylbenzenesulfonamide (171.2 mg, 1 mmol) and 3-methoxybenzaldehyde dimethylacetal (219 mg, 1.2 mmol) afforded 269 mg (93%) of imine **139h** as a white solid.

**m.p.** 73-74 °C [litt. 78-79 °C].

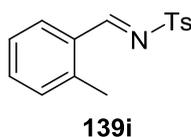
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3070, 3004, 1595, 1574, 1319, 1153  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.99 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.49-7.32 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 170.4, 160.4, 145.0, 135.4, 134.0, 130.4, 130.1, 128.4, 125.6, 122.5, 113.6, 55.8, 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  290.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 312.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

<sup>158</sup> García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 179-182.

**(E)-4-Methyl-N-(2-methylbenzylidene)benzenesulfonamide (139i)**

Procedure C: 4-methylbenzenesulfonamide (171.2 mg, 1 mmol) and 2-methylbenzaldehyde dimethylacetal (200 mg, 1.2 mmol) afforded 242 mg (89%) of imine **139i** as a white solid.

**m.p.** 95-97 °C.

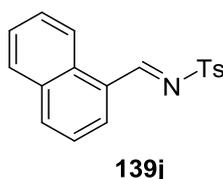
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3074, 3034, 1586, 1561, 1318, 1152  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 9.37 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.37 (ps t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.31 (ps t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 187.0, 144.8, 142.5, 135.7, 134.9, 131.9, 131.0, 130.7, 130.1, 128.3, 126.9, 22.0, 20.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  274.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ : 274.0896  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 274.0899.

**(E)-4-Methyl-N-(naphthalen-1-ylmethylene)benzenesulfonamide (139j)<sup>159</sup>**

Procedure C: 4-methylbenzenesulfonamide (171.2 mg, 1 mmol) and 1-naphthaldehyde dimethylacetal (243 mg, 1.2 mmol) afforded 257 mg (83%) of imine **139j** as a white solid.

**m.p.** 137-138 °C [litt. 133-136 °C].

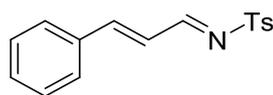
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3065, 3034, 1586, 1315, 1118  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 9.59 (s, 1H), 8.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 170.1, 144.8, 136.4, 135.7, 135.4, 134.0, 132.0, 130.1, 129.3, 129.2, 128.3, 127.8, 127.2, 125.4, 124.5, 21.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  310.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 332.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

<sup>159</sup> Jennings, W. B.; Geist, J.; Lovely, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3725-3728.

**139k****4-Methyl-N-((1E, 2E)-3-phenylallylidne)benzenesulfonamide (139k)**<sup>160</sup>

Procedure **C**: 4-methylbenzenesulfonamide (171.2 mg, 1 mmol) and cinnamaldehyde dimethylacetal (214 mg, 1.2 mmol) afforded 274 mg (96%) of **139k** imine as a white solid.

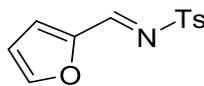
**m.p.** 115-117 °C [litt. 110°C].

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3046, 2923, 1578, 1508, 1312, 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 8.78 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 4H), 7.34 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.99 (dd,  $J = 15.8, 9.4$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 171.2, 154.1, 144.8, 135.8, 134.6, 132.0, 130.2, 129.6, 129.0, 128.3, 125.2, 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  286.1 [M+H]<sup>+</sup>, 308.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

**139l****(E)-N-(furan-2-ylmethylene)-4-methylbenzenesulfonamide (139l)**<sup>155</sup>

Procedure **D**: 4-methylbenzenesulfonamide (856 mg, 5 mmol) and 2-furaldehyde (480 mg, 5 mmol) afforded 748 mg (60%) of imine **139l** as a yellow solid.

**m.p.** 100-101 °C [litt. 99-100 °C].

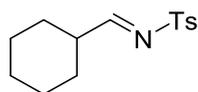
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3144, 3065, 1850, 1604, 1539, 1400, 1323, 1119  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 8.81 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.74 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 3H), 6.64 (dd,  $J = 3.5, 1.5$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 155.8, 149.8, 149.4, 144.7, 135.4, 129.9, 128.2, 124.6, 113.8, 21.8.

**MS (ESI)**  $m/z$  250.0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>160</sup> Jin; T.; Feng, G.; Yang, M.; Li, T. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1277-1283.



**139m**

**(E)-N-(cyclohexylmethylene)-4-methylbenzenesulfonamide (139m)**<sup>154</sup>

Procedure **D**: 4-methylbenzenesulfonamide (856 mg, 5 mmol) and cyclohexanecarboxaldehyde (561 mg, 5 mmol) afforded 955 mg (72%) of imine **139m** as a white solid.

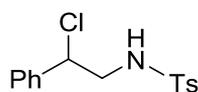
**m.p.** 103-104 °C [litt. 106 °C].

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3258, 2929, 2856, 1627, 1597, 1446, 1313, 1162, 813  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 8.48 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.44-2.43 (m, 4H), 1.87-1.83 (m, 2 H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 5 H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 181.0, 144.7, 135.0, 129.9, 128.2, 43.7, 28.5, 25.8, 25.2, 21.7.

**MS (ESI)**  $m/z$  266.1 [M+H]<sup>+</sup>.



**143**

**N-(2-Chloro-2-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (143)**<sup>105</sup>

Byproduct of the [3+2] cycloaddition reaction. For analysis, a small pure sample of **143** can be isolated by flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 20:80).

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3279, 2922, 1494, 1329, 1158, 1093, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 7.65 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.29-7.18 (m, 7H), 4.79 (dd,  $J$  = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 4.73 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 144.0, 137.9, 137.1, 130.0, 129.6, 129.1, 127.3, 127.2, 61.8, 50.5, 21.7.

**MS (APCI)**  $m/z$  310.0 [M+H]<sup>+</sup>, 274.0 [M-Cl]<sup>+</sup>.

## II.2 Syntheses of $\gamma$ -lactams

### a) Cycloadditions of diphenylketene

#### General procedure E for the synthesis of $\gamma$ -lactams, according to the [3+2] cycloaddition

Diphenylketene (**12**) (2 eq) in anhydrous THF/Et<sub>2</sub>O (1/1, 0.4 [M]) was slowly added via syringe over 1 hour under argon, to a stirred solution of *N*-tosylaziridine **102** (1 eq) and lithium iodide (0.8 eq) in dry THF/Et<sub>2</sub>O (1/1, 0.2 [M]). After being stirred for 2 hours at room temperature, the solution was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and the aqueous phase extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 5:95 to 30:70) gave the pure  $\gamma$ -lactam.

#### General procedure F for the synthesis of $\gamma$ -lactams, according to the [[2+1]+2] cycloaddition with imines

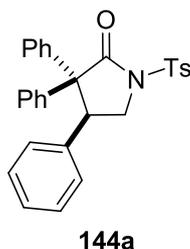
Methylolithium in Et<sub>2</sub>O (1.6 [M], 2 eq) was added dropwise over 30 minutes to a -78 °C THF/Et<sub>2</sub>O solution (1/1, 0.2 [M]) of *N*-tosylimine **139** (1 eq) and diiodomethane (2 eq) under argon. The solution was allowed to stir for 1 hour at -78 °C and 30 minutes at room temperature. Diphenylketene (**12**) (2 eq) in dry Et<sub>2</sub>O/THF (1/1, 0.4 [M]) was then added dropwise via syringe over 1 hour. After additional stirring for 2 hours, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and the aqueous phase extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 5:95 to 30:70) to afford the pure  $\gamma$ -lactam.

#### General procedure G for the synthesis of $\gamma$ -lactams, according to the [[2+1]+2] cycloaddition with olefines

A solution of [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>] (8.47 mg, 0.023 mmol, 10.6 mol%) and diimine **216a** (10.10 mg, 0.024 mmol, 11 mol%) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) was stirred under argon from 1 hour at room temperature. The olefine **159** (0.430 mmol, 2 eq) was then added and the flask was cooled to -78 °C. Solid PhI=NTs **225** (80 mg, 0.215 mmol, 1 eq) was added against a positive argon flow. The solution was allowed to warm to room temperature overnight. The solvent was removed (with a schlenk line), and dry THF/Et<sub>2</sub>O (0.75 mL/0.75mL) was added, followed by lithium iodide (28.7 mg, 0.215 mmol, 1 eq). A THF/Et<sub>2</sub>O solution (1/1, 0.5 mL/0.5 mL) of

diphenylketene (**12**) (125 mg, 0.644 mmol, 3 eq) was added dropwise via syringe over 1 hour. After additional 2 hours stirring at room temperature, the solution was quenched with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and the aqueous phase was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 5:95 to 30:70) gave the pure  $\gamma$ -lactam.

[3+2] cycloaddition of diphenylketene (**12**) with enantiopure aziridine (-)-**102a** gave  $\gamma$ -lactam (-)-**144a**; the absolute configuration was assigned by X-ray analysis, and chiral HPLC retention times were compared to **144a** isolated from the [[2+1]+2] cycloaddition with olefins. The absolute configurations of other  $\gamma$ -lactams **144b,c,e-i** isolated from the [[2+1]+2] cycloaddition from olefins were assigned by extrapolation of (-)-**144a**. Enantiomeric excess (ee) of  $\gamma$ -lactams **144a-c,e-i** isolated from the [[2+1]+2] cycloaddition from olefins were determined by HPLC.



### 3,3,4-Triphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**144a**)

Procedure **E**: aziridine **102a** (60 mg, 0.219 mmol) and diphenylketene (**12**) (85 mg, 0.439 mmol) afforded 85 mg (83%) of  $\gamma$ -lactam **144a** as a white foam.

Procedure **F**: imine **139a** (60 mg, 0.232 mmol) and diphenylketene (**12**) (90 mg, 0.463 mmol) afforded 95 mg (88%) of  $\gamma$ -lactam **144a** as a white foam.

Procedure **F** for gram-scale production: imine **139a** (1.0 g, 3.9 mmol) and diphenylketene (**12**) (1.5 g, 7.8 mmol) afforded 1.5 g (83%) of  $\gamma$ -lactam **144a** as a white foam.

**m.p.** 172-173 °C.

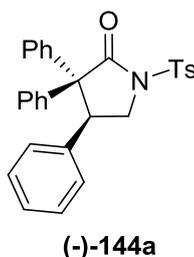
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3058, 2922, 1738, 1596, 1496, 1367, 1172 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7.92 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 3H), 6.91 (ps t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 6.75 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 6.46 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 4.44 (ps t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J$  = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J$  = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 173.8, 145.5, 139.4, 138.8, 137.1, 134.7, 129.8, 129.5, 129.2, 128.9, 128.6, 128.5, 128.52, 128.46, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 127.0, 64.3, 49.5, 47.0, 21.9.

MS (ESI)  $m/z$  490.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$ : 468.1628  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 468.1630.



### (S)-3,3,4-Triphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (-)-144a

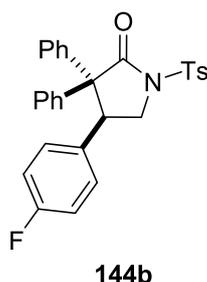
Procedure **E**: aziridine (-)-**102a** (60 mg, 0.219 mmol) and diphenylketene (**12**) (85 mg, 0.439 mmol) afforded 86 mg (84%) of  $\gamma$ -lactam (-)-**144a** as a white foam. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **144a**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  -93.8 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

ee 97% (HPLC: Chiralpak IB-3; supercritical  $\text{CO}_2$ -methanol 80:20;  $\lambda$  = 220 nm; flow rate = 1.7 mL/min;  $t_{\text{R}}(1)$  = 7.30 min (major),  $t_{\text{R}}(2)$  = 7.91 min (minor)).

Procedure **G**: styren (**159a**) (49  $\mu\text{L}$ , 0.429 mmol) and diphenylketene (**12**) (125 mg, 0.644 mmol) afforded 91 mg (91%) of  $\gamma$ -lactam **144a** as a white foam. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **144a**.

ee 55% (HPLC: Chiralpak IB-3; supercritical  $\text{CO}_2$ -methanol 80:20;  $\lambda$  = 220 nm; flow rate = 1.7 mL/min;  $t_{\text{R}}(1)$  = 7.26 min (major),  $t_{\text{R}}(2)$  = 7.91 min (minor)).



#### 4-(4-Fluorophenyl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**144b**)

Procedure **E**: aziridine **102b** (60 mg, 0.206 mmol) and diphenylketene (**12**) (80 mg, 0.412 mmol) afforded 97 mg (97%) of  $\gamma$ -lactam **144b** as a white foam.

Procedure **F**: imine **139b** (60 mg, 0.216 mmol) and diphenylketene (**12**) (84 mg, 0.432 mmol) afforded 85 mg (81%) of  $\gamma$ -lactam **144b** as a white foam.

**m.p.** 82-83 °C.

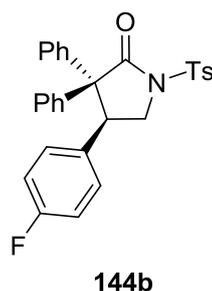
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3060, 2891, 1733, 1597, 1508, 1444, 1356, 1116, 969  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.37- 7.31 (m, 4H), 7.26-7.25 (m, 4H), 7.06 (ps t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.93 (ps t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.77-6.68 (m, 3H), 6.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.43 (ps t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J = 10.0, 6.8$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 10.0, 6.8$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 173.6, 162.1 ( $J_{\text{F-C}} = 245.9$  Hz), 145.6, 139.0, 138.6, 134.5, 132.8 (d,  $J_{\text{F-C}} = 3.0$  Hz), 130.4 (d,  $J_{\text{F-C}} = 8.0$  Hz), 129.8, 129.4, 128.6, 128.48, 128.44, 127.9, 127.8, 127.2, 115.2 (d,  $J_{\text{F-C}} = 21.1$  Hz), 64.2, 49.5, 46.2, 21.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  485.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 507.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

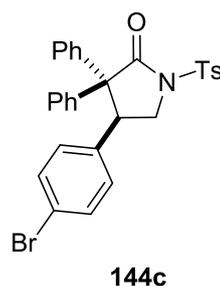
**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FNO}_3\text{S}$ : 486.1534  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 486.1535.



**(S)-4-(4-Fluorophenyl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (144b)**

Procedure G: 4-fluorostyren (**159b**) (51  $\mu$ L, 0.429 mmol) and diphenylketene (**12**) (125 mg, 0.644 mmol) afforded 99 mg (95%) of  $\gamma$ -lactam **144b** as a white foam. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **144b**.

ee 52% (HPLC: Chiralpak IC-3; supercritical CO<sub>2</sub>-methanol 80:20;  $\lambda$  = 220 nm; flow rate = 1.7 mL/min;  $t_R(1)$  = 10.99 min (minor),  $t_R(2)$  = 13.72 min (major)).



**4-(4-Bromophenyl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (144c)**

Procedure E: aziridine **102c** (55 mg, 0.156 mmol) and diphenylketene (**12**) (61 mg, 0.312 mmol) afforded 84 mg (98%) of  $\gamma$ -lactam **144c** as a white foam.

Procedure F: imine **139c** (78 mg, 0.232 mmol) and diphenylketene (**12**) (90 mg, 0.463 mmol) afforded 110 mg (87%) of  $\gamma$ -lactam **144c** as a white foam.

**m.p.** 191-192 °C.

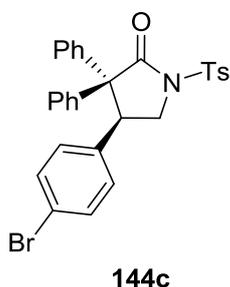
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3067, 2892, 1728, 1597, 1494, 1366, 1160, 1087, 707  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.91 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.17 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (ps t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (ps t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.60 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.47 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 4.40 (ps t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J$  = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J$  = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 173.5, 145.6, 139.0, 138.5, 136.2, 134.5, 131.4, 130.5, 129.8, 129.4, 128.6, 128.43, 128.42, 127.9, 127.3, 121.7, 64.0, 49.4, 46.5, 21.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  545.7[M+H]<sup>+</sup>, 567.7 [M+Na]<sup>+</sup>.

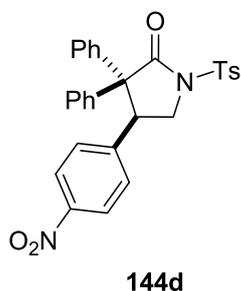
**HRMS (ESI)** calcd for C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>3</sub>S: 546.0733 [M+H]<sup>+</sup>. Found: 546.0732.



**(S)-4-(4-Bromophenyl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (144c)**

Procedure **G**: 4-bromostyren (**159c**) (56  $\mu$ L, 0.429 mmol, 2 eq) and diphenylketene (**12**) (125 mg, 0.644 mmol) afforded 102 mg (87%) of  $\gamma$ -lactam **144c** as a white foam. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **144c**.

ee 55% (HPLC: Chiralpak IB-3; supercritical CO<sub>2</sub>-methanol 88:12;  $\lambda$  = 220 nm; flow rate = 3.0 mL/min;  $t_R(1)$  = 9.52 min (major),  $t_R(2)$  = 11.54 min (minor)).



**4-(4-Nitrophenyl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (144d)**

Procedure **E**: aziridine **102d** (52.6 mg, 0.165 mmol) and diphenylketene (**12**) (64.2 mg, 0.330 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N) 80 mg (94%) of  $\gamma$ -lactam **144d** as a white foam.

Procedure **F**: imine **139d** (70.5 mg, 0.232 mmol) and diphenylketene (**12**) (90 mg, 0.463 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N) 56 mg (47%) of  $\gamma$ -lactam **144d** as a white foam.

**m.p.** 83-84 °C.

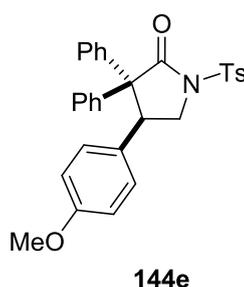
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3065, 1730, 1597, 1492, 1445, 1340, 1169 cm<sup>-1</sup>.

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.89 (dd,  $J = 8.5, 5.5$  Hz, 3H), 7.36-7.26 (m, 9H), 7.05 (ps t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.95-6.93 (m, 3H), 6.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.53 (ps t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 10.0, 6.0$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 10.0, 6.0$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 172.9, 147.2, 145.8, 145.2, 138.4, 138.3, 134.3, 129.9, 129.7, 129.2, 128.8, 128.4, 128.2, 128.1, 127.5, 123.4, 64.1, 49.1, 46.7, 21.8.

**MS (ESI)**  $m/z$  511.1  $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : 513.1479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 513.1480.



#### 4-(4-Methoxyphenyl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**144e**)

Procedure **F**: imine **139e** (67 mg, 0.232 mmol) and diphenylketene (**12**) (90 mg, 0.463 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2/2.5\%$   $\text{Et}_3\text{N}$ ) 86 mg (75%) of  $\gamma$ -lactam **144e** as a white foam.

Procedure **G**: 4-methoxystyren (**159e**) (57  $\mu\text{L}$ , 0.429 mmol) and diphenylketene (**12**) (125 mg, 0.644 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2/2.5\%$   $\text{Et}_3\text{N}$ ) 46 mg (43%) of  $\gamma$ -lactam **144e** as a white foam.

**m.p.** 177-178  $^\circ\text{C}$ .

**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 3053, 2902, 1733, 1514, 1496, 1356, 1250, 1168  $\text{cm}^{-1}$ .

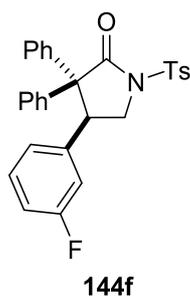
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 3H), 7.06 (ps t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.93 (ps t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.65-6.58 (m, 4H), 6.44 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.41 (ps t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 9.8, 7.2$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 9.8, 7.2$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 174.0, 159.0, 145.5, 139.5, 138.8, 134.7, 130.1, 129.8, 129.5, 128.7, 128.5, 128.4, 127.7, 127.1, 113.6, 64.2, 55.3, 49.6, 46.3, 21.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  498.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$ : 498.1734  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 498.1732.

ee 0% (HPLC: Chiralpak IA-3; supercritical  $\text{CO}_2$ -methanol 85:25;  $\lambda = 220$  nm; flow rate = 3.0 mL/min;  $t_{\text{R}}(1) = 4.49$  min (major),  $t_{\text{R}}(2) = 5.57$  min (minor)).



#### 4-(3-Fluorophenyl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**144f**)

Procedure E: aziridine **102f** (79 mg, 0.271 mmol) and diphenylketene (**12**) (105 mg, 0.542 mmol) afforded 118 mg (90%) of  $\gamma$ -lactam **144f** as a white foam.

Procedure F: imine **139f** (65 mg, 0.234 mmol) and diphenylketene (**12**) (91 mg, 0.469 mmol) afforded 81 mg (71%) of  $\gamma$ -lactam **144f** as a white foam.

**m.p.** 176-177 °C.

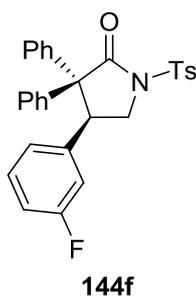
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3059, 1733, 1591, 1492, 1366, 1164, 1126, 981  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.28-7.26 (m, 3H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.93(ps t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.81 (ps td,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.34 (ps dt,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1H), 4.43 (ps t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 10.0, 6.4$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 10.0, 6.4$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 173.5, 162.5 (d,  $J_{\text{F-C}} = 245$  Hz), 145.7, 139.7 (d,  $J_{\text{F-C}} = 7.5$  Hz), 139.0, 138.5, 134.5, 129.9, 129.8, 129.3, 128.6, 128.4 (d,  $J_{\text{F-C}} = 2.5$  Hz), 127.9, 127.8, 127.3, 124.6 (d,  $J_{\text{F-C}} = 2.5$  Hz), 115.8 (d,  $J_{\text{F-C}} = 22.5$  Hz), 114.6 (d,  $J_{\text{F-C}} = 22.5$  Hz), 64.2, 49.3, 46.6, 21.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  508.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

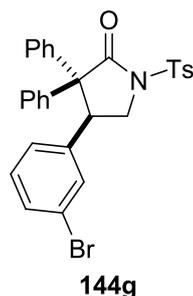
**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FNO}_3\text{S}$ : 486.1534  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 486.1535.



**(S)-4-(3-Fluorophenyl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (144f)**

Procedure G: 3-fluorostyren (**159f**) (51  $\mu$ L, 0.429 mmol) and diphenylketene (**12**) (125 mg, 0.644 mmol) afforded 92 mg (88%) of  $\gamma$ -lactam **144f** as a white foam. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **144f**.

ee 56% (HPLC: Chiralpak IB-3; supercritical CO<sub>2</sub>-methanol 90:10;  $\lambda$  = 220 nm; flow rate = 2.0 mL/min;  $t_R(1)$  = 10.52 min (major),  $t_R(2)$  = 11.06 min (minor)).



**4-(3-Bromophenyl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (144g)**

Procedure E: aziridine **102g** (77 mg, 0.219 mmol) and diphenylketene (**12**) (85 mg, 0.438 mmol) afforded 108 mg (90%) of  $\gamma$ -lactam **144g** as a white foam.

Procedure F: imine **139g** (78 mg, 0.232 mmol) and diphenylketene (**12**) (90 mg, 0.463 mmol) afforded 105 mg (83%) of  $\gamma$ -lactam **144g** as a white foam.

**m.p.** 120-121 °C.

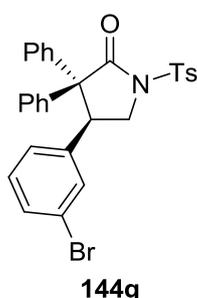
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3060, 1734, 1595, 1476, 1360, 1166, 1121, 971, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.93 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 4H), 7.08 (ps t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.76-6.73 (m, 2H), 6.44 (dd,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 4.40 (ps t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J$  = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J$  = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 173.4, 145.6, 139.4, 138.9, 138.5, 134.5, 132.1, 130.8, 129.9, 129.8, 129.3, 128.6, 128.44, 128.43, 128.0, 127.8, 127.5, 127.4, 122.3, 64.1, 49.3, 46.5, 21.9.

MS (ESI)  $m/z$  567.7  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

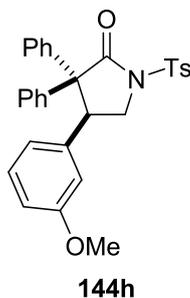
HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{BrNO}_3\text{S}$ : 546.0733  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 546.0735.



#### 4-(3-Bromophenyl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**144g**)

Procedure **G**: 3-bromostyren (**159g**) (56  $\mu\text{L}$ , 0.429 mmol) and diphenylketene (**12**) (125 mg, 0.644 mmol) afforded 110 mg (94%) of  $\gamma$ -lactam **144g** as a white foam. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **144g**.

ee 50% (HPLC: Chiralpak IB-3; supercritical  $\text{CO}_2$ -methanol 88:12;  $\lambda = 220$  nm; flow rate = 3.0 mL/min;  $t_{\text{R}}(1) = 9.45$  min (major),  $t_{\text{R}}(2) = 10.72$  min (minor)).



#### 4-(3-Methoxyphenyl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**144h**)

Procedure **E**: aziridine **102h** (65 mg, 0.214 mmol) and diphenylketene (**12**) (83 mg, 0.429 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2/2.5\%$   $\text{Et}_3\text{N}$ ), 82 mg (77%) of  $\gamma$ -lactam **144h** as a white foam.

Procedure **F**: imine **139h** (60.9 mg, 0.210 mmol) and diphenylketene (**12**) (113 mg, 0.421 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2/2.5\%$   $\text{Et}_3\text{N}$ ) 91 mg (87%) of  $\gamma$ -lactam **144h** as a white foam.

m.p. 176-177  $^\circ\text{C}$ .

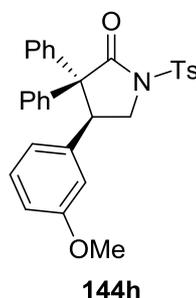
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 2980, 1739, 1600, 1492, 1372, 1175  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 3H), 6.67 (dd,  $J = 8.0$ , 2.0 Hz, 1H), 6.53-6.50 (m, 2H), 6.44 (ps d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.18-6.17 (m, 1H), 4.41 (ps t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J = 9.9$ , 6.9 Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J = 9.9$ , 6.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 173.8, 159.3, 145.5, 139.4, 138.7, 138.5, 134.7, 129.8, 129.5, 129.3, 128.6, 128.51, 128.46, 127.8, 127.7, 127.1, 121.2, 114.5, 113.5, 64.1, 55.1, 49.5, 47.1, 21.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  498.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 520.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

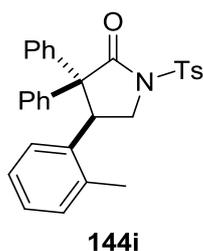
**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$ : 498.1734  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 498.1733.



**(S)-4-(3-Methoxyphenyl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (144h)**

Procedure **G**: 3-methoxystyren (**159h**) (60  $\mu\text{L}$ , 0.429 mmol) and diphenylketene (**12**) (125 mg, 0.644 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2/2.5\%$   $\text{Et}_3\text{N}$ ) 47 mg (44%) of  $\gamma$ -lactam **144h** as a white foam. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **144h**.

ee 55% (HPLC: Chiralpak IB-3; supercritical  $\text{CO}_2$ -methanol 90:10;  $\lambda = 220$  nm; flow rate = 3.0 mL/min;  $t_{\text{R}}(1) = 8.74$  min (major),  $t_{\text{R}}(2) = 11.37$  min (minor)).

**3,3-Diphenyl-4-(*o*-tolyl)-1-tosylpyrrolidin-2-one (144i)**

Procedure **E**: aziridine **102i** (92 mg, 0.320 mmol) and diphenylketene (**12**) (124 mg, 0.640 mmol) afforded 125 mg (81%) of  $\gamma$ -lactam **144i** as a white foam.

Procedure **F**: imine **139i** (63.3 mg, 0.232 mmol) and diphenylketene (**12**) (90 mg, 0.463 mmol) afforded 90 mg (81%) of  $\gamma$ -lactam **144i** as a white foam.

**m.p.** 188-190 °C.

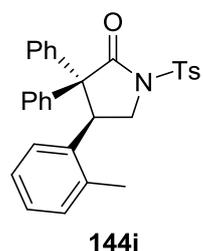
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3059, 2895, 1733, 1594, 1491, 1366, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  (ppm) 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 6H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 4H), 6.67 (ps d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.55 (dd,  $J = 3.2, 1.2$  Hz, 1H), 4.09-4.07 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  (ppm) 173.9, 145.3, 138.8, 138.7, 137.8, 136.3, 134.4, 130.6, 129.8, 129.6, 129.0, 128.3, 127.9, 127.7, 127.4, 127.1, 126.8, 126.7, 126.5, 64.2, 50.9, 42.6, 21.9, 20.2.

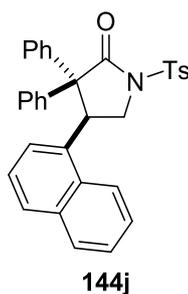
**MS (ESI)**  $m/z$  482.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 503.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}$ : 482.1784  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 482.1786.

**(*S*)-3,3-Diphenyl-4-(*o*-tolyl)-1-tosylpyrrolidin-2-one (144i)**

Procedure **G**: 2-methylstyren (**159i**) (55  $\mu\text{L}$ , 0.429 mmol) and diphenylketene (**12**) (125 mg, 0.644 mmol) afforded 99 mg (96%) of  $\gamma$ -lactam **144i** as a white foam. Analytical and spectroscopic data are identical to racemic **144i**.

ee 26% (HPLC: Chiralpak IB-3; supercritical  $\text{CO}_2$ -methanol 90:10;  $\lambda = 220$  nm; flow rate = 2.0 mL/min;  $t_{\text{R}}(1) = 11.24$  min (major),  $t_{\text{R}}(2) = 11.74$  min (minor)).



#### 4-(Naphthalen-1-yl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**144j**)

Procedure **E**: aziridine **102j** (86.6 mg, 0.268 mmol) and diphenylketene (**12**) (114 mg, 0.589 mmol) afforded 115 mg (83%) of  $\gamma$ -lactam **144j** as a white foam.

Procedure **F**: imine **139j** (71.1 mg, 0.230 mmol) and diphenylketene (**12**) (89 mg, 0.460 mmol) afforded 98 mg (82%) of  $\gamma$ -lactam **144j** as a white foam.

**m.p.** 196-197 °C.

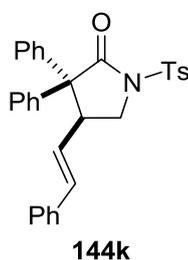
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3060, 2990, 2958, 1739, 1594, 1448, 1359, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.73 (ps d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 5H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.07 (ps t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.80-6.73 (m, 4H), 5.19 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 10.4, 6.0$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 10.4, 1.6$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 173.9, 145.2, 139.5, 138.8, 134.9, 134.4, 133.8, 131.5, 129.6, 129.5, 129.1, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 127.1, 126.5, 126.2, 125.6, 125.4, 125.1, 122.6, 63.7, 51.3, 42.0, 21.8.

**MS (ESI)**  $m/z$  518.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 540.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}$ : 518.1784  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 518.1784.



#### 3,3-Diphenyl-4-styryl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**144k**)

Procedure **E**: aziridine **102k** (60 mg, 0.200 mmol) and diphenylketene (**12**) (78 mg, 0.401 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2/2.5\%$   $\text{Et}_3\text{N}$ ) 80 mg (81%) of  $\gamma$ -lactam **144k** as a white foam.

Procedure **F**: imine **139k** (80 mg, 0.280 mmol) and diphenylketene (**12**) (109 mg, 0.561 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N) 122 mg (88%) of  $\gamma$ -lactam **144k** as a white foam.

**m.p.** 83-84 °C.

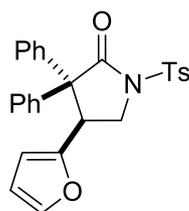
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3058, 3025, 1734, 1596, 1445, 1362, 1169, 1087 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 8.01 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 7H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.10 (ps t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.64-6.59 (m, 3H), 5.64 (dd,  $J$  = 16.0, 8.8 Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J$  = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J$  = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.56 (ps t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 174.1, 145.6, 139.8, 139.9, 136.5, 135.0, 134.1, 129.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.22, 128.15, 127.7, 127.6, 126.4, 125.2, 62.3, 48.6, 44.6, 21.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  493.9 [M+H]<sup>+</sup>, 515.9 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI)** calcd for C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>S: 494.1784 [M+H]<sup>+</sup>. Found: 494.1786.



**144l**

#### 4-(Furan-2-yl)-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**144l**)

Procedure **F**: imine **139l** (57.1 mg, 0.229 mmol) and diphenylketene (**12**) (90 mg, 0.463 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N) 16 mg (15%) of  $\gamma$ -lactam **144l** as a slightly yellow oil.

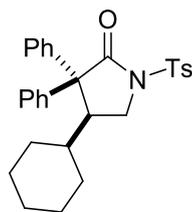
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3060, 2917, 1739, 1597, 1495, 1445, 1353, 1153, 1121, 976, 738 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 8.10 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.48 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.26 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.05 (ps t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.51 (dd,  $J$  = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 6.24 (dd,  $J$  = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 5.83 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 4.71 (pst,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (dd,  $J$  = 9.6, 7.6 Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J$  = 9.6, 8.4 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 173.3, 150.0, 145.6, 141.9, 139.4, 139.0, 134.9, 129.9, 128.9, 128.6, 128.4, 128.3, 127.8, 127.2, 110.4, 108.9, 63.4, 47.1, 40.9, 21.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  457.9 [M+H]<sup>+</sup>, 479.9 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI)** calcd for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>S: 458.1421 [M+H]<sup>+</sup>. Found: 458.1421.

**144m****4-Cyclohexyl-3,3-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (144m)**

Procedure **E**: aziridine **102m** (65 mg, 0.233 mmol) and diphenylketene (**12**) (181 mg, 0.931 mmol) afforded 53 mg (48%) of unpure  $\gamma$ -lactam **144m** as a colourless oil.

Procedure **F**: imine **139m** (60 mg, 0.226 mmol) and diphenylketene (**12**) (88 mg, 0.452 mmol) afforded 73 mg (68%) of unpure  $\gamma$ -lactam **144m** as a colourless oil.

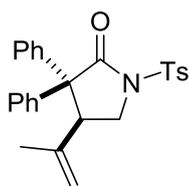
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3056, 2908, 2850, 1724, 1651, 1598, 1494, 1444, 1364, 1141  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  (ppm) 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 11H), 7.20-7.17 (m,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.92 (ps t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.39 (dd,  $J = 8.3, 7.0$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.99 (d,  $J = 13.5$ , 1H), 1.79 (ps t,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 1.69 (ps t,  $J = 15.0$  Hz, 2H), 1.29-1.17 (m, 4H), 1.02-0.93 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  (ppm) 145.1, 144.6, 140.9, 140.0, 135.3, 131.0, 130.0, 129.8, 127.99, 127.97, 127.95, 126.6, 126.4, 111.1, 67.1, 64.8, 39.8, 30.0, 29.5, 26.5, 25.9, 25.8, 21.8.

**MS (ESI)**  $m/z$  474.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 496.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{S}$ : 474.2097  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 474.2099.

**144n****3,3-Diphenyl-4-(prop-1-en-2-yl)-1-tosylpyrrolidin-2-one (144n)**

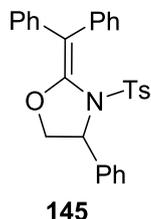
Procedure **E**: aziridine **102n** (17.8 mg, 0.075 mmol) and diphenylketene (**12**) (29.1 mg, 0.150 mmol) afforded 14 mg (43%) of  $\gamma$ -lactam **144n** as a colourless oil.

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3059, 2921, 1735, 1646, 1596, 1494, 1364, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  (ppm) 7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.26-7.20 (m, 7H), 7.16-7.08 (m, 3H), 7.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.99 (dd,  $J = 11.6, 8.0$  Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 173.6, 145.3, 142.5, 139.6, 138.7, 134.7, 129.7, 129.2, 128.6, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 127.1, 115.8, 62.4, 48.4, 48.2, 22.5, 21.8.

**MS (ESI)**  $m/z$  432.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 454.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



### 2-(Diphenylmethylene)-4-phenyl-3-tosyloxazolidine (**145**)

To a solution of *N*-tosylimine **139a** (60 mg, 0.231 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (2 mL) was added chloriodomethane (42  $\mu\text{L}$ , 0.578 mmol, 2.5 eq) under argon. The solution was allowed to stir at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , and methyllithium in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.362 mL, 1.6 [M], 0.578 mmol, 2.5 eq) was added dropwise. The solution was allowed to stir for 3 hours at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , and diphenylketene (**12**) (135 mg, 0.694 mmol, 3 eq) in THF (0.5 mL) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature overnight, it was then quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , and the aqueous phase extracted three times with  $\text{AcOEt}$ . The combined organic layers were washed with saturated aqueous  $\text{NaCl}$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel (eluent  $\text{AcOEt}/\text{Pentane}$  10:90 to 80:20) to afford pure oxazolidine **145** (91 mg, 84%) as a white solid.

**m.p.** 154-155  $^\circ\text{C}$ .

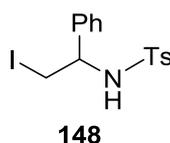
**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 3056, 2920, 2853, 1742, 1647, 1492, 1494, 1359, 1164, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.56 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.33-7.32 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 5H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 3H), 6.98-6.96 (m, 2H), 5.36 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 8.5, 6.5$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 144.7, 140.4, 139.9, 138.4, 135.3, 130.8, 130.1, 129.9, 129.3, 129.1, 128.7, 128.0, 127.9, 127.1, 126.8, 126.4, 112.2, 70.4, 67.1, 62.3, 21.8.

**MS (ESI)**  $m/z$  467.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$ : 468.1628  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 468.1630.



***N*-(2-Iodo-1-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (148)**<sup>161</sup>

Byproduct of the [3+2] cycloaddition reaction. For analysis, a small pure sample of **148** can be isolated by flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 20:80) as a white solid.

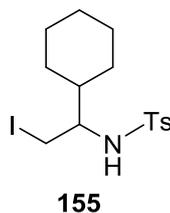
**m.p.** 126-127 °C [litt 126-128 °C].

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3269, 3030, 1600, 1456, 1328, 1160, 1092, 701, 669  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.26-7.20 (m, 5H), 7.11-7.08 (m, 2H), 5.05 (br d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.40 (ps q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 143.8, 138.6, 137.0, 129.7, 129.0, 128.9, 128.5, 127.4, 126.6, 58.1, 21.7, 11.7.

**MS (APCI)**  $m/z$  274.1 [M-I]<sup>+</sup>.



***N*-(1-Cyclohexyl-2-iodoethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (155)**<sup>161</sup>

Byproduct of the [3+2] cycloaddition. For analysis, a small pure sample of **155** can be isolated by flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 20:80).

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3278, 2927, 1448, 1328, 1159, 1093  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.58 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.77-1.49 (m, 5H), 1.47-1.34 (m, 1H), 1.29-1.04 (m, 3H).

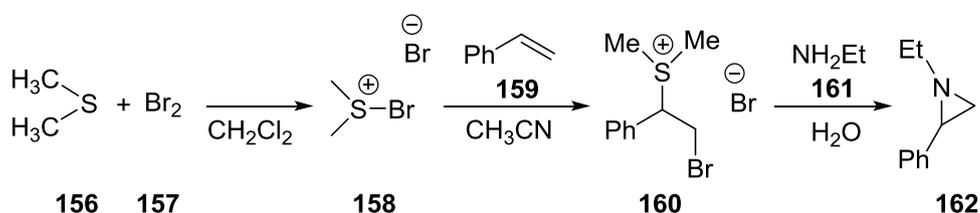
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 143.7, 138.1, 129.9, 127.2, 57.3, 41.5, 29.3, 28.6, 26.1, 25.9, 25.8, 21.7, 13.2.

**MS (APCI)**  $m/z$  408.0 [M+H]<sup>+</sup>, 280.1 [M-I]<sup>+</sup>.

<sup>161</sup> Minakata, S.; Hayakawa, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1905-1907.

**Synthesis of the *N*-alkylaziridine **162** and [3+2] cycloaddition with diphenylketene**

*N*-alkylaziridine **162** was prepared according to a literature procedure,<sup>108</sup> and all analytical data are in accordance with the published values. The following synthesis has not been optimized.

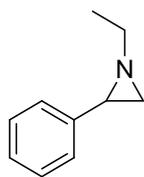
**Bromodimethyl sulfonium Bromide (158)**<sup>108</sup>

Dimethyl Sulfide (**156**) (2.5 g, 40.2 mmol, 1 eq) and bromine (**157**) (6.4 g, 40.2 mmol, 1 eq) were separately dissolved in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL and 8 mL respectively). The bromine solution was then added dropwise over 30 minutes to an ice-cooled solution of dimethyl sulfide. During the addition, light orange crystals of bromodimethyl sulfonium bromide **158** began to separate. After complete addition of bromine, the crystals of **158** were collected by filtration, washed with dry  $\text{Et}_2\text{O}$  and dried under vacuum afforded 6.70 g (75%).

**m.p.** 81-82 °C [litt. 80 °C].

**Styrene sulphonium bromide (160)**<sup>108</sup>

Styrene (**159a**) (2.17 mL, 18.9 mmol, 1 eq) was added dropwise to the 19 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  solution of compound **158** (4.19 g, 18.9 mmol, 1 eq) in ice-water bath. During the addition, the white solid began to separate. The solution were stirred for 10 minutes after the addition of olefin was completed. The crystals were collected by filtration, dried under vacuum to afford 2 g (33%) of styrene sulphonium bromide **160**. The crude styrene sulphonium bromide **160** was used immediately without purification.

**162****1-Ethyl-2-phenylaziridine (162)**<sup>108</sup>

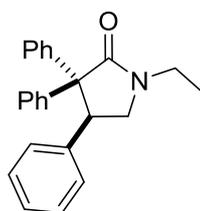
To a stirred solution of styrene sulphonium bromide **160** (2.0 g, 6.1 mmol, 1 eq.) in 12.5 mL of H<sub>2</sub>O at room temperature, a solution of ethanamine (**161**) in H<sub>2</sub>O (1.99 mL, 24.5 mmol, 4 eq, 70%Wt) was added dropwise and the resulting mixture was stirred overnight. The mixture was poured into 12.5 mL of saturated aqueous NaCl, extracted with Et<sub>2</sub>O (3×12 mL). The combined organic phases were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent evaporated under reduced pressure. Pure aziridine **162** was obtained without purification (0.858 g, 95%) as a yellow oil.

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3037, 2967, 2829, 1495, 1447, 1375, 1208, 1176, 1079, 734 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.31-7.19 (m, 5H), 2.51-2.29 (m, 2H), 2.30 (dd,  $J = 6.4, 3.2$  Hz, 1H), 1.89 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 1.65 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.20 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 140.7, 128.4, 126.9, 126.3, 56.6, 41.3, 37.7, 14.6.

**MS (APCI)**  $m/z$  148.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**163****1-Ethyl-3,3,4-triphenylpyrrolidin-2-one (163)**

Following the procedure **E** of  $\gamma$ -lactam synthesis: to a stirred solution of *N*-ethylaziridine **162** (50.0 mg, 0.340 mmol, 1 eq) and lithium iodide (36.4 mg, 0.272 mmol, 0.8 eq) in dry THF/Et<sub>2</sub>O (0.75 mL/0.75 mL, 1/1) was added via syringe a (0.75 mL/0.75 mL, 1/1) THF/Et<sub>2</sub>O solution of diphenylketene (**12**) (132.0 mg, 0.679 mmol, 2 eq) over 1 hour, under argon. After being stirred for 2 hours at room temperature, the solution was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and the aqueous phases extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash

chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 10:90 to 30:70) gave 70 mg (60%) of  $\gamma$ -lactam **163** as a white solid.

**m.p.** 160-161 °C.

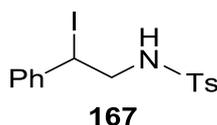
**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 3057, 2975, 2932, 1741, 1682, 1595, 1486, 1443, 1285, 734  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.35 (ps t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.11-6.98 (m, 6H), 6.81 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.48 (ps t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, CH), 3.72 (dd,  $J = 9.8, 7.0$  Hz, 1H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.53 (dq,  $J = 10.4, 7.0$  Hz, 1H), 1.25 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 174.4, 142.0, 140.5, 138.9, 129.9, 129.2, 128.8, 128.2, 128.0, 127.5, 127.2, 127.0, 126.5, 63.5, 49.5, 48.0, 37.9, 12.3.

**MS (ESI)**  $m/z$  364.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}$ : 342.1852  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 342.1853.



### ***N*-(2-Iodo-2-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (167)<sup>105</sup>**

Byproduct of the [3+2] cycloaddition reaction. For analysis, a small pure sample of **167** can be isolated by flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 20:80).

**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 3280, 2920, 1597, 1454, 1329, 1328, 1159, 1092  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 5H), 5.02 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.67 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).

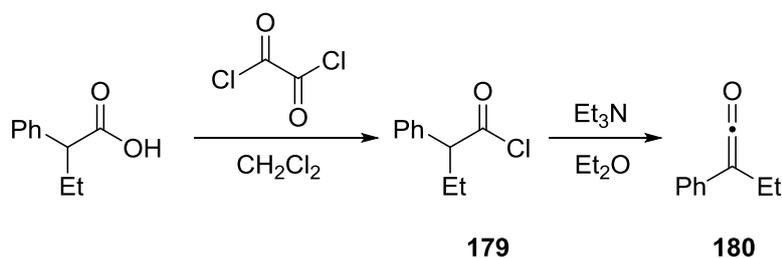
**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 144.0, 140.0, 137.2, 130.0, 129.3, 129.0, 127.7, 127.2, 51.5, 30.0, 21.7.

**MS (ESI)**  $m/z$  424.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### **b) Cycloaddition of cycloheptyl- and ethylphenylketene**

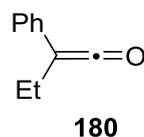
Cycloheptylketene **178** and ethylphenylketene **180** were prepared according to literature procedures and all analytical data are in accordance with the published values.<sup>47a,111b</sup> The following syntheses have not been optimized.



**Synthesis of ethylphenylketene (180)<sup>111b</sup>****2-Phenylbutanoyl chloride (179)**

To a stirred solution of 2-phenylbutanoic acid (5.0 g, 30.4 mmol, 1 eq) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) was added dropwise oxalyl chloride (7.8 mL, 91.0 mmol, 3 eq), and the reaction was stirred at 0 °C overnight (16 hours). The  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the excess of oxalyl chloride were then removed under reduced pressure to afford 5 g (90%) of 2-Phenylbutanoyl chloride **179** as a yellow liquid. The crude 2-Phenylbutanoyl chloride **179** was used immediately without purification.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.40-7.32 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 3.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.27-2.16 (m,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 1.92-1.81 (m,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 0.93 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

**2-Phenylbut-1-en-1-one (180)**

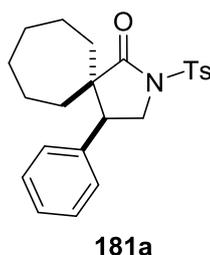
Triethylamine (15.3 mL, 110.0 mmol, 4 eq) was added via syringe over a 30 minutes period to a solution of 2-phenylbutanoyl chloride **179** (5.0 g, 27.2 mmol, 1 eq.) in dry THF (55 mL) at room temperature under argon, and the mixture was stirred for 3h30. Ammonium salts were removed by filtration under argon and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Distillation under reduced pressure at 70 °C (0.5 Torr) afforded 1.59 g (40%) of ethylphenylketene **180** as a yellow oil. The product can be stored under argon in freezer at -20 °C for one week without significant dimerization.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 2971, 2878, 2084, 1597, 1496  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.31 (ps t,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 2.44 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

### General procedure F for the synthesis of $\gamma$ -lactams, according to the [[2+1]+2] cycloaddition with imines

To a solution of *N*-tosylimine **139** (1 eq) in anhydrous THF/Et<sub>2</sub>O (1/1, 0.2 [M]) was added diiodomethane (2 eq) under argon. The solution was allowed to stir at -78 °C, and methyllithium in Et<sub>2</sub>O (1.6 [M], 2 eq) was added dropwise over 30 minutes. The solution was stirred for 1 hour at -78 °C, and for further 30 minutes at room temperature. Ketene (2 eq) in THF/Et<sub>2</sub>O (1/1, 0.4 [M]) was then added via syringe over 1h. After additional 2 hours stirring, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and the aqueous phase extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 5:95 to 30:70) to afford the pure  $\gamma$ -lactam.



#### 4-Phenyl-2-tosyl-2-azaspiro[4.6]undecan-1-one (**181a**)

Procedure **F**: imine **139a** (50.0 mg, 0.193 mmol) and cycloheptylketene (**178**) (48.0 mg, 0.386 mmol) afforded 61.0 mg (80%) of  $\gamma$ -lactam **181a** as a white foam.

**m.p.** 51-52 °C.

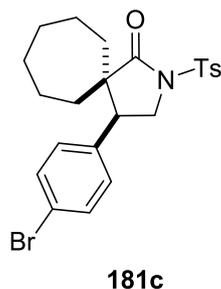
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 2923, 2854, 1726, 1596, 1494, 1456, 1353, 1166, 1119 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.12 (dd, *J* = 10.4, 7.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 3.19 (ps t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 3H), 1.50-1.31 (m, 5H), 1.27-1.20 (m, 2H), 0.99-0.86 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 178.4, 145.3, 138.1, 135.4, 129.9, 128.8, 128.3, 128.2, 127.8, 52.5, 49.6, 49.5, 36.5, 30.82, 30.80, 30.75, 23.4, 22.8, 21.9.

**MS** (APCI) *m/z* 398.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>S: 398.1784 [M+H]<sup>+</sup>. Found: 398.1787.



#### 4-(4-Bromophenyl)-2-tosyl-2-azaspiro[4.6]undecan-1-one (**181c**)

Procedure **F**: imine **139c** (85.0 mg, 0.250 mmol) and cycloheptylketene (**178**) (62.1 mg, 0.500 mmol) afforded 92.0 mg (77%) of  $\gamma$ -lactam **181c** as a white foam.

**m.p.** 61-62 °C.

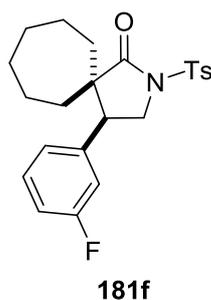
**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 2923, 2854, 1731, 1596, 1490, 1460, 1355, 1166, 1116  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.95(d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 4H), 6.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.10 (dd,  $J = 10.5, 7.0$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 10.5, 6.0$  Hz, 1H), 3.14 (ps t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.89 (dd,  $J = 13.8, 9.5$  Hz, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.50-1.31 (m, 7H), 1.20-1.16 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 178.0, 145.4, 137.3, 135.2, 131.9, 129.89, 129.86, 128.2, 121.7, 52.4, 49.3, 49.0, 36.5, 30.76, 30.74, 30.72, 23.4, 22.8, 21.9.

**MS** (ESI)  $m/z$  475.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 497.7  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrNO}_3\text{S}$ : 476.0890  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 476.0890.



#### 4-(3-Fluorophenyl)-2-tosyl-2-azaspiro[4.6]undecan-1-one (**181f**)

Procedure **F**: imine **139f** (69.3 mg, 0.250 mmol) and cycloheptylketene (**178**) (62.1 mg, 0.500 mmol) afforded 84.0 mg (81%) of  $\gamma$ -lactam **181f** as a white foam.

**m.p.** 48-49 °C.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 2924, 2854, 1732, 1589, 1489, 1449, 1359, 1170, 1117  $\text{cm}^{-1}$ .

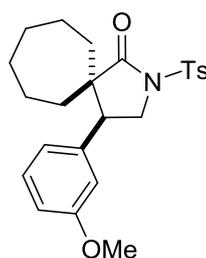
**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.94 (td,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H),

4.12 (dd,  $J = 10.5, 7.5$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.17 (ps t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.45-1.16 (m, 8H), 1.00-0.95 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 178.0, 163.9 (d,  $J_{\text{F-C}} = 246.0$  Hz), 145.5, 140.9 (d,  $J_{\text{F-C}} = 6.3$  Hz), 135.1, 130.3 (d,  $J_{\text{F-C}} = 8.7$  Hz), 129.9, 128.1, 124.0 (d,  $J_{\text{F-C}} = 2.5$  Hz), 115.0 (d,  $J_{\text{F-C}} = 21.3$  Hz), 114.8 (d,  $J_{\text{F-C}} = 21.3$  Hz), 52.5, 49.4, 49.2, 36.5, 30.8, 23.4, 22.8, 21.9.

MS (ESI)  $m/z$  416.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 437.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FNO}_3\text{S}$ : 416.1690  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 416.1692.



**181h**

#### 4-(3-Methoxyphenyl)-2-tosyl-2-azaspiro[4.6]undecan-1-one (181h)

Procedure **F**: imine **139h** (72.3 mg, 0.250 mmol) and cycloheptylketene (**178**) (62.1 mg, 0.500 mmol) afforded after purification by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2/2.5\%$   $\text{Et}_3\text{N}$ ) 94.0 mg (88%) of  $\gamma$ -lactam **181h** as a white foam.

m.p. 49-50 °C.

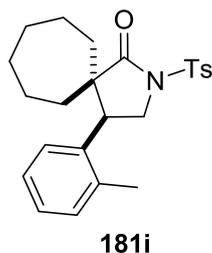
IR  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 2921, 2853, 1731, 1598, 1491, 1455, 1360, 1167, 1115  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.15 (ps t,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.62-6.60 (m, 2H), 4.10 (dd,  $J = 10.4, 7.2$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 10.4, 6.0$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.14 (ps t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.31-1.50 (m, 6H), 1.31-1.22 (m, 2H), 1.02-0.95 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 178.3, 159.8, 145.2, 139.8, 135.4, 129.8, 129.7, 128.2, 120.5, 114.5, 112.7, 55.3, 52.5, 49.52, 49.45, 36.6, 30.78, 30.75, 30.71, 23.4, 22.8, 21.9.

MS (ESI)  $m/z$  428.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$ : 428.1890  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 428.1893.



#### 4-(*o*-Tolyl)-2-tosyl-2-azaspiro[4.6]undecan-1-one (**181i**)

Procedure **F**: imine **139i** (68.3 mg, 0.250 mmol) and cycloheptylketene (**178**) (62.1 mg, 0.500 mmol) afforded 83.0 mg (81%) of  $\gamma$ -lactam **181i** as a colourless oil.

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 2923, 2854, 1730, 1596, 1492, 1462, 1358, 1169, 1117  $\text{cm}^{-1}$ .

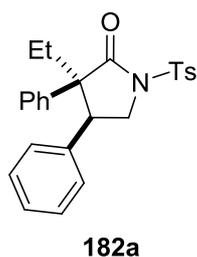
**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.92 (ps t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J = 10.5, 7.5$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 10.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 7.5, 3.5$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.56-1.26 (m, 8H), 1.07-1.02 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 178.7, 145.3, 138.2, 136.2, 135.3, 130.9, 129.8, 128.2, 127.2, 126.6, 126.3, 53.2, 50.9, 43.1, 36.6, 31.6, 31.2, 30.8, 23.7, 23.1, 21.9, 20.5.

**MS (ESI)**  $m/z$  411.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 433.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{S}$ : 412.1941  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 412.1944.

Cycloaddition  $[[2+1]+2]$  of ethylphenylketene following the general procedure **F** afforded  $\gamma$ -lactams **182** as a single diastereoisomer.



#### 3-Ethyl-3,4-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**182a**)

Procedure **F**: imine **139a** (66.0 mg, 0.255 mmol) and ethylphenylketene (**180**) (74.4 mg, 0.509 mmol) afforded 92.0 mg (86%) of  $\gamma$ -lactam **182a** as a white foam.

**m.p.** 141-142  $^{\circ}\text{C}$ .

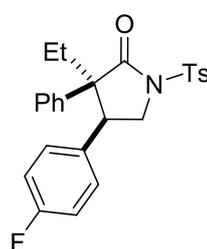
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3035, 2995, 1733, 1596, 1498, 1363, 1176, 1088  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 8.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.18 (ps t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.10 (ps t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.05 (ps t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.88 (ps t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.61 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.16 (dd,  $J = 10.0, 7.5$  Hz, 1H), 3.80 (ps t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 10.0, 7.5$  Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 175.7, 145.6, 137.0, 135.43, 135.35, 130.0, 129.0, 128.6, 128.2, 127.9, 127.8, 127.5, 127.1, 59.3, 48.3, 47.8, 28.1, 21.9, 9.1.

**MS (ESI)**  $m/z$  419.8 [M+H]<sup>+</sup>, 441.8 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>S: 420.1628 [M+H]<sup>+</sup>. Found: 420.1630.



**182b**

### 3-Ethyl-4-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (182b)

Procedure **F**: imine **139b** (71.3 mg, 0.257 mmol) and ethylphenylketene (**180**) (75.0 mg, 0.515 mmol) afforded 92.0 mg (82%) of  $\gamma$ -lactam **182b** as a white foam.

**m.p.** 138-140 °C.

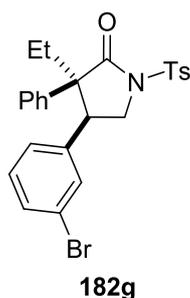
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3032, 2990, 1734, 1511, 1368, 1224, 1186, 1170 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 8.08 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), (ps t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.91 (ps t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.79 (ps t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.56 (dd,  $J = 8.8, 5.5$  Hz, 2H), 6.22 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.15 (dd,  $J = 10.0, 7.0$  Hz, 1H), 3.74 (ps t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 10.0, 7.0$  Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 12.04-1.90 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 175.5, 162.3 (d,  $J_{F-C} = 247$  Hz), 145.7, 136.9, 135.3, 131.2 (d,  $J_{F-C} = 3.8$  Hz), 130.5 (d,  $J_{F-C} = 7.5$  Hz), 130.0, 128.5, 128.1, 127.5, 127.3, 115.1 (d,  $J_{F-C} = 21.3$  Hz), 59.2, 48.4, 47.2, 28.0, 21.9, 9.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  438.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI)** calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FNO<sub>3</sub>S: 438.1534 [M+H]<sup>+</sup>. Found: 438.1534.



#### 4-(3-Bromophenyl)-3-ethyl-3-phenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**182g**)

Procedure **F**: imine **139g** (87 mg, 0.257 mmol) and ethylphenylketene (**180**) (75 mg, 0.514 mmol) afforded 95 mg (74%) of  $\gamma$ -lactam **182g** as a white foam.

**m.p.** 177-178 °C.

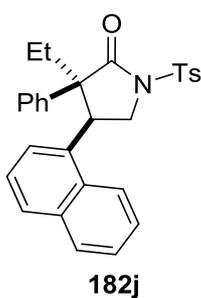
**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 3067, 2972, 2938, 1737, 1595, 1367, 1172, 1110  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.08 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.09 (ps t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 3H), 6.67 (ps t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.25 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.16 (dd,  $J = 10.0, 7.5$  Hz, 1H), 3.73 (ps t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 10.0, 7.5$  Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 175.3, 145.7, 137.9, 136.6, 135.2, 132.1, 131.0, 130.0, 129.6, 128.6, 128.1, 127.7, 127.5, 122.2, 59.3, 48.2, 47.7, 28.0, 21.9, 8.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  498.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 519.6  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrNO}_3\text{S}$ : 498.0733  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 498.0733.



#### 3-Ethyl-4-(naphthalen-1-yl)-3-phenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**182j**)

Procedure **F**: imine **139j** (79.5 mg, 0.257 mmol) and ethylphenylketene (**180**) (75.0 mg, 0.514 mmol) afforded 107.0 mg (89%) of  $\gamma$ -lactam **182j** as a white foam.

**m.p.** 173-175 °C.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 2988, 2900, 1735, 1511, 1369, 1228, 1171, 1078  $\text{cm}^{-1}$ .

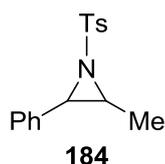
**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 8.13 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.83 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.01 (ps t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.97 (ps t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.85 (ps t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.29 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.25 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.62 (ps t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, CH), 4.26 (dd,  $J = 10.0, 7.5$  Hz, 1H), 3.92 (ps t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.13-2.120 (m,  $J = 7$  Hz, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 175.8, 145.6, 137.3, 135.3, 133.9, 132.6, 132.0, 130.0, 129.4, 128.6, 128.1, 127.9, 127.8, 127.01, 126.9, 126.5, 125.8, 124.6, 122.6, 59.6, 49.9, 42.3, 29.7, 22.0, 9.1.

**MS (ESI)**  $m/z$  469.8 [M+H]<sup>+</sup>, 491.8 [M+Na]<sup>+</sup>.

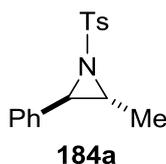
**HRMS (ESI)** calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>S: 470.1784 [M+H]<sup>+</sup>. Found: 470.1787.

### c) Cycloaddition of ketenes with 1,2-disubstituted aziridines



#### 2-Methyl-3-phenyl-1-tosylaziridine (184)

Following the procedure **A** of aziridination: to a mixture of the requisite *N*-tosylimine **139a** (230 mg, 0.887 mmol, 1 eq) and 1,1-diiodoethane (0.179 mL, 1.77 mmol, 2 eq) in dry THF/Et<sub>2</sub>O (2.5 mL/2.5 mL, 0.172 M), methyllithium in Et<sub>2</sub>O (1.10 mL, 1.6 [M], 1.16 mmol, 2 eq) was added dropwise over 30 minutes, at -78 °C under argon. The solution was stirred at the same temperature for 45 minutes and was then left to stir at room temperature for an additional 45 minutes. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, and the aqueous phase was then extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 10:90 to 30:70) afforded 210 mg (82%) of *N*-tosylaziridine **184** as a 73:27 (**184a** *trans*:**184b** *cis*) mixture of diastereoisomers as a colourless oil.

**trans-2-Methyl-3-phenyl-1-tosylaziridine (184a)**<sup>131</sup>

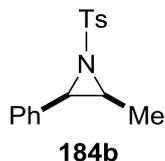
For analysis, a small pure sample of **184a** can be isolated by flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 10:90 to 30:70) as a colourless oil.

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 2969, 2929, 1596, 1454, 1314, 1289, 1159, 1072, 969, 884  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 7.82 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 5H), 7.16-7.13 (m, 2H), 3.79 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 2.91 (dq,  $J = 6.0, 4.5$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.84 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 144.0, 138.1, 135.8, 129.9, 129.7, 128.7, 128.2, 127.4, 126.5, 49.3, 21.7, 14.3.

**MS (APCI)**  $m/z$  288.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**cis-2-Methyl-3-phenyl-1-tosylaziridine (184b)**<sup>131</sup>

Following the procedure **B** of aziridination: A solution of [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>] (11.7 mg, 0.031 mmol, 10.6 mol%) and diimine **216a** (14 mg, 0.032 mmol, 11 mol%) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was stirred under argon for 1 hour at room temperature. (*Z*)- $\beta$ -Methylstyrene (76  $\mu\text{L}$ , 0.590 mmol, 2 eq) was then added and the flask was cooled to -78 °C. Solid PhI=NTs **225** (110 mg, 0.295 mmol, 1 eq) was added against a positive argon flow. The solution was allowed to warm to room temperature overnight, and then quenched with H<sub>2</sub>O. The aqueous phase was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo* to give *N*-tosylaziridine **184** as a 86:14 (**184b cis**:**184a trans**) mixture of diastereoisomers. Flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 5:95 to 30:70) of the crude mixture afforded 47 mg (55%) of *cis-N*-tosylaziridine **184b** as a colourless oil.

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 2968, 2926, 1598, 1454, 1305, 1289, 1151, 1087, 969, 838  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.89 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 2H), 3.93 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.19 (dq,  $J$  = 7.2, 5.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.02 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 3H).

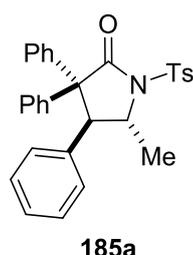
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 129.9, 128.4, 127.98, 127.7, 46.2, 41.7, 21.8, 12.1.

Quaternary carbon (CAr) was not seen.

**MS (APCI)**  $m/z$  288.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### General procedure F for the synthesis of $\gamma$ -lactams, according to the [[2+1]+2] cycloaddition with imines

To a solution of *N*-tosylimine **139a** (1 eq) in anhydrous THF/Et<sub>2</sub>O (1/1, 0.2 [M]) was added 1,1-diiodoethane (2 eq) under argon. The solution was allowed to stir at -78 °C, and methyllithium in Et<sub>2</sub>O (1.6 [M], 2 eq) was then added dropwise over 30 minutes. The solution was allowed to stir for 1 hour at -78 °C, and for further 30 minutes at room temperature. Ketene (4 eq) in dry THF/Et<sub>2</sub>O (1/1, 0.4 [M]) was then added via syringe over 1 hour. After additional stirring for 3 hours, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and the aqueous phase extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 5:95 to 30:70) to afford the pure  $\gamma$ -lactam.



### (4,5-*trans*)-5-Methyl-3,3,4-triphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (**185a**)

Procedure F: imine **139a** (60 mg, 0.231 mmol, 1 eq) and diphenylketene (**12**) (180 mg, 0.925 mmol, 4 eq) afforded 85 mg (76%) of  $\gamma$ -lactam **185a** in a 76:24 mixture with *cis*-aziridine **184b** (unseparable), as a white solid.

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3059, 3047, 1732, 1597, 1494, 1445, 1359, 1170, 1088 cm<sup>-1</sup>.

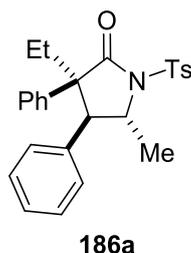
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 8.05 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.07 (ps t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.00 (ps t,

$J = 7.2$  Hz, 2H), 6.67 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.55 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H) 1.53 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 175.2, 145.4, 140.9, 139.7, 136.3, 135.8, 130.3, 129.9, 129.7, 129.2, 129.0, 128.31, 128.32, 127.92, 127.86, 127.7, 127.4, 63.0, 58.8, 56.1, 22.0, 20.1.

MS (ESI)  $m/z$  482.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{S}$ : 482.1784  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 482.1787.



**(4,5-*trans*)-3-Ethyl-5-methyl-3,4-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (186a)**

Procedure F: imine **139a** (58 mg, 0.224 mmol, 1 eq), and ethylphenylketene (**180**) (131 mg, 0.8955 mmol, 4 eq) afforded 55 mg (57%) of  $\gamma$ -lactam **186a** in a mixture with aziridine **184** in proportion 65:3:32 (**186a**:**184a**:**184b**) (unseparable), as a colourless oil.

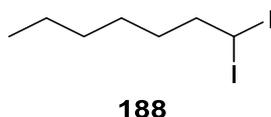
IR  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 3042, 2998, 1732, 1596, 1452, 1448, 1359, 1173, 1087  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.26-7.25 (m, 2H), 6.94 (ps t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.57 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.35 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.10 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.00-1.86 (m, 2H) 1.51-1.48 (m, 3H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 177.0, 145.2, 137.7, 136.6, 134.7, 129.9, 129.8, 128.7, 128.4, 128.2, 127.96, 127.95, 127.92, 127.8, 127.7, 127.6, 127.1, 60.4, 57.77, 57.5, 28.4, 21.9, 20.2, 9.2.

MS (APCI)  $m/z$  434.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}$ : 434.1784  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 434.1784.

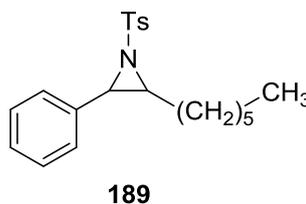
**1,1-Diiodoheptane (188)**<sup>113</sup>

A solution of diiodomethane (1.0 mL, 12.5 mmol, 5 eq) in THF (3.6 mL) was added dropwise to a solution of NaHMDS (12.5 mL, 12.5 mmol, 5 eq) in THF (9 mL) and ether (24 mL) at -78 °C. After 20 minutes, a THF solution (6 mL) of 1-iodohexane (**187**) (0.37 mL, 2.5 mmol, 1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was slowly allowed to warm to room temperature over 16 hours in the dark. H<sub>2</sub>O (120 mL) was then added, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL). The combined organics layers were washed with H<sub>2</sub>O (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (100% hexane) afforded 1,1-diiodoheptane **188** as a yellow oil (633 mg, 72%). The product **188** could be stored under argon at -20 °C in the freezer.

**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 2953, 2930, 2803, 1452, 1117, 1052, 940, 830 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 5.12 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.36 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.48-1.24 (m, 8H), 0.96-0.86 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 48.5, 31.9, 31.4, 27.8, 22.4, 14.5, -22.1.

**2-Hexyl-3-phenyl-1-tosylaziridine (189)**

Following the procedure A of aziridination: to a -78 °C solution of the requisite *N*-tosylimine **139a** (29.4 mg, 0.113 mmol, 1 eq) and 1,1-diiodoheptane **188** (80.0 mg, 0.227 mmol, 2 eq) in dry THF/Et<sub>2</sub>O (0.3 mL/0.3 mL, 1/1) was added dropwise a solution of methyllithium in Et<sub>2</sub>O (0.142 mL, 0.227 mmol, 1.6 [M], 2 eq) over 30 minutes under argon. The solution was stirred at the same temperature for 45 minutes and then was left to stir at room temperature for an additional 45 minutes. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, and the aqueous phase extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 10:90 to 30:70) afforded

16 mg (40%) of *N*-tosylaziridine **189** as a 76:24 (**189a trans**:**189b cis**) mixture of unseparable diastereoisomers as a colourless oil.

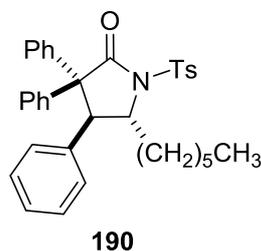
**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 2925, 2855, 1597, 1454, 1497, 1322, 1157, 1089, 906, 838  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 7.89 (minor, d,  $J= 8.4$  Hz, 2 H), 7.81 (major, d,  $J= 8.4$  Hz, 2 H), 7.34-7.21 (m, 6 H), 7.15-7.12 (m, 1H), 3.96 (minor, d,  $J=7.2$  Hz, 1H) 3.78 (major, d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 3.04-3.01 (minor, m, 1H), 2.84-2.79 (major, m, 1H), 2.44 (minor, s, 3H) 2.39 (major, s, 3H), 2.32-2.26 (major, m, 2H), 2.09-2.00 (minor, m, 2H), 1.39-1.24 (major, m, 8H), 1.19-1.08 (minor, m, 8H), 0.88 (major, ps t,  $J= 6.4$  Hz, 3H), 0.81 (minor, ps t,  $J= 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 144.0, 138.1, 135.7, 129.8, 129.6, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 127.4, 126.6, 53.7 (major), 49.1 (major), 46.7 (minor), 46.1 (minor), 31.8 (major), 31.6 (minor), 29.0 (major), 28.77 (minor), 28.75 (major), 28.1 (major), 26.9 (minor), 26.4 (minor), 22.7 (major), 22.5 (minor), 21.8 (minor), 21.7 (major), 14.2 (major), 14.1 (minor).

**MS (APCI)**  $m/z$  358.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{S}$ : 358.1835  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found 358.1836.



**(4,5-*trans*)-5-hexyl-3,3,4-triphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (190a)**

Following the procedure **F** of  $\gamma$ -lactam synthesis: to a solution of imine **139a** (84 mg, 0.322 mmol, 1 eq) in anhydrous THF/ $\text{Et}_2\text{O}$  (0.5 mL/0.5 mL, 1/1) was added 1,1-diodoheptane **188** (227 mg, 0.645 mmol, 2 eq) under argon. The solution was allowed to stir at  $-78$   $^\circ\text{C}$ , and methyllithium in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.43 mL, 0.645 mmol, 1.5 [M], 2 eq) was added dropwise and for over 30 minutes. The solution was allowed to stir for 1 hour at  $-78$   $^\circ\text{C}$  and 30 minutes at room temperature. Diphenylketene (**12**) (125 mg, 0.645 mmol, 2 eq) in dry THF/ $\text{Et}_2\text{O}$  (0.5 mL/0.5 mL, 1/1) was then added via syringe over 1 hour. After additional stirring for 3h30, the reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , and the aqueous phase extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford  $\gamma$ -lactam **190a** as a mixture with aziridine **189** in proportion 70:10:20

(**190a:189a:189b**). The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 5:95 to 30:70) affording 27 mg (15%) of  $\gamma$ -lactam **190** as a colourless oil.

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3062, 2927, 2854, 1731, 1495, 1448, 1362, 1171, 766  $\text{cm}^{-1}$ .

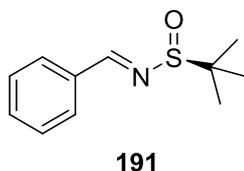
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.92 (ps t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.66 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.36 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.31-1.16 (m, 10H), 0.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 175.0, 145.3, 141.6, 140.1, 138.3, 135.8, 129.6, 129.4, 129.3, 129.0, 128.5, 128.32, 128.29, 127.6, 127.3, 126.7, 64.0, 62.6, 51.6, 32.3, 31.7, 29.2, 24.7, 22.6, 21.9, 14.2.

**MS (APCI)**  $m/z$  552.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI)** calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{NO}_3\text{S}$ : 552.2567  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Found: 552.2570.

#### d) Cycloaddition of *tert*-butylsulfinylaziridine



#### (*S, E*)-*N*-Benzylidene-2-methylpropane-2-sulfinamide (**191**)<sup>166</sup>

A microwave-tube was charged with (*Ss*)-*tert*-butanesulfinamide (250 mg, 2.06 mmol, 1 eq), benzaldehyde dimethylacetal (377 mg, 2.48 mmol, 1.2 eq), PPTS (51.8 mg, 0.206 mmol, 0.1 eq) and a magnetic stirrer. The reaction mixture was heated at 80 °C for 30 minutes using the power-max mode of the reactor. The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel pretreated with 2.5% of triethylamine (AcOEt/Pentane, 5:95 to 20:80) to afford the pure *N-tert*-butanesulfinylimine **191** (384 mg, 89%) as a yellow pale oil.

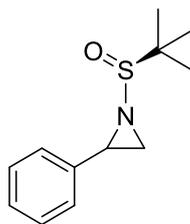
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 117.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) [litt Rs -122].<sup>162</sup>

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 8.55 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 1.22 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 126.7, 134.0, 132.4, 129.3, 128.9, 57.7, 22.6.

**MS (ESI)**  $m/z$  210.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 232.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

<sup>162</sup> Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Elman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278-1284.

**192****1-((S)-tert-Butylsulfinyl)-2-phenylaziridine (192)**<sup>163</sup>

Following the procedure A of aziridination: to a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  solution of *N*-tert-butylsulfinylimine **191** (100 mg, 0.478 mmol, 1 eq) and diiodomethane (77  $\mu\text{L}$ , 2 eq) in dry THF/Et<sub>2</sub>O (1.4 mL/1.4 mL, 1/1) was added dropwise a solution of methylolithium in Et<sub>2</sub>O (0.598 mL, 0.956 mmol, 1.6 M, 2 eq) over 30 minutes under argon. The solution was stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 45 minutes, and then left to stir at room temperature for an additional 45 minutes. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, and the aqueous phase extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (eluent AcOEt/Pentane, 10:90 to 30:70) afforded 77 mg (72%) of aziridine **192** as a 42:58 mixture of unseparable diastereoisomers as a colourless oil.

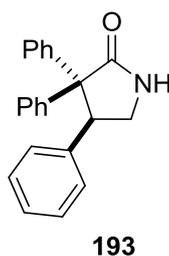
**IR**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 2981, 2928, 1457, 1361, 1228, 1184, 1073, 899, 752  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.35-7.23 (m, 5H), 3.58 (major, dd,  $J = 6.8, 4.0$  Hz, 1H) 3.08 (minor, dd,  $J = 6.8, 4.0$  Hz, 1H), 2.96 (minor, d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.41 (major, d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.13 (major, d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 1.96 (minor, 1H,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 1.27 (minor, s, 9H), 1.16 (major, s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 137.8 (minor), 137.1 (major), 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 126.8, 126.5, 57.5 (minor), 57.0 (major), 34.9 (minor), 32.0 (major), 31.6(major), 28.8 (minor), 22.9.

**MS (APCI)**  $m/z$  224.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>163</sup> Hodgson, D. M; Kloesges, J.; Evans, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2781-2783.



### 3,3,4-Triphenylpyrrolidin-2-one (193)

To a cold (0 °C) solution of aziridine **192** (61.5 mg, 0.275 mmol, 1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was added dropwise a solution of TiCl<sub>4</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.28 mL, 1 [M], 0.275 mmol, 1 eq). After being stirred for 30 minutes at 0 °C, diphenylketene (**12**) (107 mg, 0.551 mmol, 2 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was added dropwise via syringe over 1 hour. After additional stirring for 2 hours at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and the aqueous phase extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N). (eluent AcOEt/Pentane 10:90 to 40:60) afforded  $\gamma$ -lactam **193** with minor impurities (50.9 mg, 59%) as a brown oil.

**IR**  $\nu_{\max}$ (neat): 3331, 3060, 2960, 1734, 1656, 1517, 1494, 1276 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.28-7.19 (m, 11H), 7.17-7.13 (m, 4H), 5.90 (br s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H).

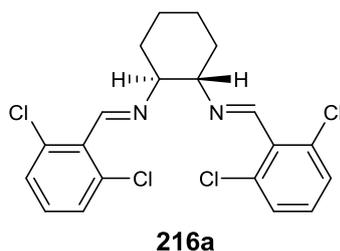
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 172.3, 139.18, 139.16, 138.6, 129.0, 129.9, 128.93, 128.8, 128.7, 127.5, 127.3, 61.6, 47.4.

Quaternary carbon (CPh<sub>2</sub>) was not seen.

**MS** (APCI) *m/z* 314.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO: 314.1539 [M+H]<sup>+</sup>. Found: 314.1540.

## e) Syntheses of reactants of chapter IV

**(1S,2S)-N,N'-bis(2,6-Dichlorophenyl)diaminocyclohexane (216a)**<sup>112</sup>

A solution of 2,6-dichlorobenzaldehyde (**227**) (500 mg, 2.86 mmol, 1 eq), (1S,2S)-diaminocyclohexane (**226**) (163 mg, 1.43 mmol, 2 eq) and absolute EtOH (11 mL) was heated at reflux for one hour, and then allowed to cool to room temperature. Compound **216a** crystallized from the cooled solution was collected by filtration and dried in a vacuum overnight to afford 0.489 g of pure ligand **216a** as a white solid (80%).

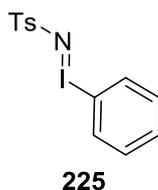
$[\alpha]_D^{20}$  -41.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**m.p.** 146 °C [litt 149-150 °C].

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 8.47 (s, 2H), 7.28-7.26 (m, 6H), 3.61-3.59 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 6H), 1.54 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 156.7, 135.0, 133.1, 130.1, 128.8, 75.1, 33.0, 24.4.

**MS (APCI)** *m/z* 427.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**4-Methyl-N-(phenyl-λ3-iodanylidene)benzenesulfonamide (225)**<sup>146c</sup>

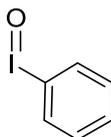
Potassium hydroxide (13.20 g, 0.2 mol, 2.5 eq) was mixed with *p*-toluenesulfonamide (13.7 g, 0.08 mol, 1 eq) in a 500 mL round-bottomed flask containing HPLC grade MeOH (320 mL), and the mixture stirred until complete dissolution. To this cold solution (below 10 °C), iodobenzene diacetate **224** (25.7 g, 0.08 mol, 1 eq) was added slowly, and the mixture stirred until becoming yellow. The ice bath was then removed and the reaction further stirred at room temperature for a further 3 hours. The mixture was then poured into distilled H<sub>2</sub>O (~800 mL), and stirred at 5 °C overnight. Over a period of 12 hours a yellow precipitate formed. The

precipitate was filtered, washed with distilled H<sub>2</sub>O, and dried/stored in a desiccator in the dark until being use. 22.2 g of the pure **225** (30%) was isolated.

**m.p.** 103-105 °C [litt 103-103.7 °C].<sup>146d</sup>

**IR**  $\nu_{\text{max}}(\text{neat})$ : 3588, 3055, 2930, 1469, 1265, 1130, 1079, 861, 819, 741 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**:  $\delta$  (ppm) 7.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.26 (s, 3 H).



**228**

### **Iodosylbenzene (228)**<sup>140</sup>

To iodobenzene diacetate **224** (7.73 g, 24.0 mmol, 1 eq) was added 35 mL of a 3N sodium hydroxide solution over a period of 10 minutes. The resulting yellow heterogeneous mixture was stirred for 90 minutes at room temperature, and was then diluted with 40 mL of H<sub>2</sub>O with vigorously stirring for an additional hour. The yellow solid was collected on a Büchner funnel, washed with H<sub>2</sub>O (2\*100 mL) and CHCl<sub>3</sub> (100 mL) before being dried under vacuum for 12 hours. Iodosylbenzene **228** was obtained as a yellow powder (4.49 g, 20.40 mmol, 85%).

**m.p.** 211 °C [litt 209-210 °C]

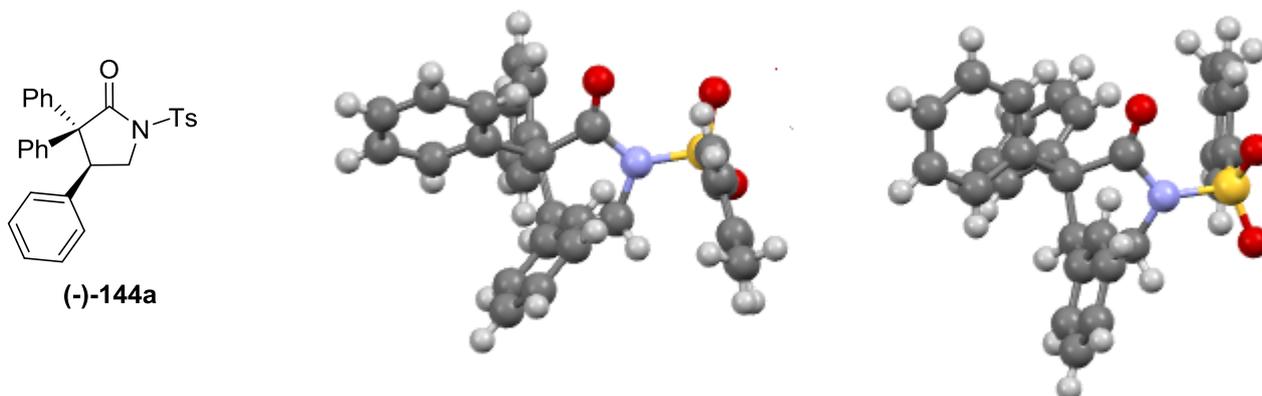


# Annexes

## I. Données cristallographiques

### (S)-3,3,4-Triphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (-)-144a :

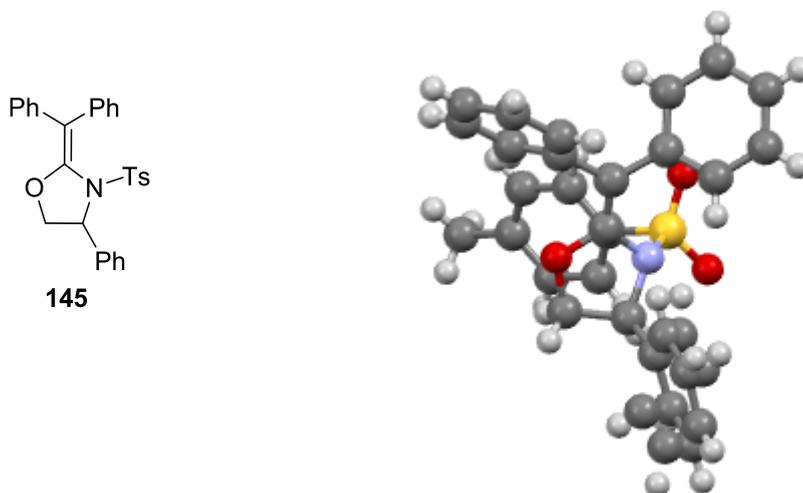
Données cristallographiques : dimensions du cristal (mm) : 0.32 x 0.14 x 0.06, système cristallin : monoclinique, groupe d'espace :  $P2_1$ , paramètres et volume de la maille :  $a = 17.989(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 6.6711(13) \text{ \AA}$ ,  $c = 19.849(4) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 91.90(3)^\circ$ ,  $V = 2380.8(8) \text{ \AA}^3$ , nombre d'unité formulaire dans la maille  $Z = 4$ , densité calculée  $\rho_{\text{calcd}} : 1.304 \text{ g/cm}^3$ , coefficient d'absorption linéaire  $\mu : 0.168 \text{ mm}^{-1}$ , longueur d'onde :  $\lambda \text{ Mo K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ , température de mesure : 200.0 K,  $\Theta_{\text{max}} 25$ , nombre de réflexions mesurées et indépendantes : 30461 and 7012,  $R_{\text{int}} : 0.0615$ ,  $R = 0.0418$ ,  $wR = 0.0950$ , densité électronique résiduelle : 0.160, paramètre de Flack : -0.09(6). La collecte a été enregistrée en faisant des scans en phi et omega sur un diffractomètre Bruker AXS-Enraf-Nonius KappaCCD équipé d'une microsource haute brillance.



### 2-(Diphenylmethylene)-4-phenyl-3-tosyloxazolidine (145) :

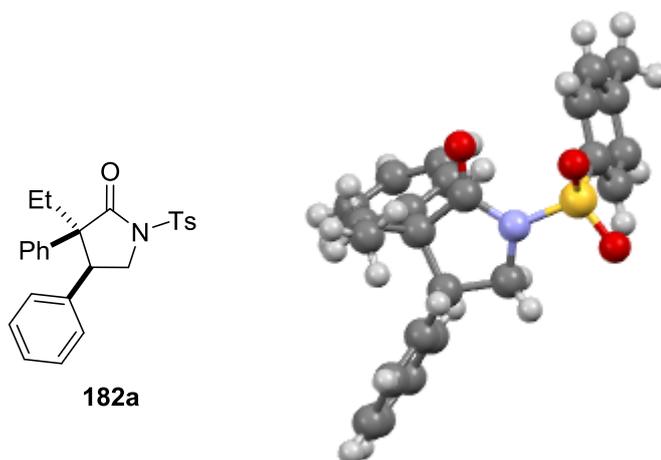
Données cristallographiques : dimensions du cristal (mm) : 0.20 x 0.18 x 0.04, système cristallin : orthorhombique, groupe d'espace :  $Pbca$ , paramètres et volume de la maille :  $a = 24.291(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.7351(15) \text{ \AA}$ ,  $c = 25.757(5) \text{ \AA}$ ,  $V = 4839.7(17) \text{ \AA}^3$ , nombre d'unité formulaire dans la maille  $Z = 8$ , densité calculée  $\rho_{\text{calcd}} : 1.283 \text{ g/cm}^3$ , coefficient d'absorption linéaire  $\mu : 0.165 \text{ mm}^{-1}$ , longueur d'onde :  $\lambda \text{ Mo K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ , température de mesure :

200.0 K,  $\Theta_{\max}$  25°, nombre de réflexions mesurées et indépendantes : 37895 and 4240, Rint : 0.0517, R = 0.0397, wR = 0.0872, densité électronique résiduelle : 0.236. La collecte a été enregistrée en faisant des scans en phi et omega sur un diffractomètre Bruker AXS-Enraf-Nonius KappaCCD équipé d'une microsource haute brillance.



### 3-Ethyl-3,4-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (182a) :

Données cristallographiques : dimensions du cristal (mm) : 0.44 x 0.16 x 0.03, système cristallin : monoclinique, groupe d'espace :  $P2_1/n$ , paramètres et volume de la maille :  $a = 9.822(2)$  Å,  $b = 8.0923(16)$  Å,  $c = 27.508(6)$  Å,  $\beta = 91.40(3)^\circ$ ,  $V = 2185.8(8)$  Å<sup>3</sup>, nombre d'unité formulaire dans la maille  $Z = 4$ , densité calculée  $\rho_{\text{calcd}}$  : 1.275 g/cm<sup>3</sup>, coefficient d'absorption linéaire  $\mu$  : 0.174 mm<sup>-1</sup>, longueur d'onde :  $\lambda$  Mo K $\alpha$  = 0.71073 Å, température de mesure : 200.0 K,  $\Theta_{\max}$  25°, nombre de réflexions mesurées et indépendantes : 17156 and 3836, Rint : 0.0385, R = 0.0589, wR = 0.1443, densité électronique résiduelle : 0.298. La collecte a été enregistrée en faisant des scans en phi et omega sur un diffractomètre Bruker AXS-Enraf-Nonius KappaCCD équipé d'une microsource haute brillance.



## II. Références bibliographiques

Janecki, T. *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.

<sup>2</sup>  $\beta$ -lactame : (a) Singh, G. S.; Sudheesh, S. In *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Janecki, T., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, pp. 101-146. (b) Nussbaum, F. V.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Häbich, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072-5129.  $\gamma$ -lactame : (c) Nay, B.; Riache, N.; Evanno, L. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1044-1062. (d) Huang, P.-Q. In *Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*, Royer, J., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, pp. 51-94. (e) Albercht, Ł.; Albercht, A.; Janecki, T. In *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Janecki, T., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, pp. 147-192.

<sup>3</sup> (a) Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236. (b) Fleming, A. *Rev. Infect. Dis.* **1980**, *2*, 129-139.

<sup>4</sup> Lerner, P. I. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 524.

<sup>5</sup> Pramanicine : (a) Barret, A. G. M.; Head, J.; Smith, M. L.; Stock, N. S.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6005-6018. Salinosporamide A : (b) Gulder, T. A. M.; Moore, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9346-9367. Stemonone : (c) Pili, R. A.; Ferreira de Oliveira, M. da C. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117-127. Cynométrine : (d) Fishwick, C. W. G.; Foster, R. J.; Carr, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3915-3918.

<sup>6</sup> Rolipram : (a) Yoon, C. H.; Nagle, A.; Chen, C.; Gandhi, D.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2259-2262. (b) Shao, C.; Yu, H.-J.; Wu, N.-Y.; Tian, P.; Wang, R.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 788-791.

<sup>7</sup>  $\beta$ -lactame : (a) Pitts, C. R.; Leckta, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930-7953.  $\gamma$ -lactame : (b) voir ref 2d.

<sup>8</sup> Staudinger, H. *Chem. Ber.* **1907**, *40*, 1145-1148.

<sup>9</sup> Orr, R. K.; Calter, M. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3545-3565.

<sup>10</sup> Staudinger, H. *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 1735-1739.

<sup>11</sup> Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6771-6803.

<sup>12</sup> Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7287-7342.

<sup>13</sup> (a) de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942. (b) Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210-5211. (-)-swainsonine : (c) Cecon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739-4742. (d) Cecon, J.; Danoun, G.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029-2031. (e) Darses, B.; Greene, A. E.; Coote, S. C.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 821-824. (f) Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1710-1721.

<sup>14</sup> Cardoso, A. L.; Pinho e Melo T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *33*, 6479-6501.

<sup>15</sup> (a) Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757-771. (b) Gomberg, M. *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 3150-3163.

<sup>16</sup> Kehrmann, F.; Wentzel, F. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 3815-3819.

- <sup>17</sup> Leffler, J. E. *The Reactive Intermediates of Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **1956**.
- <sup>18</sup> Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5778-5785.
- <sup>19</sup> Tidwell, T. T. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 211-214.
- <sup>20</sup> Wedekind, E. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2070-2077.
- <sup>21</sup> Wolff, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *325*, 129-195.
- <sup>22</sup> Schröter, G. *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 2336-2349.
- <sup>23</sup> Wilsmore, N. T. M. *J. Chem. Soc.* **1907**, *91*, 1938-1941.
- <sup>24</sup> Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1081-1096.
- <sup>25</sup> Tenud, L.; Weilenmann, M.; Dallwigk, E. *Helv. Chim. Acta.* **1977**, *60*, 975-977.
- <sup>26</sup> Staudinger, H.; Klever, H. W. *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 968-971.
- <sup>27</sup> (a) Gong, L.; McAllister, M. A.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6021-6028. (b) McAllister, M. A.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4506-4515.
- <sup>28</sup> (a) Brady, W. T.; Lidell, H. G.; Vaughan, W. L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 626-628. (b) Brady, W. T. *J. Org. Chem.* **1966**, *312*, 2676-2678.
- <sup>29</sup> (a) Brady, W. T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2949-2966. (b) Dawson, D. F.; Holmes, J. L. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 5217-5220. (c) Tidwell, T. T. *Ketenes*, 2nd ed., Wiley-Interscience, Hoboken, **2006**, pp. 321-342.
- <sup>30</sup> Clemens, R. J. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 241-318.
- <sup>31</sup> Haller, I.; Srinivasan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1144-1145.
- <sup>32</sup> (a) Duckworth, A. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3146-3148. (b) Kresze, G.; Runge, W.; Ruch, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *756*, 112-117.
- <sup>33</sup> Ficini, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 1367-1371.
- <sup>34</sup> Nieuwenhuis, J.; Arens, J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* **1958**, *77*, 761-768.
- <sup>35</sup> Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Serratosa, F.; Valentí, E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5532-5538.
- <sup>36</sup> (a) Pericàs, M. A.; Serratosa, F.; Valentí, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2311-2316. (b) Valentí, E.; Pericàs, M. A.; Serratosa, F.; Mana, D. *J. Chem. Res. (S)*, **1990**, 118-119.
- <sup>37</sup> Zhang, W.; Ready, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1-6.
- <sup>38</sup> Hegedus, L. S.; Montgomery, J.; Narukawa, Y.; Snustad, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5784-5791.
- <sup>39</sup> (a) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Wack, H.; Drury, W. J.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3963-3965. (b) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853-10859. (c) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4114-4119.
- <sup>40</sup> (a) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, W. J., III; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832. (b) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Wack, H.; Esterbrook, J.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2049-2051. (c) Taggi, A. E.; Wack, H.; Hafez, A. M.; France, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 627-629.

- <sup>41</sup> Tidwell, T. T. *Ketenes*, 2nd ed., Wiley-interscience, Hoboken, **2006**, pp. 449-513 et pp. 525-532.
- <sup>42</sup> Fleming, I. *Pericyclic Reactions* Oxford University Press, **2002**, pp. 45-48.
- <sup>43</sup> Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149-3155.
- <sup>44</sup> Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Helv. Chim. Acta.* **1986**, *69*, 1858-1861.
- <sup>45</sup> (a) Ganz, I.; Kunz, H. *Synthesis* **1994**, 1353-1358. (b) Cagnon, J. R.; Le Bideau, F.; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2291-2294.
- <sup>46</sup> (a) Zhang, Y.-R.; He, L.; Wu, X.; Shao, P.-L.; Ye, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 277-280. (b) Duguet, N.; Campbell, C. D.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1108-1113.
- <sup>47</sup> (a) Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1578-1579. (b) Lee, E. C.; Hodous, B. L.; Bergin, E.; Shih, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11586-11587.
- <sup>48</sup> (a) France, S.; Wack, H.; Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Witsil, D. R.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1603-1605. (b) France, S.; Shah, M. H.; Weatherwax, A.; Wack, H.; Roth, J. P.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1206-1215.
- <sup>49</sup> Exemples de [2+2] des cétènes avec des aldéhydes catalysées par des bases de Lewis chirales : (a) voir ref 11. Des phosphines chirales : (b) Mondal, M.; Ibrahim, A. A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1664-1667. (c) Chen, S.; Mondal, M.; Ibrahim, A. A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4920-4929. Des carbènes N-hétérocycliques : (d) He, L.; Lv, H.; Zhang, Y.-R.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8101-8103. (e) Wang, X.-N.; Shao, P.-L.; Lv, H.; Ye, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4029-4031. (f) Douglas, J.; Taylor, J. E.; Churchill, G.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3925-3938. Des dérivés de ferrocènes chiraux : (g) Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6358-6360.
- <sup>50</sup> Tamai, Y.; Someya, M.; Fukumoto, J.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1549-1550.
- <sup>51</sup> Yang, H. W.; Romo, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2877-2880.
- <sup>52</sup> Evans, D. A.; Janey, J. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2125-2128.
- <sup>53</sup> Hao, X.; Liu, X.; Li, W.; Tan, F.; Chu, Y.; Zhao, X.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 134-137.
- <sup>54</sup> Zhang, Y. R.; Zhou, H. Lv, D.; Ye, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8473-8476.
- <sup>55</sup> Jian, T. Y.; Shao, P. L.; Ye, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2381-2383.
- <sup>56</sup> Huang, X. L.; He, L.; Shao, P. L.; Ye, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 192-492.
- <sup>57</sup> Exemples de [4+2] des cétènes catalysées par des bases chirales : (a) Xu, X.; Wang, K.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11690-11691. (b) Bekele, T.; Shah, M. H.; Wolfer, J.; Ciby, J.; Abraham, C. J.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1810-1811. (c) Wolfer, J.; Bekele, T.; Abraham, C. J.; Dogo-Isonagie, C.; Lectka, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7398-7400. Des carbènes N-hétérocycliques : (d) voir ref 54, 55 et 56.
- <sup>58</sup> Abraham, C. J.; Paull, D. H.; Scerba, M. T.; Grebinski, J. W.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13370-13371.

- <sup>59</sup> (a) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909. (b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366-5412.
- <sup>60</sup> Staudinger, H.; Miescher, K. *Helv. Chim. Acta.* **1919**, *2*, 554-582.
- <sup>61</sup> (a) Hassall, C. H.; Lippman, A. E. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1059-1063. (b) Pratt, R. N. P.; Stokes, D. P.; Taylor, G. A. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 2086-2089. (c) Gettins, A. F.; Taylor, G. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1146. (d) Abou-Gharbia, M. A.; Jouillé, M. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2961-2966. (e) Hafiz, M.; Taylor, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1980**, 1700-1705. (f) Evans, A. R.; Hafiz, M.; Taylor, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1984**, 1241-1245. (g) Evans, A. R.; Russell, M.; Taylor, G. A. Yap, C. H. M. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1987**, 1635-1640.
- <sup>62</sup> (a) Duguet, N.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3858-3861. (b) Çelebi-Ölçüm, N.; Lam, H.; Richmond, E.; Ling, K. B.; Smith, A. D.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11478-11482. (c) Richmond, E.; Duguet, N.; Slawin, A. M.; Lébl, T.; Smith, A. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2762-2765.
- <sup>63</sup> Evans, A. R.; Taylor, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1983**, 979-983.
- <sup>64</sup> (a) Kirmse, W. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2357-2360. (b) Takebayashi, M.; Ibata, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 1700-1701. (c) Wang, Z.; Bi, X.; Liao, P.; Liu, X.; Dong, D. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1309-1311.
- <sup>65</sup> (a) Kobayashi, M.; Tanabe, M.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1469-1471. (b) Kobayashi, M.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7019-7021. Premier exemple de cycloaddition [3+2] cétène/isoquinolinium : (c) Kato, T.; Chiba, T.; Tanaka, S.; Sasaki, T. *Heterocycles* **1976**, *13*, 461-464.
- <sup>66</sup> Li, J. Q.; Liao, R. Z.; Ding, W.-J.; Cheng, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6266-6269.
- <sup>67</sup> (a) Winberg, H. E.; Coffman, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2776-2777. (b) Regitz, M.; Hocker, J.; Schössler, W.; Weber, B.; Liedhegener, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *748*, 1-19. (c) Liu, M.-F.; Wang, B.; Cheng, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 1215-1217. (d) Cheng, Y.; Liu, M.-F.; Fang, D.-C.; Lei, X.-M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4282-4292.
- <sup>68</sup> Texier, F.; Carrié, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 199-200.
- <sup>69</sup> Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247-258.
- <sup>70</sup> Pour des revues sur l'ouverture du cycle aziridine voir : (a) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599-619. (b) M<sup>c</sup>Coull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, *10*, 1347-1365. (c) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743. (d) Lu, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2549-2560. (e) Stanković, S.; D'hooghe, M.; Catak, S.; Eum, H.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Kimpe, N.; Ha, H.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 643-665.
- <sup>71</sup> Lowden, P. A. S. In *Aziridines and Epoxydes in Organic Synthesis* Yudin. K. Y., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pp. 399-442.
- <sup>72</sup> Nakao, Y.; Fujita, M.; Warabi, K.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10462-10463.
- <sup>73</sup> (a) Lefemine, D. V.; Dann, M.; Barbatschi, F.; Hausmann, W. K.; Zbinovsky, V.; Monnikendam, P.; Adam, J.; Bohonos, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3184-3185. (b) Tulinsky, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3188-3190. (c) Schiltz, P.; Kohn, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10510-10518.

- <sup>74</sup> Nagaoka, K.; Matsumoto, M.; Oono, J.; Yokoi, K.; Ishizeki, S.; Nakashima, T. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1527-1532.
- <sup>75</sup> Iyer, V. N.; Szybalski, W. *Science* **1964**, *145*, 55-58.
- <sup>76</sup> Ham, G. E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3052-3555.
- <sup>77</sup> (a) Adolfsson, H.; Balan, D. In *Aziridines and Epoxydes in Organic Synthesis* Yudin. K. Y., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pp. 185-228. (b) Zhu, Y.; Wang, Q.; Cornwall, R. G.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8199-8256.
- <sup>78</sup> (a) Schmitz, E.; Jähnisch, K. *J. Geterozykl. Soedin.* **1974**, *12*, 1629. (b) Andreae, S.; Schmitz, E. *Synthesis* **1991**, 327-341. (c) Hori, K.; Sugihara, H.; Ito, Y. N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5207-5210. (d) Ishihara, H.; Hori, K.; Sugihara, H.; Ito, N. Y.; Katsuki, T. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 4272-4286. (e) Washington, I.; Houk, K. N.; Armstrong, A. *J. Org. chem.* **2003**, *68*, 6497-6501.
- <sup>79</sup> (a) Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 1049-1057. (b) Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 2664-2669.
- <sup>80</sup> Sweeney, J. B. In *Aziridines and Epoxydes in Organic Synthesis* Yudin. K. Y., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pp. 117-144.
- <sup>81</sup> (a) Mansuy, D.; Mahy, J. P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163. (b) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746.
- <sup>82</sup> (a) Shustov, G. V.; Krutius, O. N.; Voznesensky, V. N.; Chervin, I. I.; Eremeev, A. V.; Krostyanovsky, R. G.; Polyak, F. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6741-6752. (b) Garner, P.; Dogan, O.; Pillai, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1653-1656.
- <sup>83</sup> Dequirez, G.; Pons, V.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384-7395.
- <sup>84</sup> Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693-1715.
- <sup>85</sup> (a) Baret, P.; Buffet, H.; Pierre, J.-L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2493-2501. (b) Rasmussen, K. G.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1401-1402.
- <sup>86</sup> (a) Davis, F. A.; Zhou, P.; Liang, C.-H.; Reddy, R. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1511-1514. (b) Garcia Ruano, J.; Fernandez, I.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 295-298.
- <sup>87</sup> Sweeney, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4911-4919.
- <sup>88</sup> Sriraghavan, K.; Ramakrishnan, V. T. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1105-1121.
- <sup>89</sup> (a) Ittah, Y. T.; Sasson, Y.; Shahak, I.; Tsaroom, S.; Blum, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4271-4273. (b) Legters, J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4881-4884.
- <sup>90</sup> Coldham, C.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765-2809.
- <sup>91</sup> (a) Gaebert, C.; Mattay, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14297-14316. (b) Zhu, W.; Cai, G.; Ma, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5545-5548. (c) Wu, Y.; He, L.-N.; Du, Y.; Wang, J.-Q.; Miao, C.-X.; Li, W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6204-6210. (d) Laia, F. M. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2009**, *50*, 6180-6182. (e) Laia, F. M. R.; Cardoso, A. L.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8815-8822. (f) Cardoso, A. L.; Nunes, R. M. D.; Arnaut, L. G.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Synthesis* **2011**, *21*, 3516-3522.
- <sup>92</sup> Gandhi, S.; Bisai, A.; Bhanu Prasad, B. A.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2133-2143.

- <sup>93</sup> (a) Wu, J.; Sun, X.; Xia, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1509-1512. (b) Ghorai, M. K.; Ghosh, K.; Das, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5399-5403.
- <sup>94</sup> Ungureanu, I.; Klotz, P.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4615-4617.
- <sup>95</sup> Craig, R. A.; O'Connor, N. R.; Goldberg, A. F. G.; Stoltz, B. M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4806-4813.
- <sup>96</sup> (a) Bergmeier, S. C.; Lee, W. K.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5019-5022. (b) Katagiri, T.; Takahashi, M.; Fujiwara, Y.; Ihara, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7323-7329. (c) Joly, J. G.; Peeters, K.; Mao, H.; Brossette, T.; Hoornaert, G. J.; Compennolle, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2223-2226. (d) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5801-5807. (e) Moss, T. A.; Fenwick, D. R.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10076. (f) Paixão, M. W.; Nielsen, M.; Jacobsen, C. B.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3467-3470. (g) Ghorai, M. K.; Tiwari, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6173-6181.
- <sup>97</sup> (a) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Simal, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4457-4460. (b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Bernad, B. L.; Simal, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2452-2459.
- <sup>98</sup> Goll, J. M.; Fillion, E. *Organometallics* **2008**, *27*, 3622-3625.
- <sup>99</sup> Farnum, D. G.; Johnson, J. R.; Hess, R. E.; Marshall, T. B.; Webster, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5191-5197.
- <sup>100</sup> Das, H.; Kooyman, E. C. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 965-978.
- <sup>101</sup> Allen, A. D.; Kresge, A. J.; Schepp, N. P.; Tidwell, T. T. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1719-1723.
- <sup>102</sup> Munegumi, T.; Azumaya, I.; Kato, T.; Masu, H.; Saito, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 379-382.
- <sup>103</sup> (a) Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 159-161. (b) Nakagawa, M.; Kawahara, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 953-955.
- <sup>104</sup> (a) Hancock, M. T.; Pinhas, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5457-5460. (b) Sudo, A.; Morioka, Y.; Koizumi, E.; Senda, F.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7889-7891. (c) Sudo, A.; Morioka, Y.; Sanda, F.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1363-1365. (d) Wu, Y.; Liu, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6450-6452.
- <sup>105</sup> Ghorai, M. K.; Humar, A.; Tiwari, D. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 137-151.
- <sup>106</sup> Verrier, C. Thèse soutenue en 2013.
- <sup>107</sup> Smith, A. B.; Kim, D.-S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2547-2557.
- <sup>108</sup> Du, Y.; Wu, Y.; Liu, A.-H.; He, L.-N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4709-4712.
- <sup>109</sup> Valentí, E.; Pericàs, M. A.; Serratosa, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 395-397.
- <sup>110</sup> (a) Rasik, C. M.; Brown, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1673-1676. (b) Lage, M. L.; Fernández, I.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2892-2898.
- <sup>111</sup> Cycloheptylcétène : (a) voir ref 47a. éthylphénylcétène : (b) Baigrie, L. M.; Seiklay, H. R.; Twidell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5391-5396.
- <sup>112</sup> Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.
- <sup>113</sup> Bull, J. A.; Charrette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8097-8100.

- <sup>114</sup> (a) Davis, F. A.; Wu, Y.; Yan, H.; McCoull, W.; Prasad, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2410-2419. (b) Fernandez, I.; Valdivia, V.; Gori, B.; Alcudia, F.; Alvarez, E.; Khair, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1307-1310. (c) Morton, D.; Pearson, D.; Field, R. A.; Stockman, R. A. *Chem. Commun.* **2006**, 1833-1835. (d) Denolf, B.; Leemans, E.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3211-3217.
- <sup>115</sup> Davis, F. A.; Reddy, G. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4349-4352.
- <sup>116</sup> Davis, F. A.; McCoull, W.; Titus, D. D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1053-1055.
- <sup>117</sup> Revues sur les réactions d'aziridination asymétrique : (a) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2095-2919. (b) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1509-1555. (c) Degennaro, L.; Trincherà, P.; Luisi, R. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881-7929. (d) voir ref 77b.
- <sup>118</sup> (a) Cantrill, A. A.; Hall, L. D.; Jarvis, A. N.; Osborn, H. M. I.; Raphy, J.; Sweeney, J. B. *Chem. Commun.* **1996**, 2631-2632. (b) Davis, F. A.; Xu, Y.; Yan, H.; McCoull, W.; Prasad, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2410-2419.
- <sup>119</sup> Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tomasini, C.; Castejon-Bordas, M. P. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 755-762.
- <sup>120</sup> Hansen, K. B.; Finney, N. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 676-678.
- <sup>121</sup> Moran, M.; Bernardinelli, G.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta.* **1995**, *78*, 2048-2052.
- <sup>122</sup> Casarrubios, L.; Pérez, J. A.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8358-8359.
- <sup>123</sup> (a) Antilla, J. C.; Wulff, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4518-4521. (b) Loncaric, C.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3675-3678. (c) Zhang, Y.; Desai, A.; Lu, Z.; Hu, G.; Ding, Z. S.; Wulff, W. D. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3785-3803.
- <sup>124</sup> (a) Lu, Z.; Zhang, Y.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7185-7194. (b) Mukherjee, M.; Gupta, A. K.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Wulff, W. D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5643-5660.
- <sup>125</sup> Huang, L.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8892-8895.
- <sup>126</sup> (a) Gupta, A. K.; Mukherjee, M.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5866-5869. (b) Mukherjee, M.; Zhou, Y.; Gupta, A. K.; Guan, Y.; Wulff, W. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1386-1390.
- <sup>127</sup> (a) Aggarwal, V. K.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Standen, M. C. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8368-8369. (b) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G. Y.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1433-1436. (c) Aggarwal, V. K.; Ferrara, M.; O'Brien, C. J.; Thompson, A.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1635-1643. (d) Aggarwal, V. K.; Vasse, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3987-3990.
- <sup>128</sup> (a) Abramovitch, R. A.; Bailey, T. D.; Takaya, T.; Uma, V. *J. Org. Chem.* **1974**, *34*, 340-345. (b) Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawa, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361-362.
- <sup>129</sup> (a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329. Première réaction d'aziridination catalysée par le cuivre : (b) voir ref 81b.
- <sup>130</sup> Mn : (a) Noda, K.; Hosoya, N.; Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 469-471. (b) Nishikori, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9245-9248. Ru : (c) Omura, K.; Murakami, M.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 354-355. (d) Omura, K.;

Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Commun.* **2004**, 2060-2061. (e) Kawabata, H.; Omura, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1571-1574. (f) Kawabata, H.; Omura, K.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 248-256.

<sup>131</sup> Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.

<sup>132</sup> Lowenthal, R. E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373-7376.

<sup>133</sup> La reproduction des expériences de Masamune par le groupe de Evans a conduit à la 2-phényl-*N*-tosylaziridine avec un rendement de 71 % et 35 % d'excès énantiomérique.

<sup>134</sup> Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Andersson, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3563-3565.

<sup>135</sup> Llewellyn, D. B.; Adamson, D.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4165-4168.

<sup>136</sup> Quan, R. W.; Li, Z.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8156-8157.

<sup>137</sup> Li, Z.; Quan, R. W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889-5890.

<sup>138</sup> (a) Brandt, P.; Sodergren, M. J.; Andersson, P. G.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8013-8020. (b) Comba, P.; Lang, C.; Laorden, C. L. D.; Muruganatham, A.; Rajaraman, G.; Wadepohl, H.; Zajaczkowski, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5313-5328.

<sup>139</sup> Zhang, W.; Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 425-426.

<sup>140</sup> Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.

<sup>141</sup> (a) Lai, T. S.; Kwong, H. L.; Che, C. M.; Peng, S. M. *Chem. Commun.* **1997**, 2373-2374. (b) Simonato, J. P.; Pecaut, J.; Scheidt, W. R.; Marchon, J. C. *Chem. Commun.* **1999**, 989-990. (c) Liang, J. L.; Huang, J. S.; Yu, X. Q.; Zhu, N. Y.; Che, C. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1563-1572.

<sup>142</sup> Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-1548.

<sup>143</sup> (a) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 738-750. (b) Yamawaki, M.; Tanaka, M.; Abe, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Heterocycles* **2007**, *72*, 709-721.

<sup>144</sup> Pirrung, M. C.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987-5990.

<sup>145</sup> Liang, J. L.; Yuan, S. X.; Chan, P. W. H.; Che, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5917-5920.

<sup>146</sup> (a) Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6897-6900. (b) Yu, X. Q.; Huang, J. S.; Zhous, X. G.; Chi, C. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233-2236. (c) Jeffs, L.; Arquier, D.; Kariuki, B.; Bethell, D.; Page, P. C.; Hutchings, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1079-1084. (d) Yoshimura, A.; Luedtke, M. W.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2087-2091. (e) Prabhu, G.; Madhu, C.; Sureshbabu, V. V. *Indian. J. Chem. B.* **2014**, 865-870.

<sup>147</sup> Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.

<sup>148</sup> Yoshimura, A.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10538-10541.

<sup>149</sup> Gao, G. Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191-3193.

<sup>150</sup> Karabal, U. P.; Chouthaiwale, V. P.; Shaikh, T. M.; Suryavanshi, G.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6460-6462.

<sup>151</sup> Srinivas, B.; Kumar, V. P.; Sridhar, R.; Surendra, K.; Nageswar, Y. V. D.; Rao K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *261*, 1-5.

- <sup>152</sup> Huang, C.-Y. D.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9541-9544.
- <sup>153</sup> Sun, H.; Huang, B.; Lin, R.; Yang, C.; Xia, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 524-529.
- <sup>154</sup> Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, F. *Synthesis* **2000**, 75-77.
- <sup>155</sup> Li, Z.; Ren, X.; Wei, P.; Wan, H.; Shi, Y.; Ouyang, P. *Green Chem.* **2006**, *8*, 433-436.
- <sup>156</sup> Barbarotto, M.; Geist, J.; Choppin, S.; Colobort, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2780-2787.
- <sup>157</sup> Wang, C. J.; Roje, M.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6229-6237.
- <sup>158</sup> García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 179-182.
- <sup>159</sup> Jennings, W. B.; Geist, J.; Lovely, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725-3728.
- <sup>160</sup> Jin, T.; Feng, G.; Yang, M.; Li, T. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1277-1283.
- <sup>161</sup> Minakata, S.; Hayakawa, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1905-1907.
- <sup>162</sup> Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Elmman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278-1284.
- <sup>163</sup> Hodgson, D. M.; Kloesges, J.; Evans, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2781-2783.