



HAL
open science

Réactivité des cétènes et synthèse d'aziridines en chimie en flux

Isabelle Marchand

► **To cite this version:**

Isabelle Marchand. Réactivité des cétènes et synthèse d'aziridines en chimie en flux. Chimie organique. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2023. Français. NNT : 2023GRALV039 . tel-04854917

HAL Id: tel-04854917

<https://theses.hal.science/tel-04854917v1>

Submitted on 24 Dec 2024

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

École doctorale : CSV- Chimie et Sciences du Vivant

Spécialité : Chimie organique

Unité de recherche : Département de Chimie Moléculaire

Réactivité des cétènes et synthèse d'aziridines en chimie en flux Reactivity of ketenes and synthesis of aziridines in flow chemistry

Présentée par :

Isabelle MARCHAND

Direction de thèse :

Jean-François POISSON

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université Grenoble Alpes

Directeur de thèse

Sébastien CARRET

MAITRE DE CONFERENCES, Université Grenoble Alpes

Co-directeur de thèse

Rapporteurs :

Stéphanie NORSIKIAN

DIRECTRICE DE RECHERCHE, CNRS délégation Ile-de-France Sud

Thomas POISSON

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, INSA Rouen

Thèse soutenue publiquement le **23 juin 2023**, devant le jury composé de :

Jean-François POISSON

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université Grenoble Alpes

Directeur de thèse

Sébastien CARRET

MAITRE DE CONFERENCES HDR, Université Grenoble Alpes

Co-directeur de thèse

Stéphanie NORSIKIAN

DIRECTRICE DE RECHERCHE, CNRS délégation Ile-de-France Sud

Rapporteuse

Thomas POISSON

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, INSA Rouen

Rapporteur

Frédérique LOISEAU

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université Grenoble Alpes

Présidente

Jérôme JACQ

DOCTEUR EN SCIENCES, UCB Pharma

Examinateur



Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement les professeurs Thomas Poisson et Frédérique Loiseau ainsi que les docteurs Stéphanie Norsikian et Jérôme Jacq de s'être intéressés à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie aussi tout particulièrement mes directeurs de thèse, Jean-François et Sébastien, de m'avoir fait confiance et soutenue dans la réalisation de ces travaux de recherche. Vous avez été disponibles et à l'écoute, un peu dissipés parfois lors de nos échanges de fin de journée, mais les conseils prodigués étaient justes et fondés. J'ai beaucoup appris et progressé à vos côtés durant ces trois années.

Je tiens également à remercier les personnes qui ont participé à ce projet, notamment Hugo qui a réalisé un gros travail sur la synthèse des aziridines durant son stage de Master 2 et Pascale pour la synthèse de nombreuses imines.

Merci encore à Pascale de nous avoir rassemblé tous les jours lors des différentes pauses café, déjeuner ou tisane, pour passer des moments très conviviaux. Moments durant lesquels Hugo a su nous divertir avec le récit de ses nombreuses mésaventures, Frédéric nous a partagé ses meilleures blagues et histoires de thèse ou de Post-doc et Bernard, entre autres, avait toujours un mot taquin !

Un grand merci à Benjamin, toujours présent pour apporter son aide au labo ou pour discuter chimie, et d'avoir supporté mes plaintes (quasi quotidiennes à la fin des manip) lorsque la moindre brouille devenait un problème énorme.

Je tiens à remercier Laura, Tuyen et Michael pour leur bonne humeur au labo et au bureau. Un merci particulier à Michael pour son soutien lorsque la machine ou les solutions de MeLi me jouaient de mauvais tours et pour nos petites danses de la joie au labo.

Enfin, je souhaite remercier ma famille et particulièrement mes parents et mon oncle qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici grâce à leur soutien et à l'apprentissage du travail et du mérite. Et merci Emilie d'avoir été énormément présente pendant ces mois de rédaction et pour les soirées décompression au QG.

Table des matières

Abréviations	7
Schémas du matériel de chimie en flux	11
Introduction	15
I. « Batch » Versus flux	17
I.1 Différences entre chimie en « batch » et chimie en flux	17
I.2 Composition d'un système de flux	19
II. Caractéristiques de la chimie en flux	22
II.1 La diffusion	22
II.2 Les échanges de chaleur et le contrôle de la température	23
II.3 Le mélange et le transfert de masse	26
II.4 Montée en échelle	30
III. Les « + » de la chimie en flux	31
III.1 Sécurité	32
III.2 Contrôle précis des paramètres de réaction	33
III.3 Meilleure efficacité	36
a) Photochimie	36
b) Micro-onde	38
c) Electrochimie	39
III.4 Conditions opératoires extrêmes et intensification de procédés	39
III.5 Analyse en ligne et automatisation	41
IV. Les « - » de la chimie en flux	43
IV.1 Manipulation de solides en flux	43
IV.2 Techniques de traitement et purification en ligne	47
V. Objectifs de nos travaux	51
Chapitre I :	57
Réactivité des cétones en cycloaddition [2+2] en flux	57
I. Les cétones	57
I.1 Histoire	57
I.2 Structure et propriétés	59
I.3 Génération et réactivité	60
a) Thermolyse	61
b) Réarrangement de Wolff	62
c) Déshalogénéation	64
d) Déshydrohalogénéation	64
e) Conclusion	65
II. Etude de la cycloaddition [2+2] de cétones en "batch" et en flux	66
II.1 Mécanisme de cycloaddition [2+2] des cétones	66
II.2 Conditions réactionnelles et cinétique de la cycloaddition [2+2] de cétones	67
a) Diphenylcétène	69
b) Diméthylcétène	73
c) Cinétique	78
II.3 Réactivité en flux de différents cétones	81

a) Cétènes à cinétique globale rapide	81
b) Cétènes à cinétique globale lente	83
III. Conclusion	87
Chapitre II :	91
Synthèse d'aziridines et d'amines β-chlorées en flux	91
I. Les aziridines et haloamines	91
I.1 Les haloamines	91
I.2 Les aziridines	93
a) Structure, propriétés et réactivité	93
b) Voies de synthèse	94
II. Synthèse en flux d'aziridines et d'amines β-chlorées via un carbénoïde	98
II.1 Utilisation d'halométhylcarbénoïdes de lithium en flux	98
II.2 Optimisation de la synthèse d'aziridines et d'amines β -chlorées en flux	100
II.3 Généralisation de la synthèse d'aziridines	109
a) A partir de CH ₂ I ₂	109
b) A partir de CH ₂ ICl	110
II.4 Synthèse d'amines β -chlorées	111
III. Conclusion	113
Chapitre III :	117
Cycloaddition (3+2) de cétènes avec des aziridines en flux	117
I. Les lactames	117
II. Cycloaddition (3+2) de cétènes avec des aziridines	122
II.1 Contexte	122
II.2 Optimisation de la génération du cétène <i>in situ</i>	123
II.3 Cycloaddition (3+2) en flux	128
a) A partir de cétène et d'aziridine purifiés	128
b) Avec génération du cétène <i>in situ</i> en flux	129
III. Conclusion	131
Conclusions et perspectives	135
I. Conclusions	135
I.1 Réactivité des cétènes en chimie en flux	135
I.2 Synthèse d'aziridines en chimie en flux	136
I.3 Cycloaddition (3+2) de cétènes et d'aziridines	137
II. Perspectives	137
II.1 Génération de cétènes en flux	137
a) Etude de la formation de cétène par déshydrochloration	137
b) Etude de différentes voies de formation de cétènes	138
II.2 Cycloaddition (3+2) en flux	140
II.3 Synthèse d'oxazolidines en flux	140
Partie expérimentale	143
I. General remarks	145
II. Procedures and characterisations	146
II.1 Syntheses of acyl chlorides and ketenes	146
a) Syntheses of acyl chlorides	146
b) Syntheses of ketenes	149
II.2 [2+2] cycloaddition	150
II.3 Syntheses of aziridines and β -chloroamines	161

a) Batch synthesis of imines	161
b) Syntheses of aziridines	170
c) Syntheses of β -chloroamines	181
II.4 (3+2) cycloaddition	190
Bibliographie	203

Abréviations

ATR	réflexion totale atténuée
APCI	ionisation chimique à pression atmosphérique
BEMP	2- <i>tert</i> -butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
BPR	régulateur de pression
Bpy	2,2'-bipyridine
BTTP	base phosphazène P1- <i>t</i> -Bu-tris(tétraméthylène)
BV	orbitale moléculaire non occupée la plus basse en énergie
COSY	spectroscopie de corrélation (RMN)
CSTR	réacteur agité continu
Da	nombre de Damköhler
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DAST	trifluorure de diméthylaminosulfur
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	dichlorométhane
Ddiv	1-(4,4-diméthyl-2,6-dioxocyclohexylidène)isovaléryle
DEPT	transfert de polarisation amélioré sans distorsion (RMN)
DHF	2,3-dihydrofurane
DI	diamètre interne
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMA	diméthylacétamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
ESI	ionisation par électrospray
EWG	groupement électro-attracteur
FEP	éthylène propylène fluoré
Fmoc	9-fluorénylméthoxycarbonyle
GC	chromatographie en phase gaz
GP	groupement protecteur

HO	orbitale moléculaire occupée la plus haute en énergie
HPLC	chromatographie liquide à haute pression
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
HSQC	cohérence quantique unique hétéronucléaire (RMN)
IR	infrarouge
i.d.	diamètre interne
LDA	diisopropylamidure de lithium
MS	spectrométrie de masse
M. S.	tamis moléculaire
MSH	<i>O</i> -mésitylènesulfonylhydroxylamine
MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyl éther
MW	micro-onde
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
n.o.	non observé
NOESY	spectroscopie de l'effet Overhauser nucléaire (RMN)
PEEK	polyétheréthercétone
PFA	perfluoroalcoxy
PTFE	polytétrafluoroéthylène
rd	rapport diastéréoisomérique
Rdt	rendement
Re	nombre de Reynolds
RMN (NMR)	Résonance Magnétique Nucléaire
r.t.	température ambiante
SET	transfert d'un électron
St	stérique
t.a.	température ambiante
TBAB	bromure de tétrabutylammonium
Tf	trifluorométhanesulfonyle
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² , <i>N</i> ² -tétraméthyléthane-1,2-diamine
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridinyl
tpm	tour par minute
Tps	temps
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle (tosyle)

UHPLC	chromatographie liquide à ultra haute pression
UV	ultraviolet

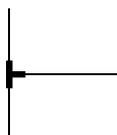
Schémas du matériel de chimie en flux



boucle d'échantillon (SL)



pompe HPLC, péristaltique ou pousse seringue (P)



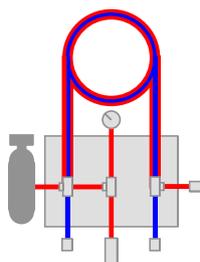
mélangeur (M)



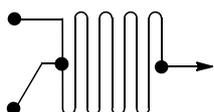
réacteur tubulaire (RT)



colonne contenant des réactifs solides ou supportés sur polymères



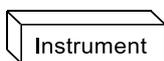
réacteur tubulaire à double paroi (tube-in-tube reactor)



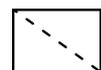
microréacteur



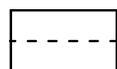
régulateur de pression (BPR)



instrument d'analyse en ligne (IR, UV, RMN,...)



filtre



membrane de séparation (liquide/liquide ou liquide/gaz)

Introduction

Introduction

La chimie en flux continu est une technologie relativement nouvelle. Bien qu'elle soit connue depuis les années 1960, son utilisation ne s'est répandue qu'à partir des années 1990 où le nombre de publication a commencé à augmenter (Figure 1, source : SciFinderⁿ) grâce à l'avancée de la technologie pour produire des microréacteurs.¹ La chimie en flux est à la base de la production pétrochimique et de l'industrie des produits chimiques de masse grâce au développement de procédés continus hautement performants, rentables et sûrs.² A l'inverse, dans l'industrie de chimie fine, le flux est moins développé dû à la diversité et à la complexité des composés produits, ainsi qu'à une production annuelle relativement faible. Pourtant, le flux possède de nombreux avantages comme une sûreté des procédés renforcée, d'excellents transferts de matière et de chaleur, ou encore l'utilisation de conditions de température et de pression extrêmes. Dans la recherche publique, la chimie en flux suscite un fort engouement depuis une quinzaine d'années, et de nombreuses revues paraissent depuis 2006 sur son utilisation dans des domaines variés. Des revues telles que « The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry »,³ de Seeberger et coll. ou encore la revue de Jensen et coll.⁴ quelques années plus tôt, donnent les clés pour réussir dans le domaine de la chimie en flux et une aide à la décision pour mener une réaction en flux ou non. Kappe et Hone, quant à eux fournissent un guide⁵ aux chimistes en flux afin d'uniformiser leurs protocoles expérimentaux avec suffisamment de détails pour qu'ils soient reproductibles par quiconque ayant le matériel nécessaire.

¹ F. Darvas, G. Dormán, V. Hessel, *Flow Chemistry, Fundamentals*, De Gruyter, Berlin, Boston, **2014**.

² B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688–6728.

³ M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.

⁴ R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502–7519.

⁵ C. A. Hone, C. O. Kappe, *Chem. Methods* **2021**, *1*, 454–467.

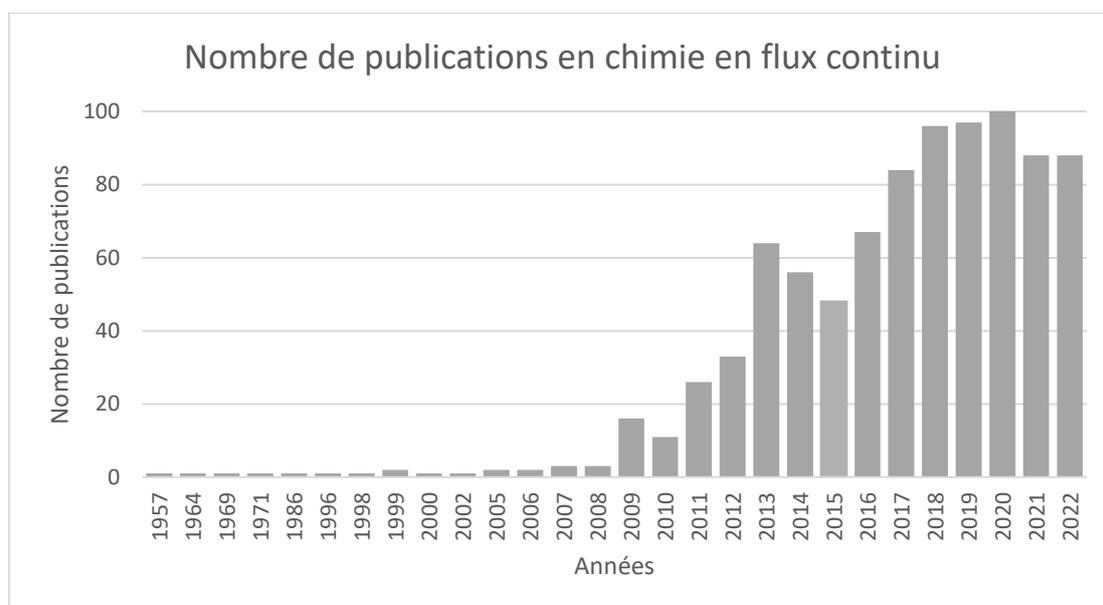


Figure 1 : Nombre de publications en chimie en flux continu par année depuis 1957 (source : SciFinder[®])

La mise en œuvre de procédés continus est souvent utilisée comme argument de durabilité par les chimistes en flux. En effet, la chimie en flux permet de répondre à certains principes de la chimie verte :⁶

- Rendement énergétique élevé dû à une capacité de transfert de chaleur et de matière élevée ;
- Intégration aisée d'instruments d'analyses pour le contrôle de procédé ;
- Procédés intrinsèquement sûrs grâce à la faible quantité de matière en présence dans le système (réacteur de diamètre/volume faible).

⁶ D. Dallinger, C. O. Kappe, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2017**, 7, 6–12.

- Les 12 Principes de la Chimie Verte**
1. Prévenir le gaspillage
 2. Economie d'atomes
 3. Méthodes de synthèse moins dangereuses
 4. Conception de produits chimiques plus sûrs
 5. Solvants et auxiliaires moins polluants
 - 6. Conception axée sur l'efficacité énergétique**
 7. Utilisation de matières premières renouvelables
 8. Réduire le nombre de dérivés
 9. Catalyse
 10. Conception en vue de la dégradation
 - 11. Analyse en temps réel pour prévenir la pollution**
 - 12. Une chimie intrinsèquement plus sûre pour prévenir les accidents**

Figure 2 : Principes de la chimie verte et les impacts de la chimie en flux continu (en orange)⁶

I. « Batch » Versus flux

I.1 Différences entre chimie en « batch » et chimie en flux

La chimie en « batch » est séquentielle, les étapes sont réalisées les unes après les autres : les réactifs sont tout d'abord chargés dans le ballon (réacteur), ils sont ensuite mélangés pendant un temps donné à une certaine température, puis la réaction est finalement stoppée par l'ajout d'une dernière espèce. En flux, une fois le procédé démarré, toutes ces étapes sont simultanées, les réactifs s'écoulent continuellement dans le réacteur maintenu à une température donnée, puis ce flux est mélangé en fin de réacteur avec la solution de neutralisation de la réaction étant elle aussi pompée en continu.¹

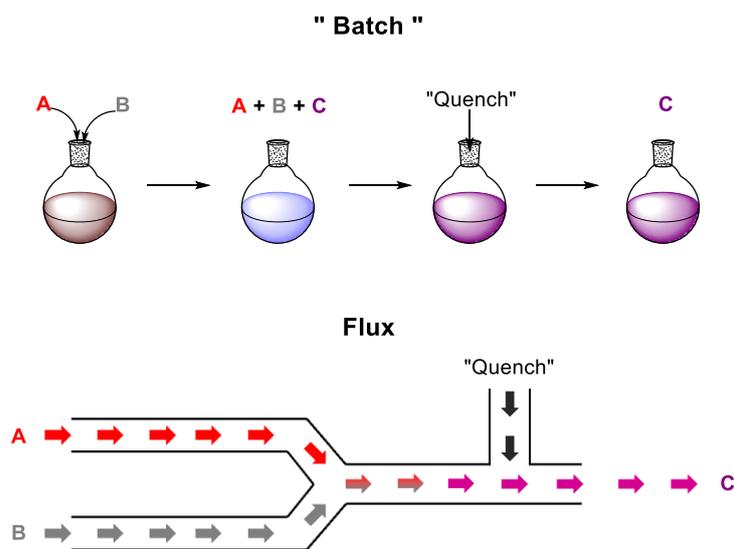


Figure 3 : Chimie en "batch" versus chimie en flux

En flux, la stœchiométrie des réactifs est définie par la concentration et le ratio des débits de chaque réactif alors qu'en « batch », seule la concentration et donc la quantité molaire définit la stœchiométrie.¹

Le temps de résidence de la réaction en flux est déterminé par le volume du réacteur ainsi que le débit du fluide qui s'écoule ; la progression de la réaction est alors caractérisée par la distance parcourue dans le réacteur. La concentration relative entre réactif et produit est donc différente pour chaque segment de réacteur et la concentration en réactif décroît au fur et à mesure de la distance parcourue le long du réacteur. En « batch », la progression de la réaction est simplement définie par le temps au cours duquel le mélange réactionnel est resté en ballon avant que la réaction ne soit stoppée. La concentration est homogène dans tout le ballon à un temps donné et la concentration en réactifs décroît au cours du temps.^{1,3} Lors d'une montée en échelle, la réaction en flux est donc dépendante du temps durant lequel les réactifs sont envoyés dans le réacteur et non plus de la taille du réacteur (ballon en « batch ») utilisé. Il est aussi possible de paralléliser des réacteurs pour augmenter l'échelle.⁵

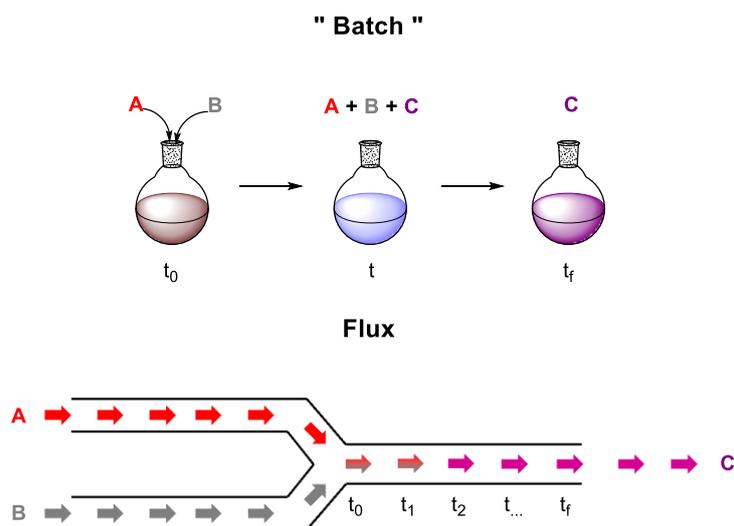


Figure 4 : Progression d'une réaction en "batch" et en flux

I.2 Composition d'un système de flux

La chimie en flux nécessite un équipement spécifique, très différent de celui utilisé en chimie « traditionnelle » en ballon. Tout d'abord, les réactifs sont envoyés dans le système grâce à des pompes. Les pompes les plus couramment utilisées sont les pompes HPLC à piston, qui supportent bien la pression élevée, les pompes péristaltiques, qui ne supportent pas autant la pression mais peuvent être utilisées pour pomper des solutions contenant des suspensions, ou encore les pousse seringues, qui sont les plus précis à faibles débits. Les solutions de réactifs peuvent être pompées à partir de solutions stockées en bouteille ou injectées à partir d'une boucle d'échantillonnage gérée par une valve rhéodyne, puis elles sont réunies au niveau du mélangeur. Différentes géométries de mélangeur (Y, T, ancre, croix, tube avec obstacles intégrés, etc) peuvent être utilisées selon l'efficacité du mélange requise ainsi que des débits utilisés.



Figure 5 : Mélangeurs utilisés en chimie en flux (de gauche à droite : Y, T ancre, croix, tube avec obstacles intégrés)

Une fois mélangée, la solution passe par le réacteur dont le matériau et la forme peuvent être très différents selon la réaction à réaliser. Les réacteurs tubulaires sont les plus simples, avec un diamètre

interne (DI) de l'ordre du micro- ou millimètre, et le choix du matériau de ces réacteurs est important et dépend des conditions opératoires (température, pH, solvant et pression). Ils peuvent être confectionnés en acier inoxydable qui permet de réaliser des réactions à haute température (> 200 °C) ou en polymère (PFA, PTFE, PEEK, etc), plus résistant chimiquement aux conditions acides et basiques et transparent aux UV (PFA) pour réaliser des réactions photochimiques. Les microréacteurs sont des plaques en verre, quartz, silicone ou encore en alliage métallique dans lesquelles sont usinés des canaux (DI de l'ordre du μm ou mm) pour le passage des réactifs. Ces réacteurs sont souvent utilisés pour des réactions ultra-rapides, car elles permettent un mélange très efficace des réactifs grâce à leurs canaux en serpentin. Les colonnes remplies sont quant à elles utilisées pour des réactions liquide/solide, gaz/solide ou gaz/liquide/solide. Elles permettent d'utiliser des réactifs solides ou supportés sur résine et sont souvent utilisées pour des réactions catalysées. Les réacteurs tubulaires à double paroi permettent par exemple de réaliser des réactions gaz/liquide en injectant le gaz dans un tube semi-perméable pour qu'il diffuse dans la phase liquide se trouvant dans le tube externe. Les réacteurs électrochimiques sont constitués de deux électrodes (anode et cathode) séparées par une plaque en polymère, traversée par des canaux pour le passage des réactifs. Des réacteurs en flux couplés aux micro-ondes sont aussi disponibles et permettent un chauffage efficace grâce aux ondes électromagnétiques et pourraient être avantageux pour l'utilisation de réacteur avec un diamètre interne plus large ($>> 1 \text{ mm}$), là où le chauffage conventionnel par conduction serait moins efficace.⁷

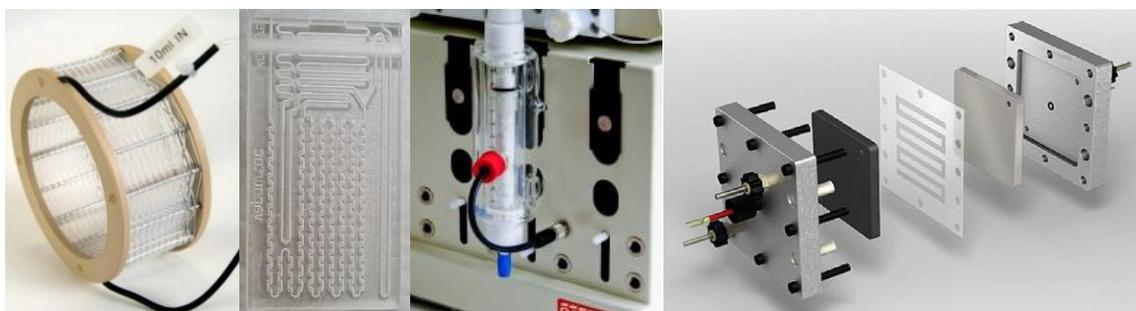


Figure 6 : Différents réacteurs utilisés en chimie en flux (de gauche à droite : réacteur tubulaire, microréacteur, colonne, réacteur électrochimique)

A la suite du réacteur, peut être placé un instrument d'analyse (UV, IR, RMN, MS, Raman, ...) afin de suivre l'avancement de la réaction. Avant d'être collecté, le flux de la réaction passe par le régulateur de pression (BPR) qui sert à maintenir une pression constante au sein du montage. Il est aussi utilisé pour garder le solvant à l'état liquide quand il est chauffé au-dessus de son point d'ébullition. Il existe deux types de régulateur de pression, statique ou ajustable. Le régulateur a une pression de consigne et ne laisse passer le flux qu'une fois cette pression de consigne dépassée. Pour

⁷ T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956–11968.

les régulateurs statiques, cette consigne est prédéfinie alors que pour les régulateurs ajustables, la pression de consigne peut être réglée manuellement ou électroniquement.

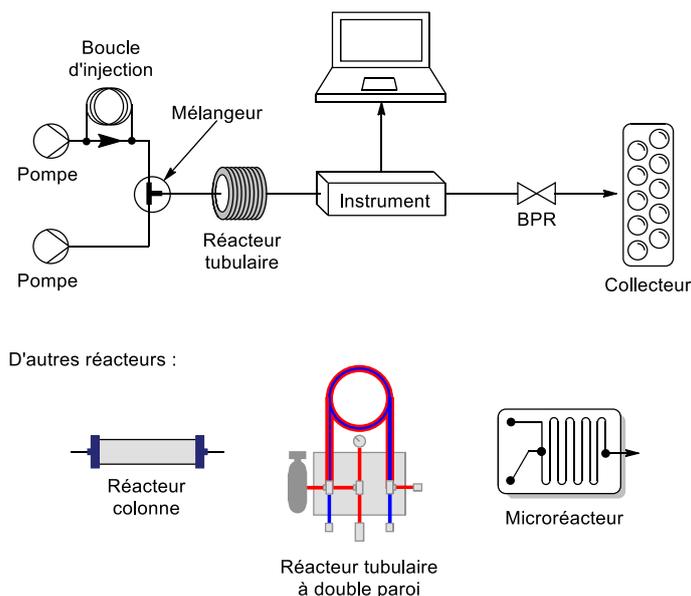


Figure 7 : Schéma d'un système fluïdique

De nombreuses compagnies proposent tout le matériel nécessaire pour concevoir ses propres systèmes de flux ou des systèmes clés en main pouvant être contrôlés par un logiciel. Ces systèmes sont assez couteux et de nombreuses publications démontrent aussi l'efficacité de systèmes en flux artisanaux simples. Ils peuvent être fabriqués de toutes pièces facilement à l'aide de pousse seringues par exemple, connectés à un réacteur tubulaire réalisé dans un tube en polymère, découpé à la bonne longueur pour atteindre le volume désiré.

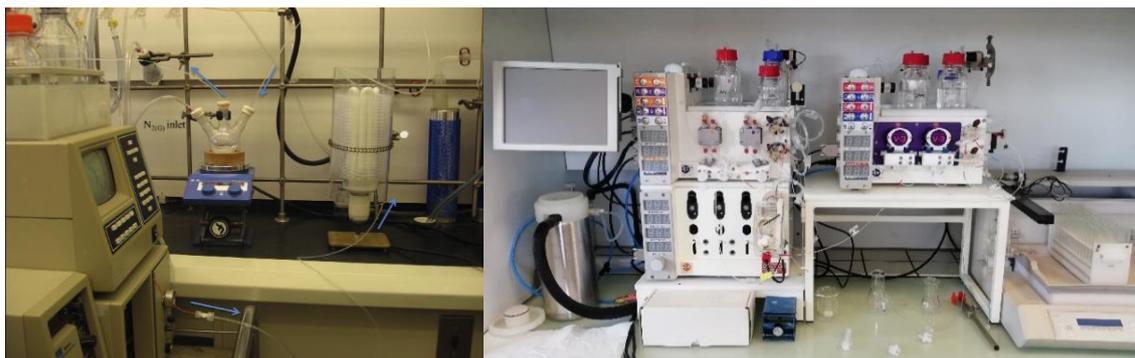


Figure 8 : Système en flux artisanal de réacteur photochimique à gauche⁸ avec pompe de chromatographie liquide basse pression et système commercial Vapourtec à droite

⁸ Y. S. M. Vaske, M. E. Mahoney, J. P. Konopelski, D. L. Rogow, W. J. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11379–11385.

II. Caractéristiques de la chimie en flux

II.1 La diffusion

En flux, l'écoulement du fluide sous pression est soumis au phénomène de dispersion. En microréacteur, le fonctionnement de l'écoulement est laminaire et crée un profil de vitesse parabolique (Figure 9). A l'entrée du canal, les vecteurs de vitesse sont tout d'abord égaux puis plus loin dans le canal, le fluide s'écoule plus rapidement au centre du canal que près des bords (Figure 9). Le régime d'écoulement est déterminé par le nombre de Reynolds (Re) qui est le rapport des forces d'inertie sur les forces visqueuses. En flux, le régime est considéré comme laminaire pour $Re < 2100$ (dominé par la viscosité) et turbulent pour $Re > 4000$ (dominé par l'inertie).^{1,3,4}

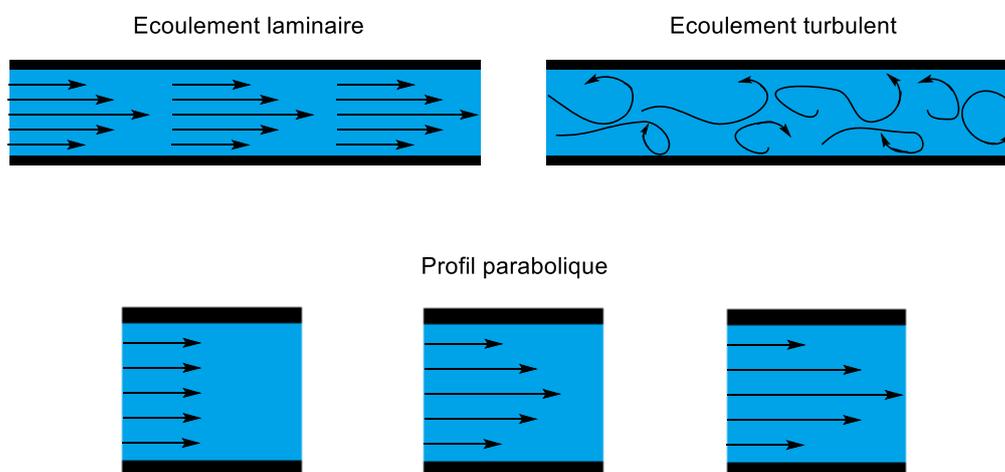


Figure 9 : Profil d'écoulement laminaire et turbulent¹

La dispersion des vitesses d'écoulement se traduit par une variation de la durée passée dans le réacteur par le fluide et est généralement appelée distribution des temps de séjour (Figure 10). Ce phénomène de distribution peut jouer un rôle important sur l'appréciation de la conversion ou du rendement, en particulier lorsque le volume de la réaction est significativement plus faible que le volume du réacteur. Ce phénomène de dispersion mène donc à des conversions et/ou des rendements différents si la globalité du volume réactionnel est recueillie (conversion/rendement global) ou si seul le volume de réaction dans un état de régime permanent (conditions stables) est collecté (Figure 11).^{1,3,4}

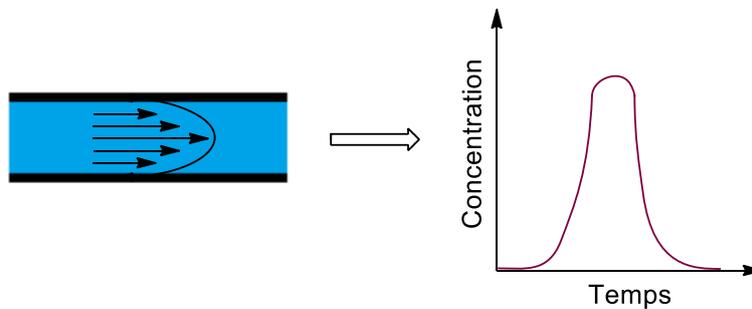


Figure 10 : Profil de vitesse parabolique en flux résultant à la distribution du temps de séjour³

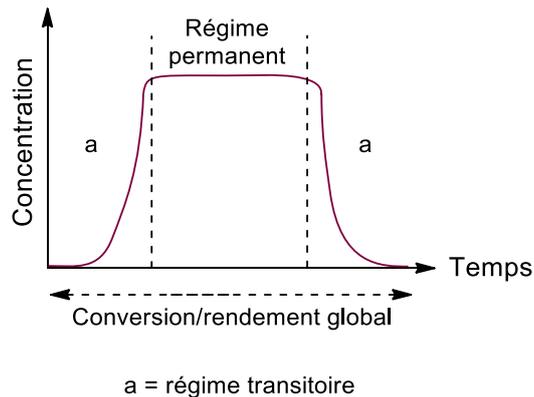


Figure 11 : Différence de la conversion et/ou du rendement selon le régime du fluide³

II.2 Les échanges de chaleur et le contrôle de la température

Lors de la mise en œuvre d'une réaction, il est important de maîtriser la température. Nous sommes souvent contraints de chauffer un mélange réactionnel afin d'augmenter la vitesse de la réaction ou au contraire de le refroidir dans le cas d'une réaction exothermique afin de maîtriser la température de la réaction. Les échanges de chaleur entre le mélange réactionnel et le milieu environnant jouent un rôle essentiel pour le contrôle de la température. La vitesse de transfert de chaleur, pour des réactions exothermiques, dépend de différents facteurs :

- Le taux de chaleur généré par la réaction ;
- Le taux de chaleur évacué du mélange réactionnel par convection ou conduction vers la paroi du réacteur ;
- Le taux de chaleur évacué des parois du réacteur par conduction vers l'environnement alentour ;
- La dimension du réacteur.

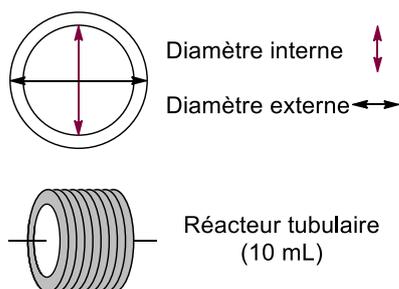
Les mêmes facteurs s'appliquent pour les réactions endothermiques mais le flux de chaleur est inversé. Les échanges de chaleur se produisent depuis l'intérieur et l'extérieur du réacteur *via* sa surface. Le rapport surface sur volume du réacteur est donc un facteur important et plus la surface d'échange est grande, plus ce rapport est élevé et plus les échanges de chaleur sont efficaces. Les réacteurs tubulaires ou les microréacteurs (plaques) sont constitués de canaux dont la taille est de l'ordre du micro- ou

millimètre leur permettant d'avoir des rapports surface/volume beaucoup plus élevés (Tableau 1 et Tableau 2) que ceux des ballons utilisés en chimie « traditionnelle ». Les transferts de chaleur dans les réacteurs en flux sont donc beaucoup plus rapides et efficaces et permettent de garder des températures de réaction quasi constantes. Ces échanges de chaleur dépendent aussi du matériau utilisé pour le réacteur et seront encore plus efficaces en utilisant de l'acier inoxydable ($10 \text{ W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$) ou du silicone ($150 \text{ W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$) ayant une conductivité thermique élevée (à titre indicatif : PTFE = $0,1 \text{ W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$).^{1,3,4}



Entrée	Volume (mL)	Rapport surface/volume ($\text{cm}^2.\text{mL}^{-1}$)
1	25	1,66
2	50	1,31
3	100	1,04
4	250	0,77
5	1000	0,48

Tableau 1 : Rapports surface/volume d'un ballon "batch"⁹



Entrée	Diamètre interne (mm)	Longueur du réacteur (m)	Rapport surface/volume ($\text{cm}^2.\text{mL}^{-1}$)
1	0,4	76,6	100
2	0,6	35,4	67
3	0,8	20	50
4	1	12,7	40

Tableau 2 : Rapports surface/volume d'un réacteur tubulaire de 10 mL⁹

Le faible diamètre des réacteurs de flux permet de fournir une distribution étroite de la température au sein du réacteur contrairement aux profils de température plus large au sein d'un réacteur « batch » (Figure 12). Ceci permet un contrôle de la température plus précis et évite potentiellement la formation de produits de réactions secondaires ou la dégradation.

⁹ D. L. Browne, *Ecole Thématique Synt_Flux – CNRS 2018*.

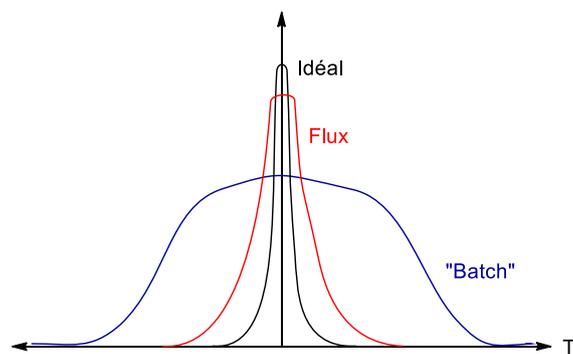


Figure 12 : Distribution de la température en "batch" ou en flux¹⁰

Les réactions qui mènent à deux produits potentiels, provenant de voies cinétiques ou thermodynamiques sont très sensibles à la température (Figure 13). La distribution étroite de température du flux permet de former le produit sous contrôle cinétique alors qu'en « batch », le produit thermodynamique sera aussi formé entraînant une perte de sélectivité en produit cinétique.¹⁰

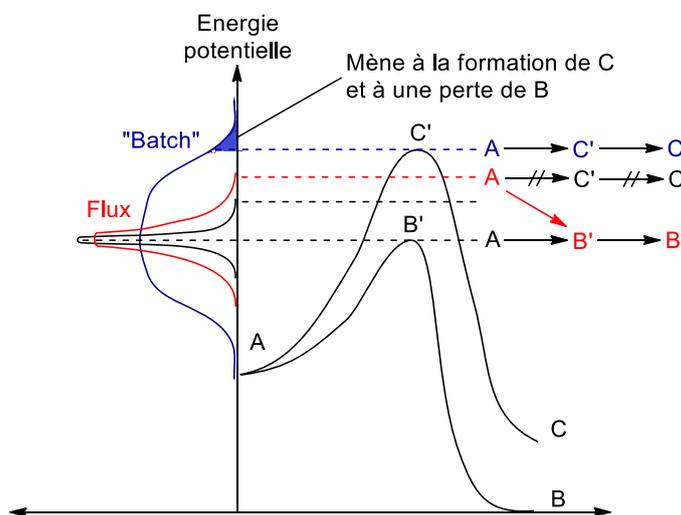


Figure 13 : Contrôle cinétique ou thermodynamique selon la température appliquée en flux ou en « batch »¹⁰

Le contrôle de la température en flux a, par exemple, été bénéfique pour la montée en échelle de la réaction de nitration d'un dérivé de pyrazole **1** (Schéma 1).^{10,11} En « batch », il était difficile de maintenir une température de réaction cible de 70 °C. La réaction étant fortement exothermique, le mélange a atteint une température de 100 °C, température à laquelle le produit désiré **2** se décarboxyle pour donner le composé **3**. En flux, la réaction a été menée à une température de 90 °C, et a permis d'éviter la décarboxylation du produit nitré **5** grâce au bon ajustement de la température (Figure 14).

¹⁰ T. Schwalbe, V. Autze, M. Hohmann, W. Stirner, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 440–454.

¹¹ G. Panke, T. Schwalbe, W. Stirner, S. Taghavi-Moghadam, G. Wille, *Synthesis* **2003**, 2827–2830.

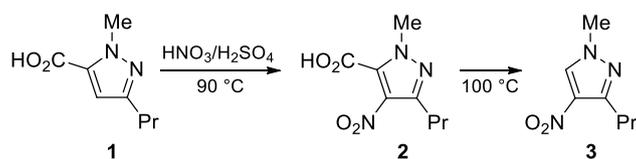


Schéma 1 : Nitration et décarboxylation d'un dérivé de pyrazole

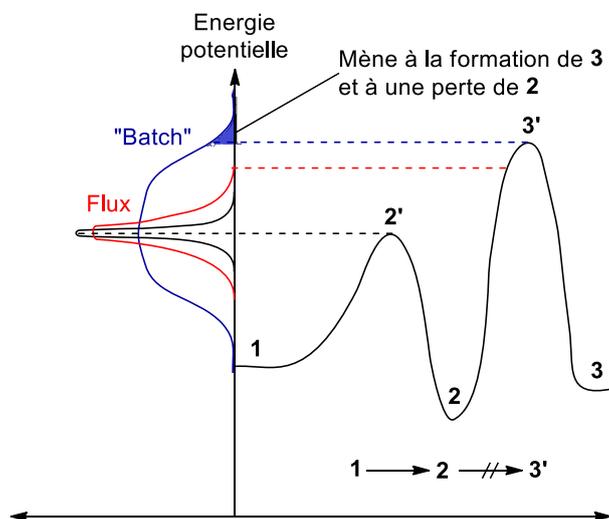


Figure 14 : Suppression de la seconde réaction par ajustement de la température¹⁰

En flux, le système sous pression permet de mener aisément des réactions à des températures plus élevées que la température d'ébullition du solvant. En « batch », pour augmenter la température d'une réaction qui se fait à reflux, il faut utiliser un solvant ayant une température d'ébullition plus élevée ce qui limite le choix de solvant et peut compliquer le traitement de la réaction. L'utilisation de réacteur scellé, sous pression, permet d'utiliser des solvants ayant des températures d'ébullition plus basses mais le volume de tête diminue l'efficacité de la réaction si un réactif a un bas point d'ébullition. De plus, plus le volume du réacteur sous pression est grand, plus le danger résultant est élevé. En flux, ce danger peut être atténué par l'utilisation de réacteur de volume réduit et donc une quantité de réactifs momentanément engagés faible.

II.3 Le mélange et le transfert de masse

En « batch », dans les réacteurs classiques le mélange est inhomogène. A l'échelle du laboratoire, les réacteurs sont en régime laminaire ou transitoire. En régime transitoire, le flux est turbulent au niveau du mélangeur et laminaire dans les parties plus éloignées (Figure 15) et le mélange depuis et vers ces zones ne se fait que par diffusion.^{3,4} En flux, malgré le profil d'écoulement laminaire, la géométrie des réacteurs (canaux étroits, diamètre de l'ordre du micro- ou millimètre) permet un mélange rapide et homogène. La rapidité du transport de masse en flux est due au chemin de diffusion court entre les deux parois du réacteur, si bien que seulement quelques secondes sont nécessaires à une molécule pour diffuser vers une paroi du réacteur à partir de son centre. En « batch », une même

molécule mettrait des heures pour atteindre la paroi du réacteur à partir du centre uniquement par diffusion.¹

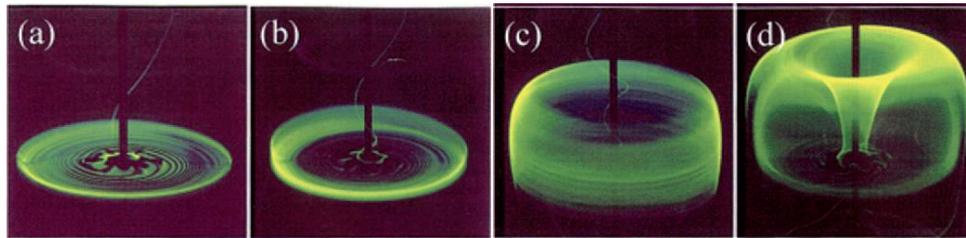


Figure 15 : Dispersion d'un colorant fluorescent dans un réacteur mélangé par un rotor à différents temps :
a) 3 s, b) 5 s, c) 10 s et d) 30 s⁴

Dans le cas de réactions rapides, « réaction flash », un transfert de masse efficace et par conséquent un bon mélange, est nécessaire. En effet, la conversion et/ou la sélectivité d'une réaction dépend fortement du mélange lorsque la vitesse de la réaction est supérieure à la vitesse de mélange. Le nombre de Damköhler (Da) exprime la vitesse d'une réaction par rapport à la vitesse du transfert de matière. Quand $Da < 1$, le mélange est quasi totalement homogène (> 95%) et la transformation est limitée par la vitesse de la réaction alors que quand $Da > 1$, la vitesse de la réaction est limitée par le transport de masse posant des problèmes de gradients de concentration au sein du système.^{3,4} L'influence d'un mélange efficace est démontré par l'exemple de réaction Figure 16. Lorsque le produit désiré **C** est formé, à partir des réactifs **A** et **B**, une réaction compétitive entre **B** et **C** peut avoir lieu pour donner le sous-produit **S**. Dans le cas d'un mélange peu efficace ($Da > 1$) **A** et **B** auront réagi avant que le mélange ne soit homogène, à l'interface entre les deux réactifs, créant une concentration local en produit **C** à proximité de **B**. **B** et **C** peuvent ainsi réagir pour donner le sous-produit **S** en quantité non négligeable. A l'inverse, lorsque le mélange est plus rapide ($Da < 1$), les réactifs **A** et **B** sont mélangés de façon homogène avant qu'ils n'aient réagi ensemble conduisant à une formation principalement du produit **C**.³

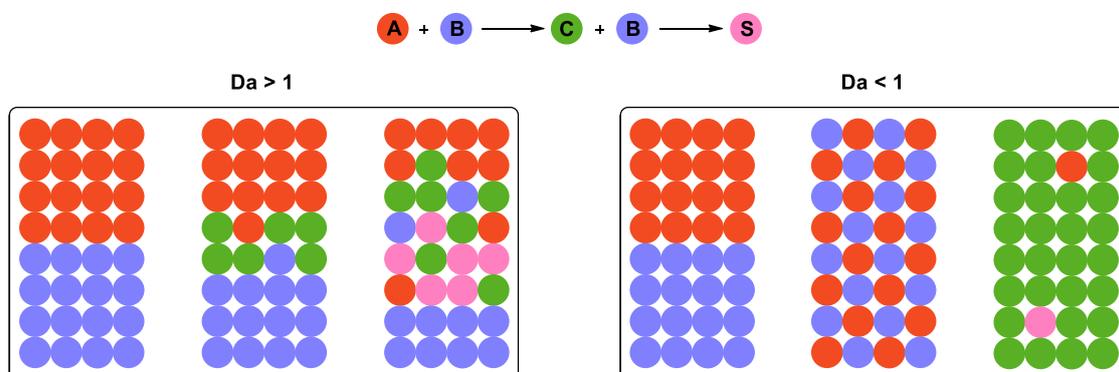


Figure 16 : Représentations du mélange pour $Da > 1$ et $Da < 1$ dans le cas de réactions compétitives³

Le type de mélangeur utilisé en entrée de réacteur influe sur l'efficacité du mélange des réactifs introduits dans le réacteur. Il existe deux types de mélangeurs, les mélangeurs passifs et actifs. Le

mélange actif est réalisé par un apport d'énergie externe comme les ultrasons ou un champ électrique ou magnétique.¹² Le mélange passif quant à lui se produit à une vitesse proportionnelle aux propriétés du fluide, au débit et au trajet physique à travers le mélangeur. La majorité des procédés en flux utilisent des mélangeurs passifs dont une multitude de géométries différentes existe. Les performances de mélangeurs passifs commerciaux ont été étudiées dans de nombreuses revues.¹³ Seules les propriétés des mélangeurs passifs seront abordées par la suite.

Kockmann et coll. ont déterminé par calculs théoriques (méthode : CFD-ACE+ par CFDRC Corp.) les différents régimes existants dans un mélangeur en T selon la vitesse du fluide.^{13a} Tout d'abord, en flux laminaire (vitesse < 0,1 m.s⁻¹ et $1 < Re < 13$), l'écoulement est symétrique et en lignes droites. Le transport de masse est bon mais dépend uniquement de la diffusion et cause un gradient de concentration au milieu du canal. En régime de vortex ($0,5 < \text{vitesse} < 1 \text{ m.s}^{-1}$ et $77 < Re < 130$), le flux est toujours symétrique mais forme un vortex à la rencontre des deux fluides. Le transfert de matière est toujours déterminé par la diffusion, mais en régime de vortex, la qualité du mélange diminue. Enfin, en flux d'engouffrement ($1 < \text{vitesse} \leq 2 \text{ m.s}^{-1}$ et $250 \leq Re \leq 310$), la symétrie de l'écoulement est rompue et les lignes de courant atteignent la moitié opposée du canal. Pour ce régime d'engouffrement, la convection est le phénomène déterminant du transfert de masse, mais après une certaine distance dans le canal celui-ci s'évanouit et laisse place à un flux laminaire et donc un transport de matière par diffusion. Cependant, c'est le flux d'engouffrement qui donne la meilleure qualité de mélange au sein du mélangeur.

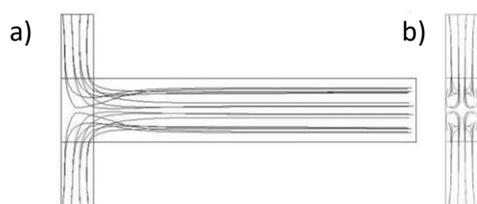


Figure 17 : Vue d'un mélangeur en T a) de dessus, b) de côté à l'entrée des fluides^{13a}

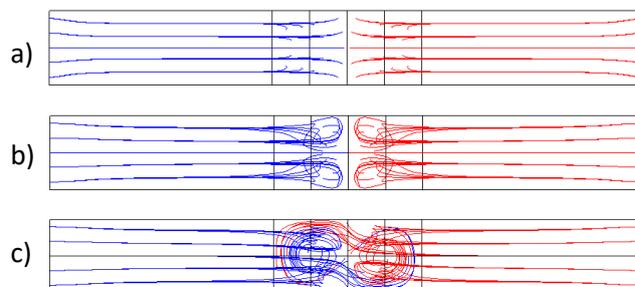


Figure 18 : Types de régimes d'écoulement dans un mélangeur en T : a) laminaire, b) vortex, c) engouffrement^{13a}

Le même régime d'engouffrement est observé pour les mélangeurs en ancre. Le début de ce régime est caractérisé (calculs théoriques) par un nombre de Reynolds critique inférieur pour un

¹² V. Hessel, H. Löwe, F. Schönfeld, *Chem. Eng. Sci.* **2005**, *60*, 2479–2501.

¹³ (a) N. Kockmann, H. Becker, C. Föll, P. Woias, *Proc. of SPIE* **2003**, *4983*, 319–329. (b) J. Haber, H. Ausserwoeger, C. Lehmann, L. Pillet, B. Schenkel, B. Guélat, *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 2456–2463. (c) J. M. Reckamp, A. Bindels, S. Duffield, Y. C. Liu, E. Bradford, E. Ricci, F. Susanne, A. Rutter, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 816–820. (d) S. Camarri, A. Mariotti, C. Galletti, E. Brunazzi, R. Mauri, M. V. Salvetti, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2020**, *59*, 3669–3686.

mélangeur en ancre que pour un mélangeur en T ($Re \approx 140$) et il augmente selon l'angle de mélange θ .^{13d} Par exemple, le régime d'engouffrement se produit à $Re \approx 110$ pour un angle θ de 200° et à $Re \approx 100$ pour $\theta = 220^\circ$. En outre, la simple inclinaison des canaux vers le bas (mélangeur en ancre) améliore les performances de mélange sur toute la gamme des conditions de fonctionnement par rapport au mélangeur en T.

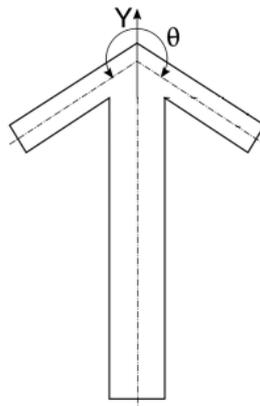


Figure 19 : Schéma d'un mélangeur en ancre avec angle de mélange θ ^{13d}

Les travaux de Reckamp et coll.^{13c} ou de Haber et son équipe^{13b} comparent expérimentalement différents types de mélangeurs passifs, du simple T aux mélangeurs plus complexes utilisant la méthode de division et recombinaison des flux. Les méthodes expérimentales utilisées pour déterminer les temps de mélange sont celles de Bourne¹⁴ ou de Villermaux-Dushman¹⁵ qui reposent toutes les deux sur des réactions compétitives. Les principes de mélange des différents mélangeurs passifs testés peuvent être séparés en quatre catégories :

- Le mélange par contact des fluides (mélangeurs en T, Y) ;
- Le mélange à l'aide d'obstacles (microréacteur avec canaux en serpentins, ancre contenant un fritté sur le canal de sortie, etc) ;
- Le mélange par division et recombinaison des flux ;
- Le mélange par multi-laminage.

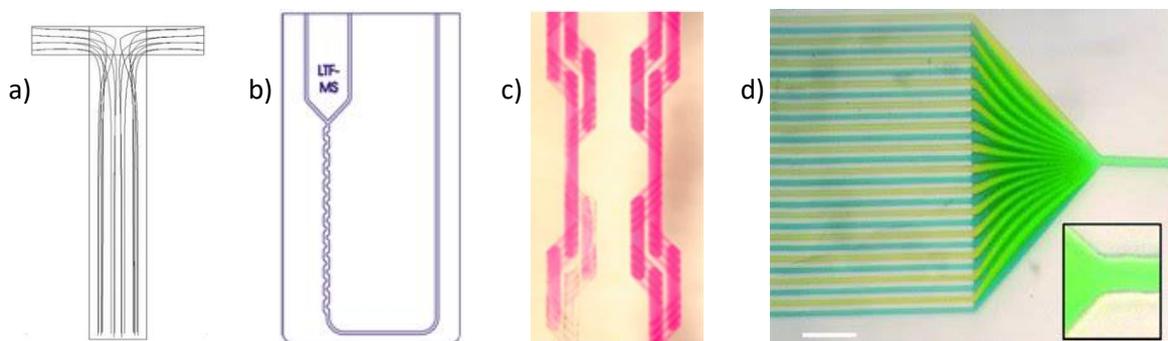


Figure 20 : Catégories de mélange : a) contact, b) obstacles, c) division/recombinaison, d) multi-laminage

¹⁴ J. R. Bourne, O. M. Kut, J. Lenzner, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1992**, *31*, 949–958.

¹⁵ M.-C. Fournier, L. Falk, J. Villermaux, *Chem. Eng. Sci.* **1996**, *51*, 5053–5064.

Le mélange des fluides au sein d'un mélangeur, n'est pas simplement dû aux propriétés du fluide, le design du mélangeur joue un rôle important. Les mélangeurs par simple contact apparaissent comme étant les moins efficaces puisque pour atteindre un temps de mélange de 150 ms ($T : 0,8 \text{ mm DI}$), un débit élevé ($\geq 20 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) est nécessaire.^{13b} A faible débit ($< 5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) le temps de mélange est alors de l'ordre de la seconde. Cependant pour un mélangeur en T de diamètre interne inférieur (0,25 mm), un temps de mélange de 150 ms est atteint dès $5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Les mélangeurs plus complexes (à obstacles, division/recombinaison des flux ou multi-laminage) offrent quant à eux des mélanges plus efficaces à des débits bien plus faibles. Les mélangeurs en ancre (DI 0,5 mm et fritté $10 \mu\text{m}$) et à obstacles (Herringbone, DI 1,1 mm), par exemple, atteignent un temps de mélange inférieur à 150 ms à partir de $4 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Les mélangeurs à division/recombinaison des flux semblent être les plus efficaces à faibles débits, le Caterpillar IMM (DI 0,15 mm) atteint par exemple un temps de mélange bien inférieur à 150 ms dès un débit de $2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Toutefois, plus le diamètre du mélangeur est faible, plus l'obstruction est rapide en cas de formation de précipité. Les mélangeurs ayant un diamètre interne supérieur à 0,5 mm sont donc plus robustes car ils ont un temps d'opération moyen avant obstruction plus élevé. Ainsi, les mélangeurs les plus performants (temps de mélange et résistance à l'obstruction) semblent être les mélangeurs à obstacles avec un diamètre aux alentours de 1 mm.

II.4 Montée en échelle

En « batch », la montée en échelle peut s'avérer plus ou moins complexe selon la réaction à réaliser car il est nécessaire de maîtriser les différents paramètres de la réaction pouvant jouer sur la conversion, le rendement, la sélectivité ou la formation de sous-produits. Ainsi, l'efficacité du mélange, la température et le temps de la réaction doivent être contrôlés précisément.

En flux, pour une montée en échelle simple, il suffit d'exécuter la réaction sur une plus longue période sans changer les paramètres de la réaction, afin d'obtenir la quantité de produit désiré. Cependant, s'il est nécessaire d'augmenter la productivité, c'est-à-dire d'augmenter la quantité de matière produite en fonction du temps, différentes solutions sont possibles, soit par parallélisation soit par dimensionnement.⁵ La parallélisation est le fait d'exécuter la réaction dans plusieurs réacteurs identiques en parallèles, cette méthode permet de conserver les caractéristiques hydrodynamiques et de transfert du réacteur individuel, mais s'avère en réalité peu pratique car la distribution du fluide n'est pas uniforme et peut donc entraîner une différence de conversion et/ou de rendement pour chaque réacteur.¹⁶ L'approche privilégiée est donc le dimensionnement qui peut être réalisé par augmentation de la longueur du réacteur, augmentation du diamètre du réacteur ou par combinaison de ces deux solutions. Néanmoins, cette méthode modifie significativement les propriétés

¹⁶ Z. Dong, Z. Wen, F. Zhao, S. Kuhn, T. Noël, *Chem. Eng. Sci.* **2021**, *10*, 100097–100129.

hydrodynamiques et de transferts, il est alors nécessaire de sélectionner une géométrie correcte du réacteur afin de garder une bonne fonction de mélange et de transfert de chaleur. Même s'il est nécessaire de quantifier à nouveau les échanges de matière et de chaleur dans le cas d'un dimensionnement par augmentation du diamètre du réacteur, une montée en échelle en flux est tout de même plus facile à mettre en œuvre car la résistance au transfert de chaleur augmente linéairement avec la taille des canaux du réacteur. En « batch », la relation entre cette résistance et la taille du réacteur est difficile à quantifier car le transfert de chaleur par convection dépend de la taille du ballon/réacteur, de l'agitation et du niveau de liquide, rendant les échanges de chaleur lors d'une montée en échelle moins prévisibles.^{3,4}

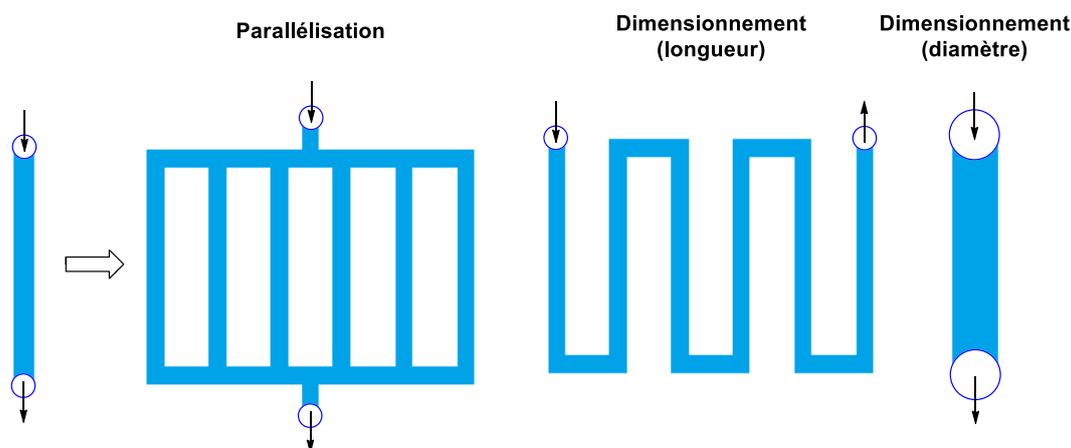


Figure 21 : Solutions de montée en échelle pour une augmentation de la productivité en flux^{5,16}

III. Les « + » de la chimie en flux

La chimie en flux continu offre de nombreux avantages à la réalisation de procédés chimiques. Les dimensions étroites des réacteurs offrent de très bonnes capacités de transfert de masse et de chaleur rendant les réactions ultra-rapides ou exothermiques plus simples à mettre en œuvre. La sécurité des procédés est renforcée par l'introduction de quantités réduites de composés toxiques ou dangereux au sein des réacteurs. Les paramètres (température, pression, débit/temps de résidence) d'une réaction sont contrôlés avec précision et peuvent permettre l'amélioration du temps de réaction, de la sélectivité ou du rendement et une meilleure reproductibilité. Les systèmes en flux permettent aussi d'atteindre des conditions de température et de pression élevées afin de mener des réactions dans des conditions extrêmes aisément. En outre, l'analyse en ligne et l'automatisation de la chimie en flux permettent un suivi des procédés en temps réel ainsi qu'un gain de temps lors de leur optimisation. Quelques exemples concrets afin d'illustrer ces nombreux atouts sont décrits par la suite.

III.1 Sécurité

La manipulation de certains composés toxiques ou dangereux peut s'avérer complexe d'autant plus lorsque les quantités sont importantes. En flux, soit ces composés sont introduits en faible quantité dans le réacteur soit ils peuvent être générés et directement engagés dans une réaction permettant de minimiser les risques liés à leur manipulation.

Les composés fluorés, utiles en applications pharmaceutiques ou agrochimiques grâce à leurs propriétés contre la dégradation métabolique, ont une haute valeur ajoutée car leur production nécessite l'utilisation de réactifs dangereux. Ley et son équipe se sont intéressés à la fluoration d'alcools ou d'aldéhydes et de cétones à l'aide de trifluorure de diméthylaminosulfur (DAST).¹⁷ Ce composé réagit violemment avec l'eau et sa décomposition, quand il est chauffé, peut être explosive et mène aux composés SF₄ (toxique) et (Et₂N)₂SF₂ (explosif). Le DAST, ainsi que les substrats ont été introduits dans le réacteur par l'intermédiaire de boucles d'injections. Les conversions des alcools, aldéhydes et cétones en composés mono- ou di-fluorés étaient complètes en 30 ou 45 minutes à des températures entre 60 et 80 °C. En fin de réaction, une colonne remplie de carbonate de calcium (première moitié) et de gel de silice (deuxième moitié) est utilisée pour détruire les résidus de DAST (avec CaCO₃) et piéger le CaF₂ (avec SiO₂) ainsi formé. Ce procédé permet à la fois de récupérer un mélange réactionnel ne comportant pas de composés nocifs et de purifier en ligne des produits, puisqu'ils sont obtenus avec une pureté > 95% après simple évaporation.

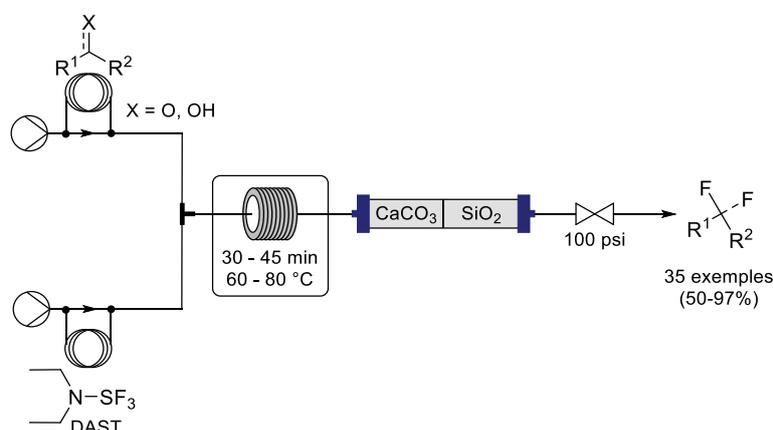


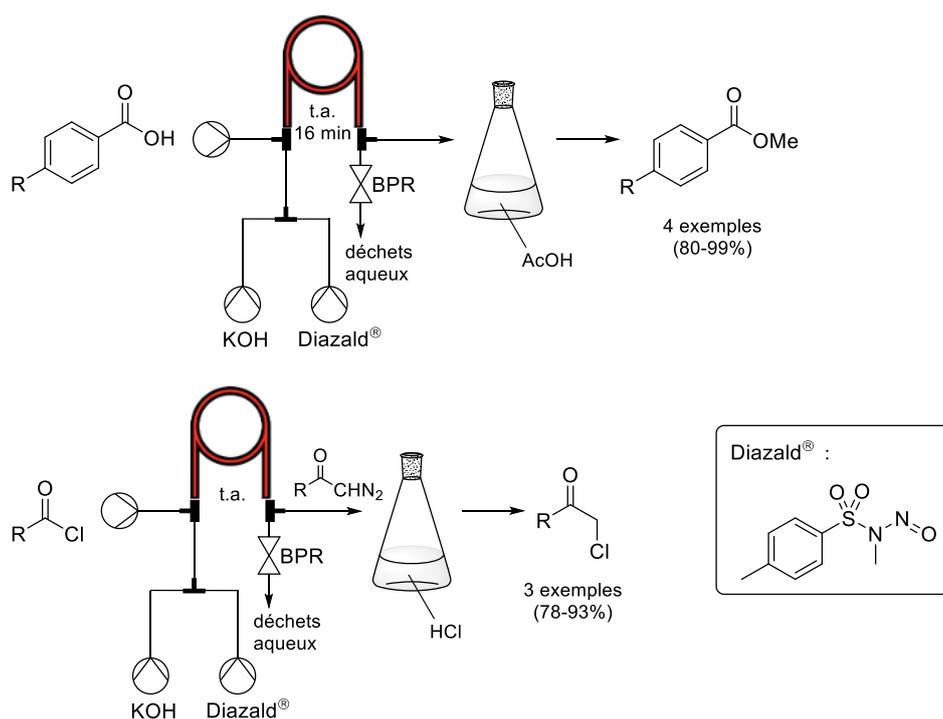
Schéma 2 : Utilisation de DAST pour la fluoration d'alcools, aldéhydes et cétones, et neutralisation en ligne

Kappe et ses collègues ont mis au point la synthèse et la mise en réaction de diazométhane en flux.¹⁸ En plus d'être un composé très utile et polyvalent en chimie organique, le diazométhane est hautement nocif et est extrêmement sensible à la friction, la chaleur et la lumière, et se décompose

¹⁷ (a) M. Baumann, I. Baxendale, S. Ley, *Synlett* **2008**, 14, 2111–2114. (b) M. Baumann, I. R. Baxendale, L. J. Martin, S. V. Ley, *Tetrahedron* **2009**, 65, 6611–6625.

¹⁸ F. Mastronardi, B. Gutmann, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5590–5593.

de façon explosive. Le diazométhane est généré à l'aide de solutions de potasse et de diazald® en milieu aqueux introduits dans le tube interne du réacteur à double paroi. Le tube interne étant hydrophobe et perméable au gaz, il permet de faire passer sélectivement le diazométhane à travers la membrane poreuse vers le tube externe où il est dissout dans le flux de solvant organique et réagit ainsi avec le substrat. Ici le procédé a été exemplifié en réalisant la méthylation d'acides carboxyliques et l'homologation de chlorures d'acyles avec de très bons rendements. Ce procédé, utilisant un réacteur tubulaire à double paroi permet de générer, séparer et de faire réagir le diazométhane directement en flux sans être isolé et évite ainsi la manipulation de ce réactif nocif.



III.2 Contrôle précis des paramètres de réaction

Le flux ainsi que le choix du matériel utilisé (mélangeurs, réacteurs, etc...) permettent un contrôle plus précis des différents paramètres de réaction qu'en « batch ». Le temps de réaction est contrôlé grâce au débit des fluides et au volume du réacteur, l'efficacité des transferts de chaleur permet une distribution étroite de la température au sein du réacteur et donc le maintien d'une température précise, et la pression est maîtrisée à l'aide du BPR. Ces paramètres peuvent jouer un rôle non négligeable sur l'efficacité d'une réaction et le flux peut ainsi permettre d'augmenter la sélectivité ou le rendement et de diminuer la quantité de sous-produits formés.

L'équipe de Knochel a par exemple étudié la métallation d'hétérocycles aromatiques fonctionnalisés par la base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$.¹⁹ En « batch », des températures cryogéniques sont nécessaires à cause de l'exothermie de la réaction et pour éviter l'oligomérisation par addition nucléophile du pyridylmagnésium **5**. En flux, la température du réacteur a pu être augmentée et les temps de résidence de chaque étape sont courts. L'organomagnésien **5**, est par exemple formé à 25 °C en 30 secondes (temps de résidence) en flux (> 75% de rendement). En « batch », la même réaction est réalisée à -40 °C et le temps de réaction pour atteindre une conversion complète est de 2 heures, mais aucune mention de l'échelle à laquelle est réalisée cette réaction n'est faite. L'addition électrophile consécutive est réalisée à la même température (25 °C) pour un temps de résidence d'une minute en flux : *in fine* le rendement global de la réaction est meilleur en flux (Schéma 4). La réaction en flux a ensuite été réalisée avec succès sur différents dérivés de pyridines et de pyrimidines à des températures non-cryogéniques (25-50 °C) et des temps de réaction global ne dépassant pas 30 minutes (Schéma 5). Les meilleurs transferts de chaleur et la rapidité de mélange caractéristiques du flux ont permis de réaliser la réaction de métallation d'hétérocycles aromatiques sensibles à des températures plus élevées et d'augmenter le rendement par rapport au « batch ».

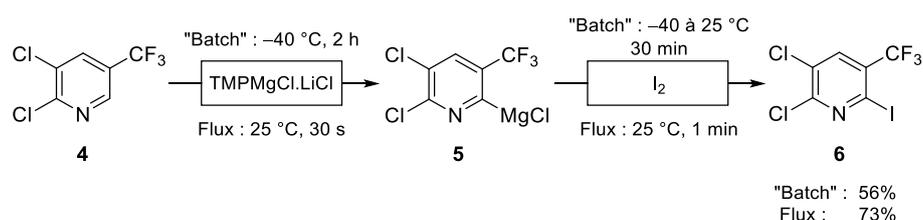


Schéma 4 : Comparaison des conditions en "batch" et en flux pour la métallation suivie d'une réaction avec un électrophile

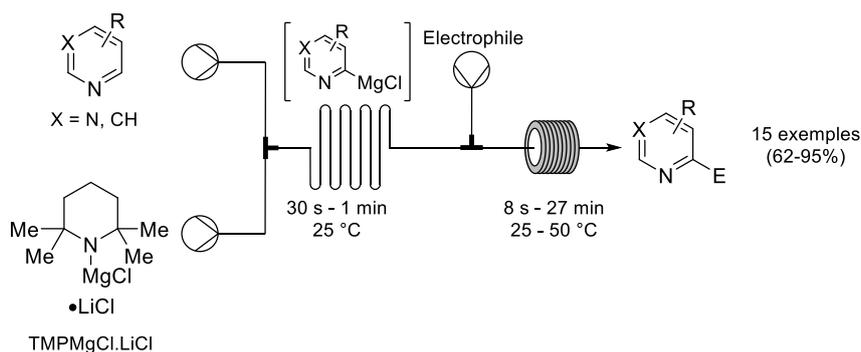


Schéma 5 : Métallation de dérivés de pyridines et de pyrimidines suivie d'une réaction avec un électrophile en flux

Les diamines aliphatiques mono-protégées sont des précurseurs importants et sont utilisées comme espaceurs, molécules de liaison ou motifs de base. Cependant, la mono-protection de diamines est difficile à réaliser, en raison des multiples sites de réaction présents sur le substrat, la diamine mono-protégée est encline à réagir avec un deuxième groupement protecteur. Bradley et coll. ont pu

¹⁹ T. P. Petersen, M. R. Becker, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7933–7937.

mono-protéger sélectivement des diamines aliphatiques symétriques grâce au contrôle précis du temps de réaction, au mélange efficace et à la très bonne capacité de transfert de chaleur en flux.²⁰ En « batch », le système inhomogène mène à un mélange de produits **8** et **9**. Le diamètre interne du réacteur joue aussi un rôle important dans la sélectivité de la réaction. Une meilleure sélectivité entre les produits **8** et **9** a été obtenue sur un substrat modèle (diamine **7**, $n = 5$) pour un diamètre interne de 0,5 mm ($8/9 > 4 : 1$) par rapport à un DI de 1,6 mm ($\leq 4 : 1$). La diffusion étant plus rapide dans un canal de 0,5 mm que de 1,6 mm, le transfert de matière est plus efficace et la réaction est plus sélective. Un procédé en flux pour la mono-protection sélective de diamines aliphatiques a été mis au point avec de bonnes productivités entre 1,2 et 3,6 g.h⁻¹.

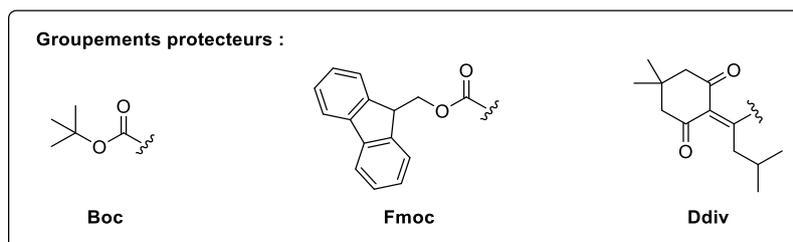
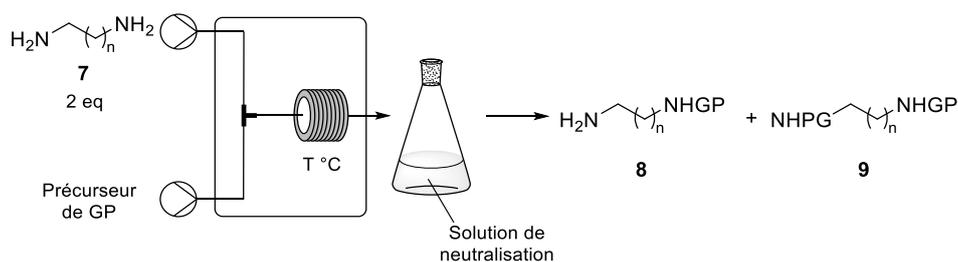


Schéma 6 : Mono-protection sélective de diamines aliphatiques en flux

GP	Boc	Fmoc	Ddiv
Produit 8	7 exemples	7 exemples	7 exemples
Rendement 8	59 - 77%	45 - 63%	58 - 91%
Conditions	1 min, 0 °C	30 s, 0 °C	1 min, 130 °C

Tableau 3 : Résultats et conditions de la mono-protection sélective de diamines aliphatiques en flux

Le groupe de Luisi a développé une méthode d' α -chloration de composés carbonylés basée sur l'utilisation de réactifs organométalliques.²¹ Un dihalogénocarbénoïde de lithium est formé à partir de chloriodométhane et de LDA pour ensuite s'ajouter sur la cétone et former l'aldéhyde α -chloré par l'intermédiaire d'un époxyde. Les carbénoïdes de lithium sont instables et très sensibles à la température. En « batch », ils sont donc formés à très basse température (-78 °C) et le composé carbonylé est présent dans le milieu réactionnel pour un piégeage interne. En flux, le mélange rapide et efficace des réactifs ainsi que le contrôle précis de la température ont permis de générer l'espèce hautement réactive et de la faire réagir par piégeage externe. Les premières expériences ont permis

²⁰ T. Jong, M. Bradley, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 422–425.

²¹ P. Musci, M. Colella, A. Sivo, G. Romanazzi, R. Luisi, L. Degennaro, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3623–3627.

de définir la durée de vie du carbénoïde à 330 ms à une température de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. La réaction a ensuite été exemplifiée en piégeant le carbénoïde avec différents composés carbonylés et de bons à très bons rendements ont été obtenus. En « batch », pour les mêmes produits, à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, les rendements obtenus sont inférieurs. Le contrôle précis du temps de réaction, de la température et les transferts de masse très efficaces en flux permettent de réaliser des réactions ultra-rapides mettant en jeu des espèces hautement réactives facilement et à des températures plus élevées qu'en « batch ».

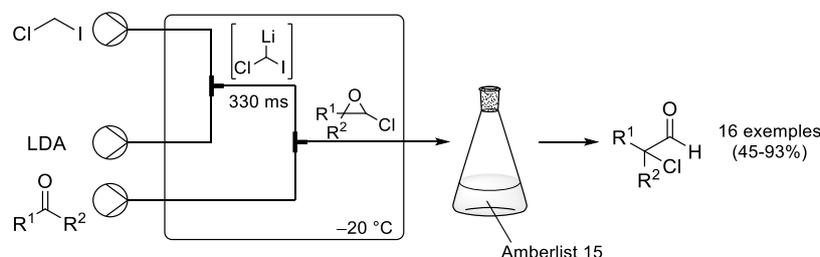


Schéma 7 : α -chloration de cétones via un dihalogénocarbénoïde en flux

III.3 Meilleure efficacité

La photochimie, la chimie en micro-onde ou l'électrochimie pâtissent toutes les trois des conditions du « batch ». Pour la photochimie ou le micro-onde, la pénétration des photons (selon la loi de Beer-Lambert) ou des ondes électromagnétiques dans le milieu est de plus en plus difficile lorsque les volumes des réacteurs augmentent. En photochimie, le design de réacteurs spéciaux à grande échelle est difficile et coûteux et en chimie en micro-onde, la montée en échelle est limitée à la taille des réacteurs utilisables dans les appareils (environ 30 mL). En électrochimie, les paramètres clés sont les transferts de masse et d'électrons, tous deux largement améliorés en flux. Les diamètres étroits des réacteurs en flux offrent une meilleure pénétration des ondes au sein du milieu ainsi qu'un chemin de diffusion court permettant un transfert de masse rapide. En outre, le rapport surface/volume des électrodes en électrochimie est largement plus élevé en flux et offre une plus grande efficacité de transfert d'électrons. Les temps, la sélectivité ou encore le rendement de ces réactions peuvent être améliorés en flux, tout en permettant une montée en échelle plus aisée.²²

a) Photochimie

Seeberger et coll. ont développé en 2012, un réacteur photochimique simple, en flux, pour la mise en œuvre de réactions photochimiques catalysées au $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ à l'aide de lumière visible.²³ Ils ont utilisé un réacteur tubulaire en polymère fluoré (FEP) transparent à la lumière visible, entouré de deux lampes LED blanches ayant une forte émission dans la gamme de 400-500 nm, appropriée pour le

²² (a) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17–57. (b) N. C. Neyt, D. L. Riley, *React. Chem. Eng.* **2021**, *6*, 1295–1326.

²³ F. R. Bou-Hamdan, P. H. Seeberger, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1612–1616.

transfert de charge métal-ligand du Ru(II) (452 nm). La réduction de l' α -chlorophénylacétate **10** (Schéma 8) a par exemple atteint une conversion supérieure à 95% pour un temps de résidence de 30 minutes et le produit de substitution **12** n'a pas été observé. En « batch », à l'échelle de 4 mmol, 24 heures sont nécessaires pour obtenir une conversion de 98% et les produits **11** et **12** sont obtenus dans un ratio 84 : 14. En comparant simplement le temps de résidence en flux et le temps de réaction en « batch » Seeberger et son équipe annoncent une augmentation de la vitesse de réaction par 50. Cependant, ces données ne sont pas comparables puisque la quantité de matière transformée pour une réaction de 24 heures en « batch » est plus élevée que celle engagée en flux. La comparaison des productivités, calculées à partir des données expérimentales fournies, pour les deux expériences en « batch » et en flux sur 24 heures, qui sont respectivement de 3,9 mmol/24 h et 17,6 mmol/24 h, montrent une augmentation plus modérée (x 4,5) de la productivité en flux. De même, le temps de résidence pour l'ouverture réductrice de l'époxyde de chalcone **13** (Schéma 9) est de 10 minutes en flux et 4 heures sont nécessaires en « batch » pour transformer 4 mmol soit des productivités de 9,2 mmol/4 h (en flux) et de 4 mmol/4 h (en « batch »). Pour cette réaction, la quantité de catalyseur a aussi pu être diminuée par 10 par rapport aux travaux initiaux d'Ollivier et coll.²⁴ La meilleure pénétration de la lumière grâce au diamètre interne étroit du réacteur et la plus grande surface d'échange (rapport surface/volume élevé) a donc permis d'augmenter les productivités des réactions par rapport au « batch », d'augmenter la sélectivité de la réaction et de diminuer la quantité de catalyseur.

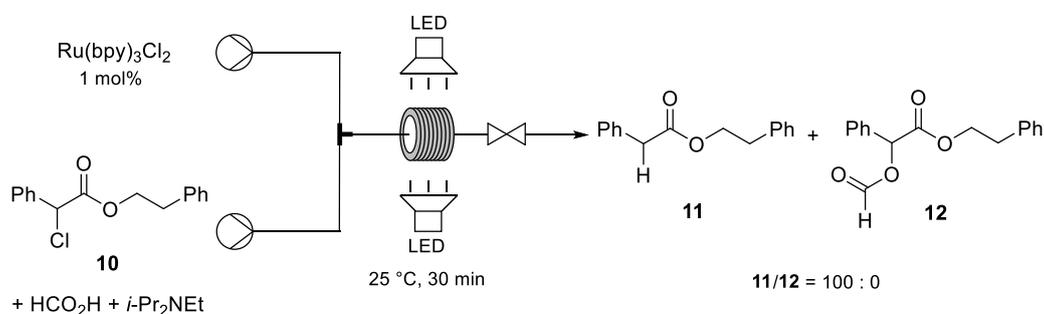


Schéma 8 : Réduction photocatalysée d' α -chlorophénylacétate **10 en flux**

²⁴ M.-H. Larraufie, R. Pellet, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, E. Lacôte, M. Malacria, C. Ollivier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4463–4466.

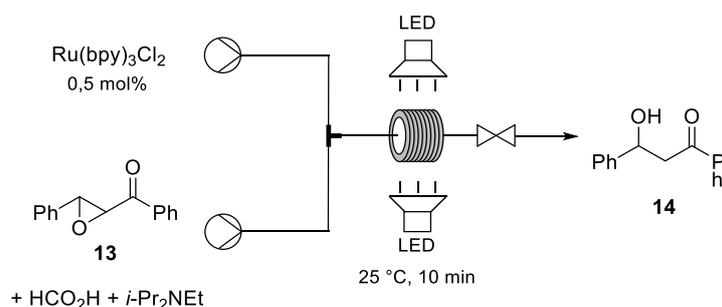


Schéma 9 : Ouverture réductrice photocatalysée d'époxyde de chalcone **13** en flux

b) Micro-onde

L'équipe d'Organ, en 2010, utilise la chimie en flux combinée aux micro-ondes pour la production de sulfonamides cycliques **18** à l'échelle de quelques grammes (5-10 g).²⁵ La synthèse de ce composé en « batch » est réalisée en deux étapes, la condensation de l'aminoalcool **15** avec le chlorure de sulfonyle **16**, puis le sulfonamide **17** obtenu est cyclisé par irradiation micro-ondes (140 °C) à l'aide de Cs_2CO_3 pour donner le sultame **18**. Cependant, dans le but d'obtenir ce composé en quantité suffisante (5-10 g) pour pouvoir le fonctionnaliser ensuite, la réaction a été transposée en flux. En effet, pour atteindre une telle quantité en « batch » au micro-onde, la réaction doit être réalisée plusieurs fois en raison de la limitation de la taille des réacteurs utilisables, ce qui demande une augmentation du nombre de manipulation, de l'utilisation de consommables et une occupation prolongée du micro-onde. Afin d'effectuer cette deuxième étape en flux, ils ont changé de base et de solvant de réaction pour obtenir un mélange homogène et une conversion totale. Finalement, grâce à des expériences en flux de 2 heures (durée totale), dix composés **18** différents ont été synthétisés à l'échelle de 5 à 10 grammes, avec de très bons rendements (72-93%). La combinaison des deux technologies, micro-onde et flux, a permis de réaliser un gain de temps important pour la synthèse multi-gramme de nombreux sulfonamides cycliques **18**.

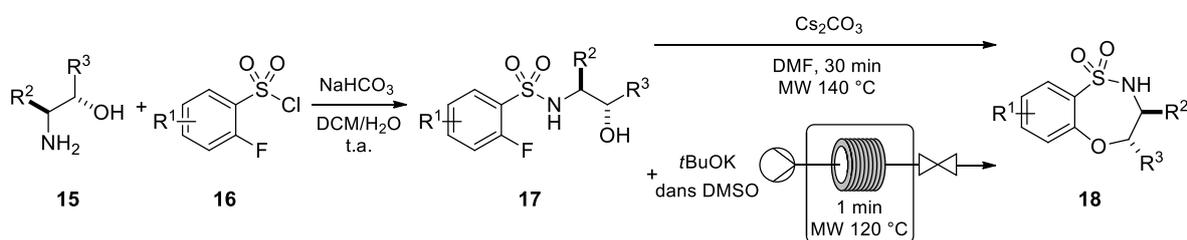


Schéma 10 : Synthèse en deux étapes de sulfonamides cycliques **18** combinant le "batch" et le flux

²⁵ F. Ullah, T. Samarakoon, A. Rolfe, R. D. Kurtz, P. R. Hanson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10959–10962.

c) Electrochimie

Le groupe de Noël a développé une nouvelle méthodologie de synthèse de sulfonamides par voie électrochimique utilisant des matières premières largement disponibles et peu coûteuses.²⁶ Ils ont choisi d'optimiser cette réaction en flux car elle offre de nombreux avantages : un espace inter-électrode réduit (250 μm), un transfert de masse efficace et un rapport surface/volume élevé. Cela a permis de diminuer fortement le temps de la réaction de 24 heures en « batch » à 3 heures et 20 minutes en flux (temps de résidence = 5 min, $C = 0,1 \text{ M}$, débit = $0,15 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), sur une même échelle de 3 mmol de produit de départ, grâce au transfert de matière plus efficace et au ratio surface/volume plus important des électrodes. La quantité d'électrolyte est aussi fortement réduite, en « batch », 100 mol% sont nécessaire pour compenser la chute ohmique due à la distance inter-électrode élevée alors qu'en flux seulement 10 mol% de Me_4NBF_4 suffisent. Une grande variété structurale et électronique d'amines et de thiols ont été utilisés pour la préparation de ces sulfonamides démontrant la versatilité de ce procédé.

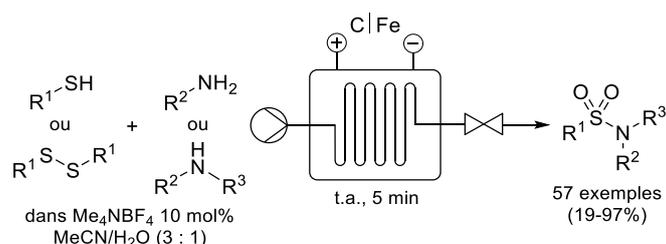
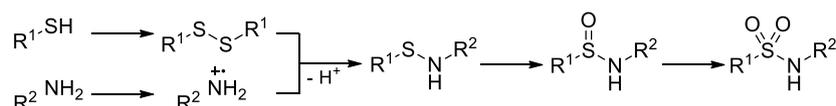


Schéma 11 : Synthèse électrochimique de sulfonamides en flux

Cathode : graphite



Anode : acier inoxydable



Schéma 12 : Mécanismes électrochimiques à l'anode et à la cathode pour la synthèse de sulfonamides

III.4 Conditions opératoires extrêmes et intensification de procédés

En flux, il est possible d'accéder à des températures et des pressions élevées plus difficilement atteignables en « batch » et réalisées en autoclaves ou au micro-onde. Cependant, l'utilisation du micro-onde est limitée à environ 30 bars de pression et un volume de réacteur de 30 mL. En flux, l'avantage des microréacteurs est de pouvoir réaliser ces expériences sous haute température (verre,

²⁶ G. Laudadio, E. Bampoutsis, C. Schotten, L. Struik, S. Govaerts, D. L. Browne, T. Noël, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5664–5668.

céramique et polymères jusqu'à 150-200 °C ; acier inoxydable jusqu'à 250-450 °C)²⁷ et pression (40-200 bar selon les pompes HPLC utilisées)²⁷ avec plus de sécurité puisque des quantités moins importantes de mélange réactionnel sont chauffées et soumises à la pression au sein du réacteur.^{2,28}

Cantillo et Kappe ont par exemple réalisé en 2013, la transformation d'acides carboxyliques en organonitriles sous condition de fluide supercritique.²⁸ La synthèse de dérivés nitriles par échange de groupements acide-nitrile en générale réalisée à l'aide d'un catalyseur acide inorganique n'a trouvé que peu d'application à cause de la température très élevée nécessaire pour réaliser la transformation. Les méthodes décrites réalisées en autoclave, à une température de 300 °C sont lentes et à plus basse température (95 °C) la réaction requiert l'utilisation de 20 équivalents d'acide sulfurique et un chauffage à reflux entre 4 et 18 heures.²⁹ La méthode optimisée en flux a été réalisée sur divers acides carboxyliques aromatiques comme aliphatiques et est compatible avec les groupes fonctionnels courants, aussi bien électroattracteurs qu'électrodonneurs. La solution d'acide carboxylique dans l'acétonitrile passe dans le réacteur en acier inoxydable et est chauffée à 350 °C par un four de GC pour un temps de résidence de 25 minutes. Le système est maintenu à une pression de 65 bars portant l'acétonitrile à l'état supercritique (T = 275 °C, P = 48 bar). Le solvant à l'état supercritique, en flux, permet à la fois d'augmenter le transfert de masse grâce à la diffusivité accrue et d'améliorer les propriétés hydrodynamiques du fluide dues à une faible viscosité du milieu réactionnel, menant à une réaction efficace avec de bons rendements sans utiliser de catalyseur.

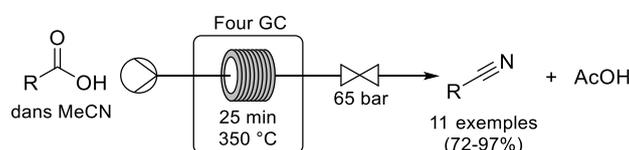


Schéma 13 : Préparation d'organonitriles par transformation d'acides carboxyliques en solvant supercritique

Ces conditions de pression et de température élevées facilement accessibles en flux ont permis au groupe de Ley de démontrer l'intensification de procédés tels que la réduction de nicotinate ou le réarrangement de Claisen de l'éther **19** suivi de la réduction du produit obtenu **20**.³⁰ L'intensification de procédé vise à réduire considérablement la taille des équipements utilisés tout en augmentant leur capacité de production. Ce concept qui naît dans les années 1970 a été utilisé dès lors pour réduire l'impact environnemental et améliorer la conversion et les rendements des procédés.³¹ Ce concept a visé plutôt industriel a été réalisé à l'échelle du laboratoire par Ley et coll. en optimisant des réactions

²⁷ Informations tirées des sites de différents fournisseurs de systèmes en flux : Chemtrix, ThalesNano, Vapourtec, Corning, Syrris

²⁸ D. Cantillo, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10567–10571.

²⁹ D. A. Klein, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3050–3051.

³⁰ T. Ouchi, R. J. Mutton, V. Rojas, D. E. Fitzpatrick, D. G. Cork, C. Battilocchio, S. V. Ley, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 1912–1916.

³¹ F. M. Akwi, P. Watts, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13894–13928.

sans solvant et réducteur ainsi les étapes de traitement et purification en aval de la réaction. Le réarrangement de Claisen seul, donne le produit **20** avec 94% de rendement et une productivité de 60 g.h⁻¹. Ce phénol **23** peut être partiellement ou totalement réduit, en produits **21** ou **22**, selon la température et la pression utilisées, avec d'excellents rendements et productivités. L'intensification de procédés simples a été réalisée en utilisant des réacteurs en flux commerciaux. L'utilisation de réactifs purs, sans solvant permet de réduire la quantité de déchet et ainsi d'améliorer la durabilité du procédé. De plus, les conditions de pression et de température élevées réduisent le temps de réaction et augmentent la productivité du système.

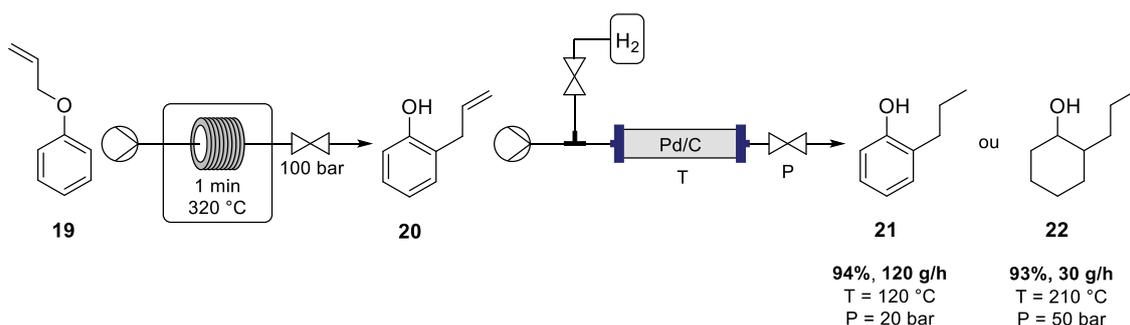
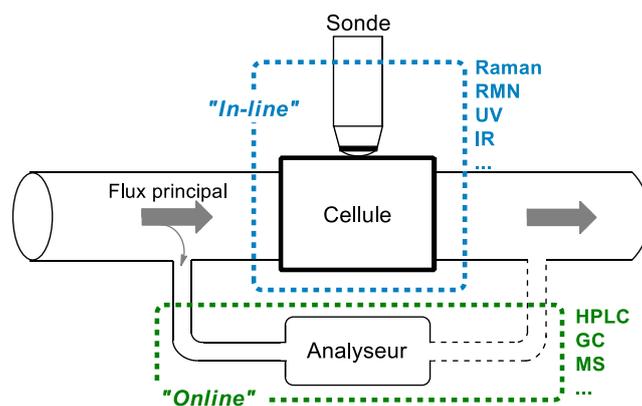


Schéma 14 : Synthèse en deux étapes en flux des composés **21** et **22** par réarrangement de Claisen suivi d'une réduction

III.5 Analyse en ligne et automatisation

Les systèmes de chimie en flux permettent d'intégrer un appareil d'analyse afin de collecter les données de la réaction et de contrôler son avancement. Selon les appareils d'analyses utilisés, deux types d'intégration des analyseurs sont possibles en flux, « in-line » ou « online » (Figure 22).³² Les analyseurs dit « in-line », tels que les appareils IR, UV, RMN ou Raman, disposent d'une sonde ou d'une cellule insérée en ligne au flux principal et analyse ainsi la totalité de l'échantillon. Les appareils d'analyse HPLC, GC ou MS sont quant à eux insérés sur une voie secondaire *via* un by-pass du flux principal. L'échantillon dévié peut être redirigé vers le flux si la nature de l'analyse n'est pas destructrice. De plus, les analyses par spectroscopie IR, UV ou Raman sont considérées comme en temps réel car elles sont réalisées en seulement quelques secondes. Les analyses par chromatographie par exemple durant quelques minutes ne sont, elles, pas considérées comme en temps réel. Une revue des applications récentes ainsi que des avantages et inconvénients des différentes techniques d'analyses combinées au flux a été publiée par Felpin et coll., en 2022.³²

³² M. Rodriguez-Zubiri, F.-X. Felpin, *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1766–1793.

Figure 22 : Configuration des analyseurs "in-line" et "online" en flux³²

L'intégration d'appareils d'analyses en ligne en chimie en flux continu permet non seulement de contrôler l'avancement d'une réaction en temps réel, de déterminer la présence de différentes espèces dans le milieu réactionnel ou de mener des études cinétiques mais aussi de pouvoir complètement automatiser le système en flux à l'aide de logiciels de contrôle de processus et d'algorithmes d'optimisation.³² Les systèmes automatisés intelligents utilisent les données expérimentales collectées en temps réel par l'analyseur afin d'optimiser rapidement une réaction. Grâce aux résultats analytiques, le logiciel détermine les prochaines conditions d'expériences et contrôle l'administration des réactifs, les conditions de réaction (temps de résidence, température, pression) pour les réaliser.³³ L'industrie pharmaceutique investit notamment dans ces technologies car l'utilisation de systèmes de flux automatisés permet d'accélérer l'optimisation de procédés et de réduire les coûts et le temps associés au développement de molécules pharmaceutiques.

L'équipe de Jensen a par exemple utilisé un système en flux automatisé pour déterminer les paramètres cinétiques d'une série de réaction en parallèle et l'optimisation du rendement du produit désiré **26**.³⁴ La réaction de la dichloropyrimidine **23** avec la morpholine (**24**) peut conduire à deux produits monosubstitués par la morpholine, **25** et **26**, et la sur-réaction de ces composés avec la morpholine forme le sous-produit **27**. L'optimisation en flux de la réaction par le système automatisé a permis de déterminer les paramètres cinétiques de chacune des étapes ($E_{a1} = 27,0 \text{ kJ.mol}^{-1}$, $E_{a2} = 32,1 \text{ kJ.mol}^{-1}$, $E_{a3} = 60,0 \text{ kJ.mol}^{-1}$ et $E_{a4} = 45,0 \text{ kJ.mol}^{-1}$). La formation du produit désiré **26**, un inhibiteur de kinases, est plus lente que le produit **25**. Les conditions optimales pour un rendement maximum en composé **26** ont été estimées par le logiciel à un rendement de 17% pour la conversion de 99% du réactif **23** en 49 secondes à 100 °C. Cette estimation s'est avérée plutôt précise une fois la réaction menée dans ces conditions, un rendement de 16% pour une conversion de 96% a été obtenu. Le système de flux automatisé a permis une étude rapide de la réaction en minimisant la consommation

³³ B. J. Reizman, K. F. Jensen, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1786–1796.

³⁴ B. J. Reizman, K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1770–1782.

de réactifs coûteux. Les paramètres cinétiques ont été déterminés en 54 expériences et seulement sept jours de temps cumulé et la consommation de seulement 5 grammes de réactif **23**.

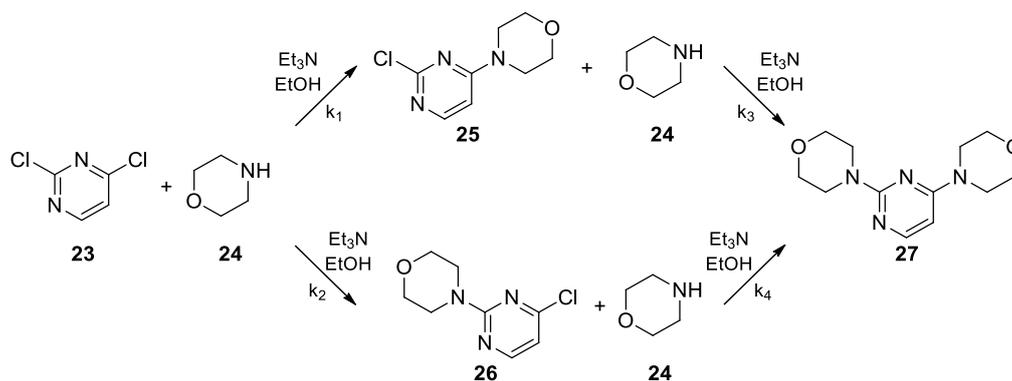


Schéma 15 : Réaction en plusieurs étapes pour la conversion de la dichloropyrimidine **23** en produit **27**

IV. Les « - » de la chimie en flux

Malgré les nombreux avantages des procédés de chimie en flux continu, quelques challenges subsistent afin de rendre son utilisation plus répandue. La manipulation de solide, l'intégration de techniques de traitement et de purification en ligne ou le coût de l'équipement sont autant de problématiques qu'il est possible de rencontrer lors du développement de procédés en flux. Cependant quelques solutions pour pallier ces problèmes sont déjà existantes.

IV.1 Manipulation de solides en flux

Le plus grand défi auquel est confrontée l'utilisation de la chimie en flux continu est l'utilisation et la formation de solides. Le diamètre des canaux de l'ordre du micromètre (microréacteur) au millimètre (méso-réacteur) ne supporte pas la présence de solide au risque de boucher le réacteur en flux.³¹ Deux types de méthodes de gestion des solides en flux peuvent être envisagés : les méthodes actives, avec l'application de forces extérieures, et passives.³⁵ Les forces extérieures utilisées pour les méthodes dites actives sont des forces acoustiques, électrophorétiques, magnétiques ou encore mécaniques. Pour la gestion passive des solides en flux, différentes solutions peuvent être envisagées comme le flux multiphasique avec l'utilisation de l'eau comme co-solvant ou l'écoulement segmenté gaz/liquide ou liquide/liquide, utiliser une vitesse de fluide appropriée ou un design de réacteur supportant la manipulation de solide (CSTR, réacteur agité continu) ou encore l'immobilisation de réactifs.

³⁵ R. L. Hartman, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 870–887.

La vitesse du fluide appliquée dans un réacteur peut sensiblement faire une différence dans le dépôt des particules solides et donc le blocage des réacteurs en flux. En flux turbulent, les interactions particules/fluide générées évitent la déposition des particules dans le canal. En dessous d'une vitesse de dépôt critique du fluide, les interactions particules/particules ou particules/paroi entraineront le blocage du réacteur.³⁵

Un procédé milli-fluidique pour la réalisation de réaction multiphasique et l'utilisation d'un catalyseur solide a été développé par Sarrazin et ses collègues.³⁶ Ils ont pris pour exemple la réaction d'acylation de l'anisole **28**, une réaction de Friedel-Craft catalysée par une zéolithe. Afin de réaliser cette réaction, un premier réactif ainsi que le catalyseur solide est injecté à l'aide d'un pousse-seringue dans un tube de diamètre interne de 0,5 mm (Figure 23). Le mélange est homogénéisé dans la seringue à l'aide d'une agitation avec un barreau magnétique. Ce premier tube est placé à l'intérieur d'un tube plus large (DI 1 mm) où le deuxième réactif est injecté. Les deux solutions sont injectées dans un tube de 2,2 mm de diamètre interne où s'écoule le fluide transporteur (huile fluorée) et crée un flux de gouttelettes d'un volume de quelques microlitres. Le procédé milli-fluidique s'est avéré tout aussi efficace que la réaction en « batch », mais il est limité à l'utilisation de particules d'une taille de l'ordre de la dizaine de micromètres. Néanmoins, selon les auteurs, l'outil développé pourrait être très utile pour le criblage de catalyseurs.

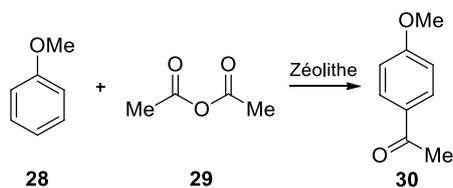


Schéma 16 : Réaction de Friedel-Craft de l'acylation de l'anisole

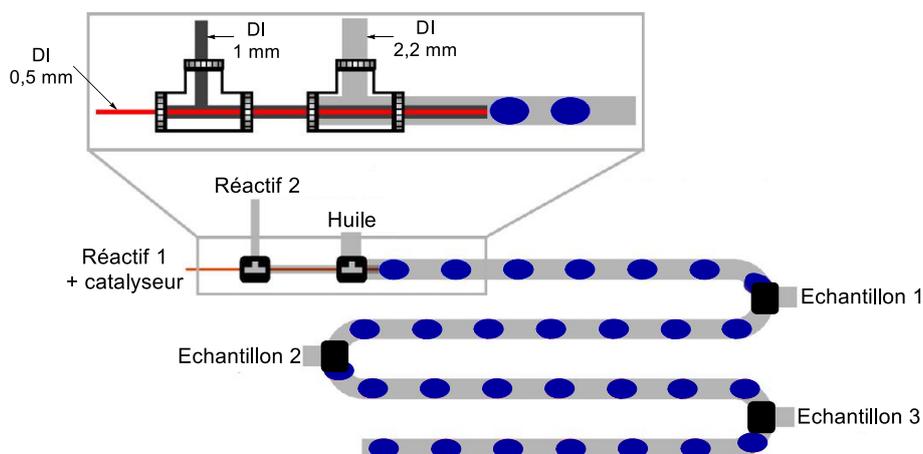


Figure 23 : Procédé milli-fluidique à flux de microgouttelettes³⁶

³⁶ K. Olivon, F. Sarrazin, *Chem. Eng. J.* **2013**, 227, 97–102.

Pour l'utilisation de réactifs solides (catalyseurs, réactifs supportés, etc), une solution souvent adoptée en flux est l'usage de colonnes remplies. Ley et son équipe ont, par exemple, optimisé la réaction d'hydratation de nitriles en amides primaires en utilisant le dioxyde de manganèse amorphe comme catalyseur.³⁷ Cette réaction est peu pratique en « batch » à cause de l'utilisation de MnO₂, une poudre lourde, adhérant facilement aux surfaces, et créant ainsi des problèmes de blocage et de nettoyage difficile. En flux, le dioxyde de manganèse est contenu dans une colonne (10 mm DI x 100 mm L) qui est traversée par la solution de nitrile. La réaction a été étendue à de nombreux nitriles aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques et 48,7 grammes du composé **31** ont été synthétisés en 9 heures de réaction, soit une productivité de 2,2 g.h⁻¹. La réaction ne générant pas de sous-produit, l'utilisation du MnO₂ en colonne permet d'obtenir le produit simplement après évaporation du solvant, sans autres étapes de traitement. Néanmoins, l'utilisation de colonnes, contenant une quantité déterminée de réactif ou de catalyseur, peut nécessiter leur rechargement ou régénération après chaque utilisation.

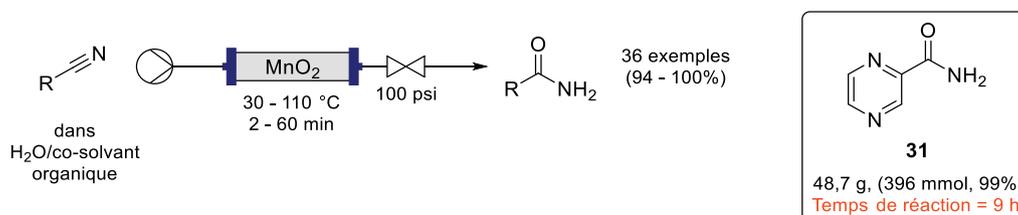


Schéma 17 : Hydratation de nitriles en amides primaires par catalyse au MnO₂ en flux

Jensen et ses collaborateurs ont quant à eux conçu des réacteurs CSTR (réacteur agité continu) miniatures (Figure 24) pour la réalisation de réactions formant des solides en tant que produit ou sous-produit.³⁸ Ils ont testés les performances de leurs réacteurs en réalisant différentes réactions tests dont la formation de l'imine **34**, solide dans le milieu réactionnel. Cette réaction a presque atteint 100% de conversion à l'aide de six CSTR en cascade et un temps de résidence de 15 minutes avec un débit total de 1 mL.min⁻¹. Le système (Figure 25) a été capable de gérer la formation de solide à une charge relativement élevée de 4,4% en masse et a pu fonctionner en continu pendant 24 h sans obstruction des réacteurs à l'aide d'un mélange à 600 tpm. Une seconde réaction, formant un solide en forme d'aiguille (sel d'Et₃N.HCl), complexe à manipuler puisque les aiguilles ont tendance à facilement s'agglomérer, a été réalisée à une charge de 4,1% en masse. Malgré le solide difficile à manipuler, la réaction a été menée en continu pendant 8 heures dans un système constitué de trois CSTR en cascade. Ce système de réacteur s'est démontré robuste et capable de gérer la formation de solide sur plusieurs heures. Ce système s'avère aussi modulable et la température des réacteurs

³⁷ C. Battilocchio, J. M. Hawkins, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1060–1063.

³⁸ Y. Mo, K. F. Jensen, *React. Chem. Eng.* **2016**, *1*, 501–507.

pouvant être contrôlée séparément, ainsi que les différentes entrées placées sur chacun des réacteurs peuvent permettre de réaliser des réactions multi-étapes.

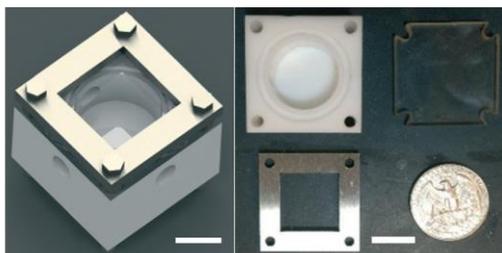


Figure 24 : Réacteur CSTR conçu par l'équipe de Jensen³⁸

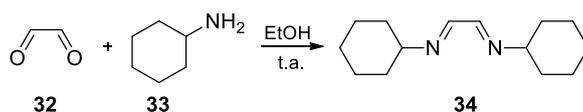


Schéma 18 : Formation d'imine 34 à partir de la réaction du glyoxal (32) et de la cyclohexylamine (33)

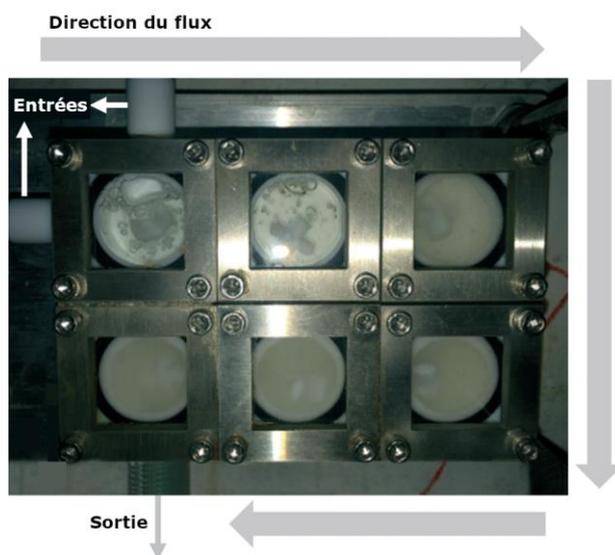


Figure 25 : Système de 6 CSTR en cascade lors de la formation du composé 34, montrant l'évolution du solide dans les réacteurs³⁸

Une méthode active de gestion des solides a été utilisée par Li et coll. pour l'arylation intramoléculaire directe de bromures d'aryle.³⁹ L'irradiation par ultrason du réacteur en flux, a permis, en plus d'éviter le blocage du réacteur à cause de l'accumulation de précipité, d'augmenter la sélectivité et la conversion de la réaction en flux. En « batch », pour Ar = Ph (0,5 mmol) sans ultrason, la sélectivité entre les composés **36** et **37** était de 32 : 1 après 24 heures de réaction à 100 °C et la conversion de 70%. En flux sous ultrason la sélectivité a augmenté jusqu'à 44 : 1 et la conversion à 97% en seulement 6 heures de réaction totale (0,5 mmol de substrat) à 90 °C. Pour le même temps de réaction (6 h, 0,5 mmol) en « batch » sous ultrason, la sélectivité reste inchangée (32 : 1) mais la conversion n'est plus que de 56%. En flux, le temps de réaction est donc plus court qu'en « batch » et

³⁹ L. Zhang, M. Geng, P. Teng, D. Zhao, X. Lu, J.-X. Li, *Ultrasonics Sonochemistry* **2012**, *19*, 250–256.

une meilleure conversion est atteinte, mais une confusion entre le temps de résidence et le temps de réaction dans cette publication remet en question ce résultat. L'utilisation de la chimie en flux, couplé aux ultrasons a donc permis de développer une réaction d'arylation intramolécule directe dans des conditions douces, sans utiliser de ligands complexes ou d'additifs, et avec une bonne tolérance de groupes fonctionnels en comparaison aux réactions de couplage croisé habituelles.

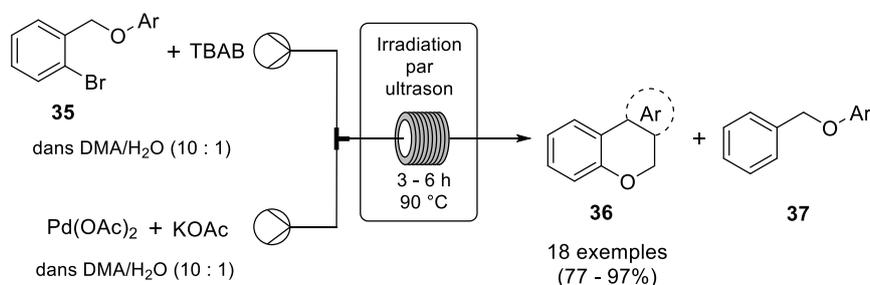


Figure 26 : Arylation intramolécule de bromure d'aryle en flux sous irradiation d'ultrason

IV.2 Techniques de traitement et purification en ligne

Les systèmes de flux diminuent souvent le temps nécessaire à la réalisation des réactions, mais le traitement et la purification des mélanges réactionnels sont toujours réalisés à l'aide d'équipements discontinus.³¹ Le développement et l'étude de techniques de purification par électrophorèse,⁴⁰ micro-distillation,⁴¹ micro-cristallisation, extraction liquide/liquide⁴² ou les traitements intégrés en flux sont donc nécessaires.

Une synthèse en continu de quinaldines **40** *via* des CSTR en cascade a été développée par Kulkarni et son équipe.⁴³ Ce procédé inclue le traitement du mélange réactionnel par une base et deux filtrations continues consécutives. Une conversion entre 92 et 96% est atteinte grâce au passage du mélange réactionnel dans deux CSTR (temps de résidence = 150 min), le flux (acide : 7,26 eq de H₂SO₄) est ensuite dirigé vers V-2 (Schéma 19) où il est traité par une solution de soude permettant d'atteindre un pH de 1 et de précipiter le polymère de crotonaldéhyde formé. Le polymère est évacué par filtration continue et le filtrat est une nouvelle fois traité par une solution de soude (pH > 8) menant à la précipitation du produit **43** qui est lui aussi filtré en continu. Le traitement en continu de la réaction a amélioré le rendement en réduisant les pertes de produit dues aux manipulations.

⁴⁰ F. J. Agostino, S. N. Krylov, *Trends in Analytical Chemistry* **2015**, *72*, 68–79.

⁴¹ R.-J. Yang, C.-C. Liu, Y.-N. Wang, H.-H. Hou, L.-M. Fu, *Chem. Eng. J.* **2017**, *313*, 1509–1520.

⁴² I. Vural Gürsel, N. Kockmann, V. Hessel, *Chem. Eng. Sci.* **2017**, *169*, 3–17.

⁴³ M. B. Yadav, S. Kulkarni, R. A. Joshi, A. A. Kulkarni, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1621–1625.

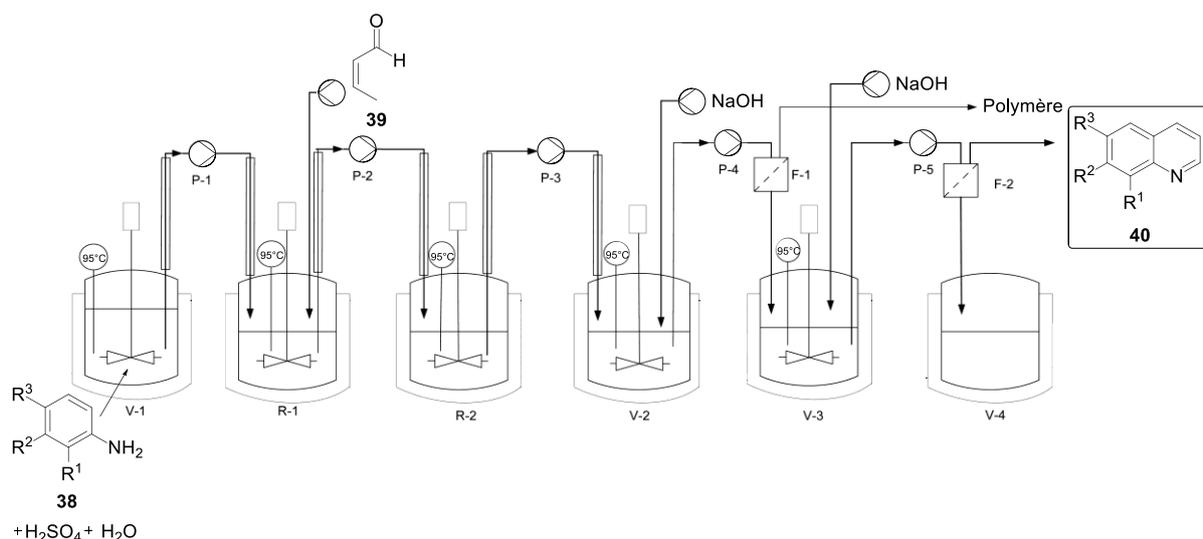


Schéma 19 : Synthèse de quinaldines et traitement basique final en flux *via* CSTR en cascade (F-1 et F-2 : opérations de filtration)⁴³

Un procédé multi-étapes (Schéma 20) en flux continu comprenant une étape d'extraction liquide/liquide et une micro-distillation a été réalisé par Jensen et coll.⁴⁴ Pour leur étude de cas ils se sont intéressés à la réaction de Heck demandant la préparation préalable de triflate d'aryles. A la suite de la préparation du triflate en flux, un traitement acide aqueux est effectué afin d'éliminer la diisopropyléthylamine (DIEA). Le flux segmenté (liquide/liquide) alors créé est séparé à l'aide d'une membrane hydrophobe laissant passer uniquement le flux de phase organique à travers (Figure 27). Une fois cette étape réalisée, 93% de DIEA a été extraite. Ensuite, un changement de solvant est réalisé par micro-distillation, le triflate étant synthétisé dans le dichlorométhane et la réaction de Heck effectuée dans le DMF. Après l'extraction, le DMF est ajouté au flux organique sortant (ratio DCM/DMF = 1 : 4) ainsi que du diazote pour créer un nouveau flux segmenté gaz/liquide. Le mélange est chauffé (125 °C) et le dichlorométhane vaporisé rejoint la phase gaz pour être séparé par forces capillaires à l'aide d'une membrane. Le bon équilibre de pression permet ainsi au flux liquide de passer à travers la membrane.⁴⁵ Ce flux liquide est alors composé d'uniquement 6% en volume de DCM. La réaction de couplage est ensuite réalisée en microréacteur avec une très bonne conversion de 96% et un rendement de 77%. L'intégration de ces deux étapes de traitement permet d'enchaîner directement en flux la préparation du triflate suivi de de la réaction de Heck.

⁴⁴ R. L. Hartman, J. R. Naber, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 911–915.

⁴⁵ R. L. Hartman, H. R. Sahoo, B. C. Yen, K. F. Jensen, *Lab Chip* **2009**, *9*, 1843–1849.

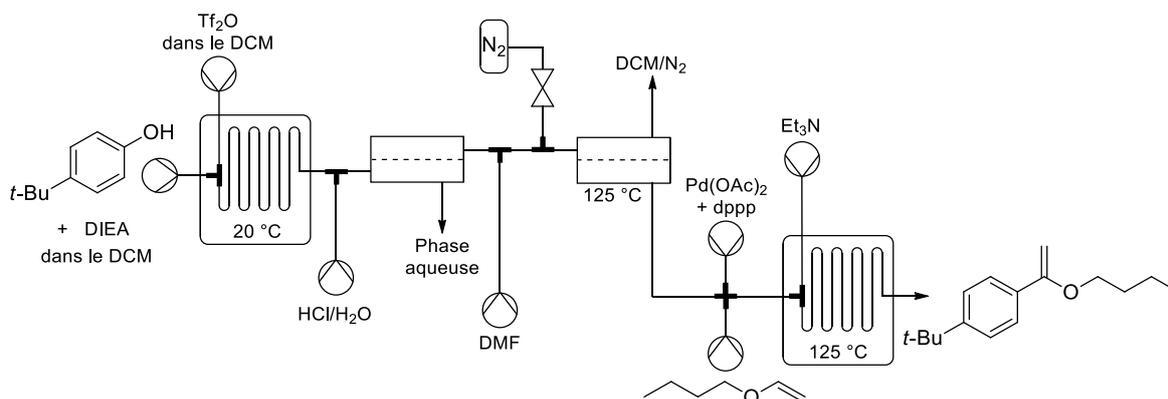


Schéma 20 : Procédé multi-étapes en flux pour la réaction de Heck comprenant une extraction liquide/liquide et une micro-distillation⁴⁴

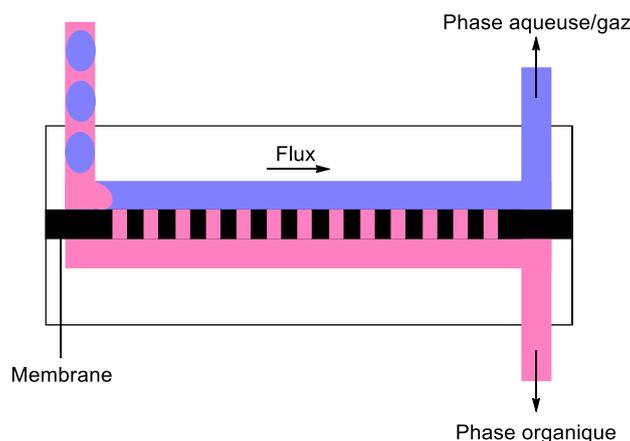


Figure 27 : Séparation continue d'un flux segmenté liquide/liquide ou gaz/liquide par une membrane perméable⁴⁰

La cristallisation en continu de la vitamine D₃ a été réalisée par l'équipe de Gruber-Woelfler après une étape de changement de solvant.⁴⁶ Le solvant de cristallisation (MeCN) est mélangé à la solution de vitamine D₃ dans le MTBE (solvant de réaction) puis l'échange de solvant est réalisé à 40 °C par évaporation de gouttelettes (Figure 28). L'évaporation du MTBE se fait en trois étapes, durant le vol de la gouttelette, à l'écrasement de la gouttelette sur la surface du liquide (projection de liquide) et par évaporation liquide/gaz à la surface de la solution concentrée. Cette solution concentrée est ensuite transportée dans le cristalliseur (tube PFA, DI 1,55 mm), refroidi à 7 °C, où a lieu la formation et la croissance des cristaux en une minute. La vitamine D₃ est ensuite filtrée (filtre 10 µm, particules ≈ 16 µm) et le filtrat est recyclé pour cristalliser de nouveau la vitamine D₃. Le meilleur rendement de cristallisation est obtenu après trois cycles de recyclage du filtrat. Le groupe de Gruber-Woelfler a pour perspective de développer ce procédé en le combinant à la synthèse de la vitamine D₃ en flux, ainsi que de l'appliquer à d'autres ingrédients pharmaceutiques actifs.

⁴⁶ M. Escribà-Gelonch, V. Hessel, M. C. Maier, T. Noël, M. F. N. d'Angelo, H. Gruber-Woelfler, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 178–189.

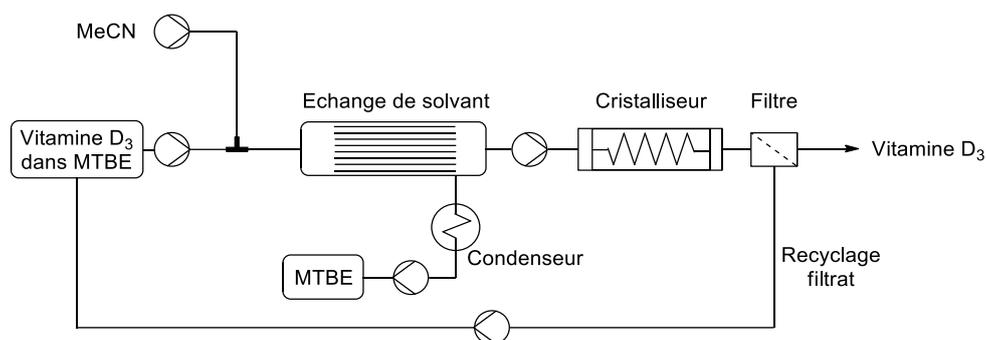


Schéma 21 : Cristallisation de la vitamine D₃ en flux continu⁴⁶

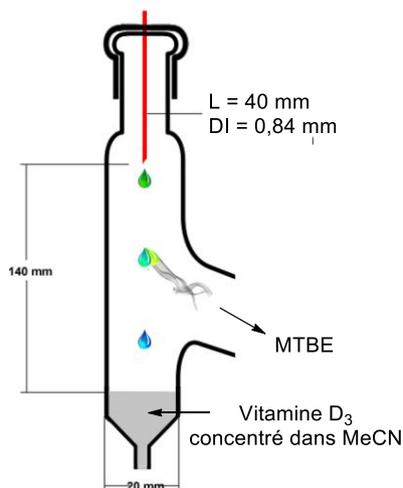


Figure 28 : Design de l'échangeur de solvant⁴⁶

Belder et ses collègues ont développé un système micro-fluidique combinant un microréacteur et une séparation par micro-électrophorèse en flux continu.⁴⁷ La sortie du réacteur (Figure 29) correspond à l'entrée du mélange à séparer par électrophorèse. De part et d'autre de cette entrée se trouvent les entrées des solutions tampons. Les électrodes sont ensuite placées de chaque côté du système d'électrophorèse qui comprend trois voies de sorties après séparation des analytes. Afin d'évaluer leur système, ils ont réalisé une réaction (Schéma 22) entre les acides aminés **42** et **43** et l'*o*-phthalaldéhyde (**41**) donnant les composés fluorescents **45** et **46**. La fluorescence des produits permet de suivre la réaction ainsi que la séparation des deux produits **45** et **46** lors du processus d'électrophorèse. Les deux composés (**45** et **46**) ont été correctement séparés en deux flux distincts après un temps de séjour de 7,5 secondes. Malgré le succès de la combinaison d'un réacteur en flux avec la technique de séparation par électrophorèse, cette méthode de séparation reste limitée par le pouvoir de résolution faible de ces systèmes et à la séparation de composés chargés ou étant solubles en milieux aqueux (solution tampon).⁴⁰

⁴⁷ S. Jezierski, V. Tehsmer, S. Nagl, D. Belder, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11644–11646.

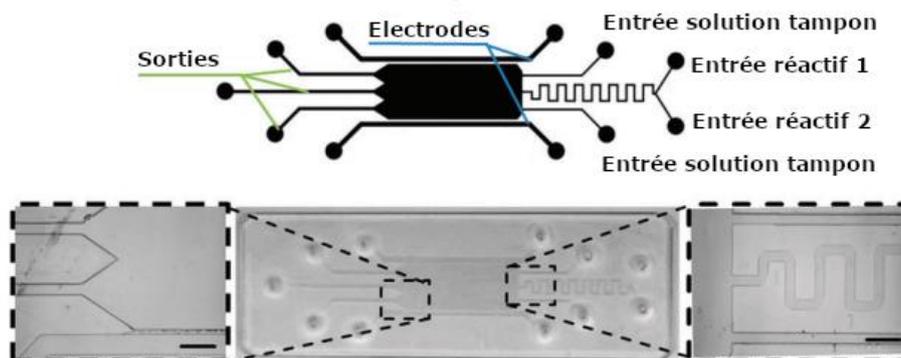


Figure 29 : Système combiné de microréacteur et de micro-électrophorèse pour une utilisation en flux⁴⁷

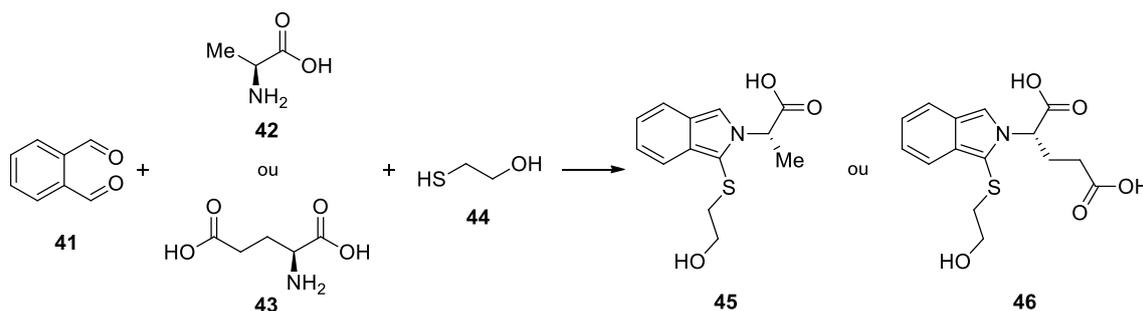


Schéma 22 : Réaction entre les acides aminés 42 et 43 avec l'*o*-phthalaldéhyde donnant les composés fluorescents 45 et 46

L'intégration de techniques de traitement et de purification en ligne est possible mais reste difficile. Le design des dispositifs de purification n'est pas toujours généralisable à de nombreuses réactions et/ou produits utilisés (électrophorèse par exemple). Cependant cela permet un gain de temps dans la réalisation des procédés, une meilleure récupération des produits et la réalisation de réactions en plusieurs étapes consécutives en continu.³⁰

V. Objectifs de nos travaux

Notre équipe s'intéresse à la cycloaddition [2+2] des cétènes depuis de nombreuses années, notamment en version asymétrique.⁴⁸ Les méthodes de synthèse des cyclobutanones fonctionnalisées sont ensuite utilisées pour la synthèse totale de produits naturels. Les cyclobutanones formées peuvent aussi bien être utilisées en tant que cycle à quatre chaînons comme dans la synthèse de la cyclobut-G,⁴⁹ ou subir une expansion de cycle afin de former de nouveaux cycles fonctionnalisés intéressants pour la synthèse de produits naturels.⁵⁰ Le motif γ -lactame, par exemple, est présent dans de nombreux composés naturels. Afin de les intégrer dans les séquences de synthèse totale, ces

⁴⁸ (a) P. Rullière, S. Carret, A. Milet, J.-F. Poisson, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3876–3881. (b) P. Rullière, J. Grisel, C. Poittevin, P. Cividino, S. Carret, J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2824–2827.

⁴⁹ (a) B. Darses, A. E. Greene, J.-F. Poisson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1710–1721. (b) B. Darses, A. E. Greene, S. C. Coote, J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 821–824.

⁵⁰ J.-P. Deprés, P. Delair, J.-F. Poisson, A. Kanazawa, A. E. Greene, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 252–261.

composés étaient formés en deux étapes : la formation de la cyclobutanone par cycloaddition [2+2] de cétène suivi d'une transposition de Beckmann pour former le cycle à cinq chaînons azoté.⁵¹

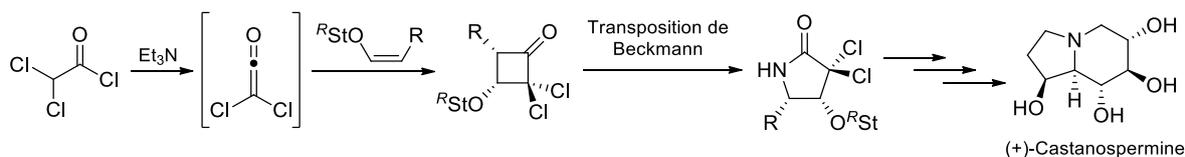


Schéma 23 : Synthèse de la (+)-castanospermine au laboratoire *via* une cycloaddition [2+2] de dichlorocétène et transposition de Beckmann^{51b}

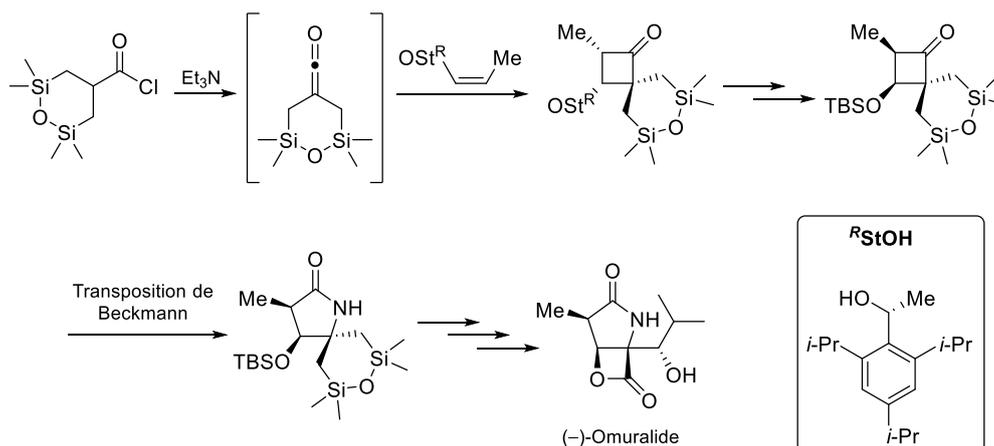


Schéma 24 : Synthèse du (-)-omuralide au laboratoire *via* une cycloaddition [2+2] de cétène siloxane et transposition de Beckmann^{51a}

Suite à des problèmes de reproductibilité et de faibles rendements en lactame par réarrangement de Beckmann de la cyclobutanone siloxane (synthèse du (-)-omuralide : Schéma 24), une voie de synthèse des γ -lactames par cycloaddition (3+2) de cétène avec des aziridines a été développée.⁵² Elle offre un accès direct au motif γ -lactame avec une bonne sélectivité et la conservation de l'information chirale en partant d'une aziridine énanti enrichie. Néanmoins, cette voie de synthèse est limitée à l'utilisation de cétènes isolables. Afin d'étendre cette nouvelle voie de synthèse de γ -lactames à de nouveaux cétènes, nous nous sommes intéressés à la chimie en flux continu.

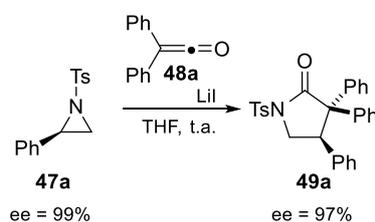


Schéma 25 : Synthèse du γ -lactame 49a par cycloaddition (3+2) du diphenylcétène (48a) et de la *N*-tosylaziridine 47a⁵²

⁵¹ (a) P. Rullière, A. Cannillo, J. Grisel, P. Cividino, S. Carret, J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4558–4561. (b) J. Cecon, G. Danoun, A. E. Greene, J.-F. Poisson, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029–2031. (c) J. Cecon, A. E. Greene, J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739–4742. (d) P. Nebois, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210–5211.

⁵² A. Viceriat, I. Marchand, S. Carret, J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2449–2454.

Les cétènes, espèces réactives très souvent non isolables et toxiques (forts agents acylant), ont déjà été étudiés en flux.⁵³ En effet, l'utilisation des cétènes en chimie en flux facilite la manipulation de ces espèces réactives et améliore la sécurité des procédés. Bien que le laboratoire ait une longue expérience de la chimie des cétènes ainsi que de sa cycloaddition [2+2], la cinétique de cycloaddition n'a jamais été étudiée précisément. Les réactions de cycloaddition étaient laissées à réagir pendant la nuit à température ambiante ou chauffées selon la « réactivité » estimée du cétène utilisé. L'étude de la génération et réaction des cétènes en chimie en flux nous permettra d'obtenir des informations plus précises sur leurs réactivités.

Afin de se familiariser avec la chimie en flux continu et l'équipement de chimie en flux (Vapourtec : modules de pompes R2S+ et R2C+ ; module réacteur R4) récemment acquis, nous avons étudié la cinétique de la réaction de cycloaddition [2+2] des cétènes avec un éther d'énol, ainsi que la formation des cétènes par déshydrohalogénéation (Chapitre I). Ensuite, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'aziridines par addition de carbénoïde sur une imine en flux (Chapitre II). Cette synthèse, développée par Concellón,⁵⁴ s'avère peu reproductible à des échelles de l'ordre du gramme et une transposition en flux devrait nous permettre de faciliter cette synthèse d'aziridines. Finalement, nous avons tenté de combiner la génération de cétènes avec la synthèse des aziridines en flux afin de mener le processus complet de cycloaddition (3+2) en flux (Chapitre III).

⁵³ H. R. Smallman, J. A. Leitch, T. McBride, S. V. Ley, D. L. Browne, *Tetrahedron* **2021**, *93*, 132305.

⁵⁴ (a) J. M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, C. Simal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4457–4460. (b) J. M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, P. L. Bernad, C. Simal, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2452–2459.

Chapitre I :
Réactivité des cétènes en
cycloaddition [2+2] en flux

Chapitre I :

Réactivité des cétènes en cycloaddition [2+2] en flux

I. Les cétènes

I.1 Histoire

La toute première génération de cétène a été réalisée par Wedekind, en 1901. Il généra le diphenylcétène (**48a**) à partir du chlorure de diphenylacétyle (**50a**) et de tripropylamine.⁵⁵ Cependant, il ne l'isola pas et proposa la formation du composé diradicalaire **51** pouvant être considéré comme l'équivalent du cétène.

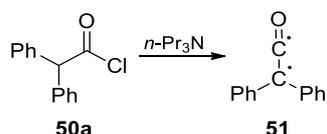


Schéma 26 : Génération du premier cétène par Wedekind

En 1902, Wolff, qui étudiait le réarrangement de la diazocétone **52** au reflux dans l'eau, connu aujourd'hui sous le nom de réarrangement de Wolff, a aussi généré le cétène **53**.⁵⁶ Celui-ci est ensuite hydrolysé pour donner l'acide **54**. Cet acide **54**, que Wolff décrit comme étant l'intermédiaire de la réaction donne après décarboxylation la cétone **55**. C'est seulement en 1909 que le cétène **53** fut reconnu comme étant l'intermédiaire clé du réarrangement de Wolff, grâce aux travaux de Schröter qui obtint le diphenylcétène **48a** par chauffage de l' α -diazocétone **56**.⁵⁷

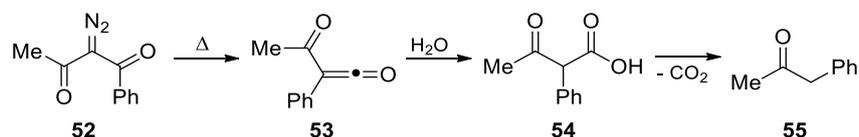


Schéma 27 : Génération du cétène par réarrangement de Wolff

⁵⁵ E. Wedekind, *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2070–2077.

⁵⁶ L. Wolff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *325*, 129–195.

⁵⁷ G. Schroeter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2336–2349.

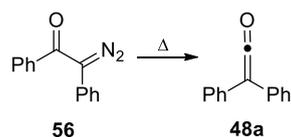


Schéma 28 : Génération du diphénylcétène (48a) par réarrangement de l' α -diazocétone 56 par Schröter

C'est en fait en 1905 que le premier cétène fut isolé et caractérisé par Staudinger.⁵⁸ Il travaillait sur les espèces radicalaires, s'inspirant des travaux de Gomberg sur le radical stable triphénylméthyle (58).⁵⁹ Ce dernier, a mis du chlorotriphénylméthane (57) en présence de zinc dans le benzène afin de former le triphénylméthane. Cependant, de cette réaction, réalisée sous atmosphère de dioxyde de carbone sec, est formé le radical 58, stable en solution comme à l'état cristallin, et non le triphénylméthane comme attendu. Ainsi, Staudinger en faisant réagir le chlorure d' α -chlorodiphénylacétyle (59) avec du zinc, espérait obtenir l'espèce radicalaire 60. Finalement, il a caractérisé le produit obtenu, isolé au préalable par distillation, comme étant le diphénylcétène (48a).

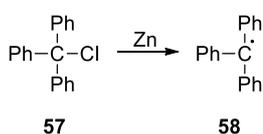


Schéma 29 : Formation du radical stable triphénylméthyle 58 par Gomberg

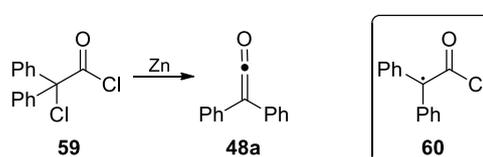


Schéma 30 : Synthèse du diphénylcétène (48a) par Staudinger

Peu de temps après les travaux de Staudinger, Wilsmore publie ses travaux sur la synthèse du cétène nu 65 par pyrolyse de l'anhydride acétique (61) en présence de platine.⁶⁰ Le cétène 48b formé à l'état de gaz est piégé à -100 °C sous forme d'un liquide incolore. Celui-ci réagit facilement à température ambiante avec des amines primaires sans former de sous-produits.

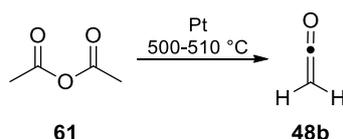


Schéma 31 : Synthèse du cétène nu 48b par Wilsmore

Depuis leur découverte, les cétènes ont intrigué les chimistes organiciens et ont fait l'objet de nombreux travaux. Ils ont aussi bien été étudiés en synthèse que dans des études théoriques aidant à comprendre ces composés particuliers.⁶¹ Leur utilité est étendue jusque dans l'industrie où ils font l'objet de nombreuses applications allant de la production de l'anhydride acétique,⁶² l'utilisation de

⁵⁸ H. Staudinger, *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 1735–1739.

⁵⁹ (a) M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757–771. (b) M. Gomberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3150–3163.

⁶⁰ N. T. M. Wilsmore, *J. Chem. Soc.* **1907**, *91*, 1938–1941.

⁶¹ A. D. Allen, T. T. Tidwell, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1081–1096.

⁶² T. T. Tidwell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5778–5785.

dimères de cétones pour le revêtement du papier,⁶³ la fabrication de circuits intégrés⁶⁴ jusqu'à la préparation de candidat-médicament.⁶⁵

I.2 Structure et propriétés

Les cétones font partie de la famille des cumulènes, et sont caractérisés par une liaison hétéroallénique à l'origine de la réactivité particulière de ces derniers. Les orbitales moléculaires occupées de plus haute énergie (HO) et non occupées de plus basse énergie (BV) sont orthogonales. En effet, la HO du cétène est perpendiculaire au plan du cétène tandis que la BV est dans le plan. Ainsi, le carbone α du cétène est hautement électrophile et le carbone β est nucléophile. Ce sont de forts agents acylants de par la forte électrophilie du carbone α et donc des composés toxiques.

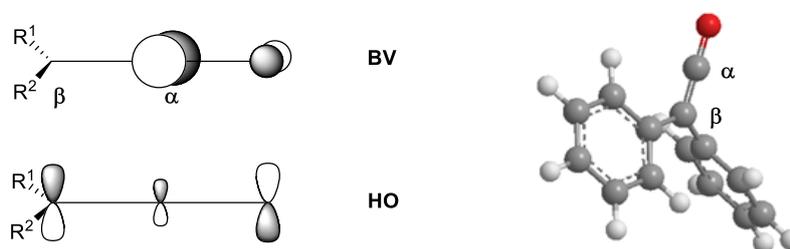


Figure 30 : Représentation des orbitales moléculaires HO et BV du cétène

Dû à cette structure électronique particulière, les cétones sont des composés très réactifs et souvent instables, rendant leur utilisation complexe. Ils ont aussi tendance à rapidement dimériser : le cétène nu **48b** ou les cétones monosubstitués formeront à la fois le dimère cyclobutanedione **62** et la β -lactone **63**,⁶⁶ alors que les cétones disubstitués comme le diméthylcétène (**48c**) formeront préférentiellement le dimère cyclobutanedione **64**.⁶⁷

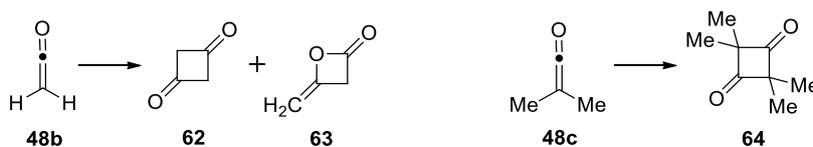


Schéma 32 : Dimérisation des cétones

En général, la génération des cétones est réalisée *in situ*, en présence d'un partenaire réactionnel, afin de limiter les réactions parasites de dimérisation des cétones. De plus, en modifiant la substitution du cétène, il est possible d'en modifier la stabilité. Les substituants σ -donneurs (triméthylsilylcétène),

⁶³ P. Nechita, M. Roman, A. Cantaragiu Ceoromila, A. V. Dediu Botezatu, *Sustainability* **2022**, *14*, 16255–16269.

⁶⁴ (a) A. Reiser, H.-Y. Shih, T.-F. Yeh, J.-P. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2428–2440. (b) A. Reiser, J. P. Huang, X. He, T. F. Yeh, S. Jha, H. Y. Shih, M. S. Kim, Y. K. Han, K. Yan, *European Polymer Journal* **2002**, *38*, 619–629.

⁶⁵ X. Y. Mak, A. L. Crombie, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1852–1873.

⁶⁶ L. Tenud, M. Weilenmann, E. Dallwigk, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 975–977.

⁶⁷ H. Staudinger, H. W. Klever, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 968–971.

π -accepteurs ou des substituants encombrants stabilisent le cétène. Par exemple, le diphenylcétène (**48a**), le di-*tert*-butylcétène ou le triméthylsilylcétène peuvent être isolés par distillation et conservés à basse température pendant plusieurs jours, voire semaines, sans que les cétones ne subissent de dégradation notable. Les substituants électroattracteurs ou π -donneurs ont quant à eux un effet déstabilisant.⁶⁸ Les substituants électroattracteurs abaissent l'énergie de la BV rendant le cétène encore plus électrophile. C'est notamment pour cette raison que, jusque dans les années 1960, les cétones halogénées étaient inconnus. Ils ont été mis en évidence par les travaux de Brady, qui est un pionnier dans le développement de la chimie des cétones halogénées.⁶⁹ Ces cétones ne sont pas isolables, mais générés et directement piégés *in situ*.^{68,69}

I.3 Génération et réactivité

De nombreuses méthodes ont été mises au point pour la préparation de cétones. Parmi elles, quatre voies principales se distinguent :

- la thermolyse d'espèces comme les dimères de cétène, les alcoxyalcynes ou encore les dioxinones ;
- la déshydrohalogénéation d'halogénures d'acyles à l'aide, le plus souvent, d'amines tertiaires ;
- la déshalogénéation d'halogénures d'acyles α -halogénés par le zinc ou l'argent ;
- le réarrangement de Wolff, transformant une α -diazocétone en cétène par activation photochimique ou thermique.

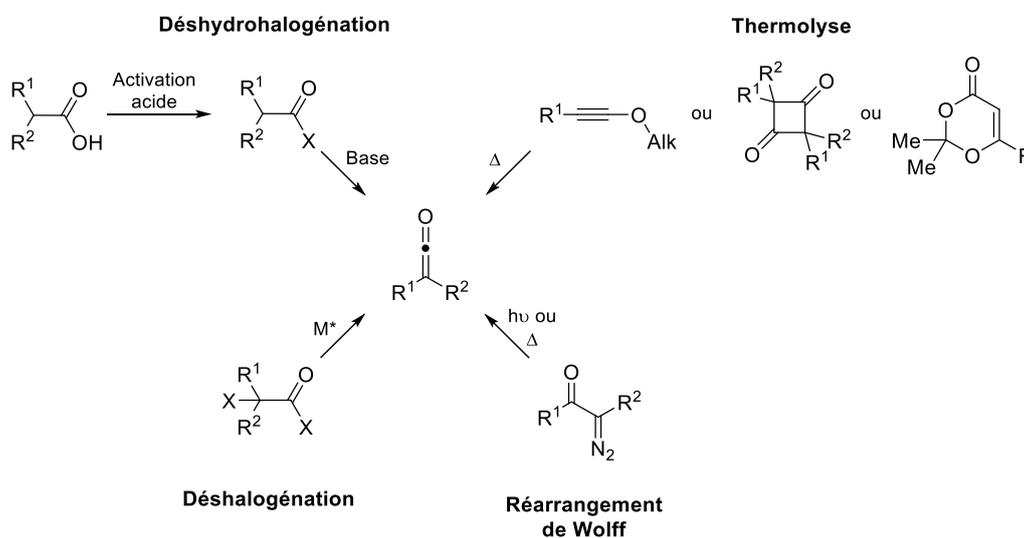


Schéma 33 : Voies de génération des cétones

Ce sont ces quatre méthodes qui ont été utilisées jusqu'à présent pour la génération de cétène en chimie en flux continu.⁵³ Cette technologie se développe rapidement dans le domaine académique,

⁶⁸ in *Ketenes II*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2006**, pp. 193–435.

⁶⁹ (a) W. T. Brady, H. G. Liddell, W. L. Vaughn, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 626–628. (b) W. T. Brady, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2676–2678.

notamment pour l'utilisation d'espèces réactives, comme les cétones, pour de nombreuses raisons comme la sécurité des procédés ou le contrôle précis des paramètres réactionnels.

Grâce à leur structure électronique, les cétones peuvent réagir selon deux voies réactionnelles : l'addition nucléophile et la cycloaddition. Quelques exemples de formation et de réactivité des cétones en chimie en flux sont présentés par la suite.

a) Thermolyse

En 2015, Whitby et son équipe ont publié la synthèse d'amides et d'esters par piégeage *in situ* de cétones générés en flux, en contrôlant la conversion en produit par spectrométrie IR en ligne.⁷⁰ La thermolyse d'alcoyalcynes, en solution dans le toluène, permet de former des cétones monosubstitués, en ayant pour seul produit secondaire l'éthylène. Les cétones générés en présence d'amines ou d'alcools conduisent directement aux amides ou esters correspondant. Il serait envisageable d'engager ces produits d'additions nucléophiles dans une nouvelle réaction en flux.

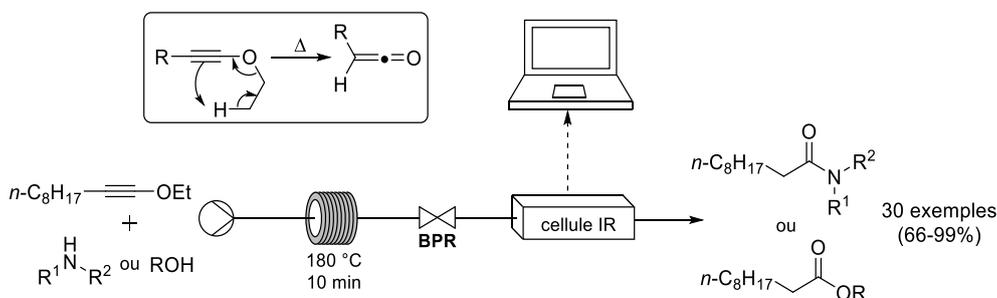


Schéma 34 : Génération et piégeage de cétones monosubstitués par thermolyse d'alcoyalcynes (Whitby et coll.)

Un système de chimie en flux continu sous pression permet à Browne et ses collègues, en 2019, d'étudier différentes caractéristiques de la chimie des acylcétones.⁷¹ Les solvants à haut point d'ébullition comme le toluène ou le xylène ont été remplacés par des solvants avec des températures d'ébullition plus faibles comme l'AcOEt, l'acétone ou le THF. La thermolyse de 1,3-dioxinone et notamment de la 2,2,6-triméthyl-4-H-1,3-dioxin-4-one (TMD), pour générer des acylcétones par réaction de rétro-hétéro Diels-Alder, se produit à une température d'au moins $150\text{ }^\circ\text{C}$. Pour atteindre de telles températures en « batch » cela demande d'utiliser des solvants avec des points d'ébullition élevés. En flux, la pression maintenue dans le système par le BPR (régulateur de pression) permet d'utiliser des solvants à des températures supérieures à leur température d'ébullition à pression atmosphérique. Ils ont explorés la réactivité des acylcétones dans des réactions d'hétéro Diels-Alder avec différentes cétones ou des isocyanates, ainsi que d'addition nucléophile pour la synthèse de β -cétoesters, β -cétoamides ou β -cétothioates.

⁷⁰ C. Henry, D. Bolien, B. Ibanescu, S. Bloodworth, D. C. Harrowven, X. Zhang, A. Craven, H. F. Sneddon, R. J. Whitby, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1491–1499.

⁷¹ R. Galaverna, T. McBride, J. C. Pastre, D. L. Browne, *React. Chem. Eng.* **2019**, 4, 1559–1564.

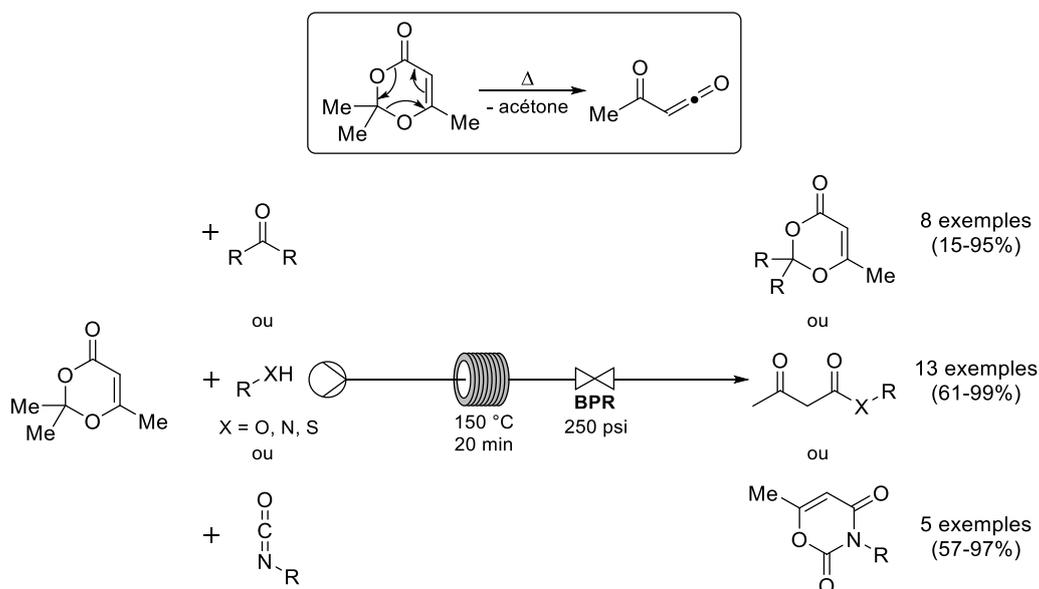
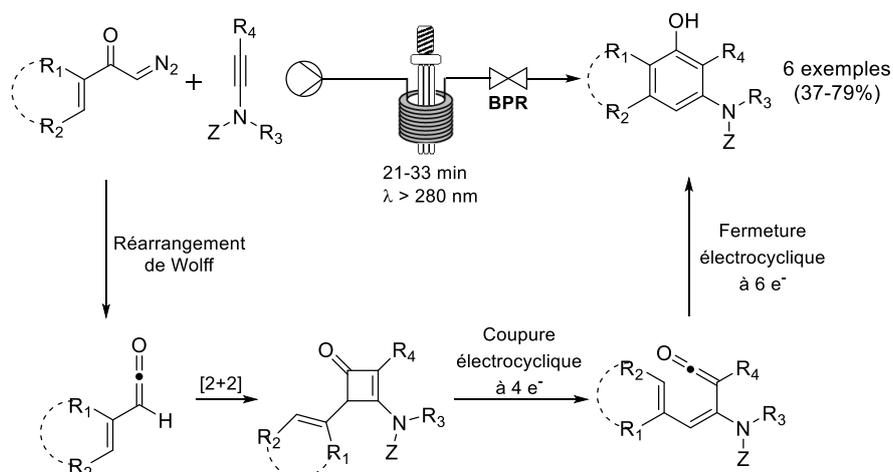


Schéma 35 : Formation d'acylcétène par thermolyse d'une dioxinone et étude de sa réactivité (Browne et coll.)

b) Réarrangement de Wolff

Danheiser et ses collaborateurs ont développé une réaction de benzannulation en flux par réarrangement photochimique d' α -diazocétone et d'ynamides.⁷² Le réarrangement de Wolff de la diazocétone produit le cétène correspondant qui réagit avec l'ynamide par cycloaddition [2+2]. La cyclobuténone formée subit deux réarrangements consécutifs pour donner un cycle aromatique. Cette étude a démontré la plus grande efficacité d'irradiation obtenue en chimie en flux grâce au meilleur ratio surface/volume qu'en « batch ». Des rendements similaires ont été obtenus en « batch » et en flux alors que les temps d'irradiation sont plus courts en flux pour transformer la même quantité de matière qu'en « batch ». En flux, la productivité d'irradiation est aux alentours de 0,8 mmol.h⁻¹ contre 0,05 à 0,2 mmol.h⁻¹ en « batch ».


 Schéma 36 : Benzannulation d' α -diazocétones et d'ynamides *via* un réarrangement de Wolff (Danheiser et coll.)

⁷² T. P. Willumstad, O. Haze, X. Y. Mak, T. Y. Lam, Y.-P. Wang, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11450–11469.

Une séquence complète de quatre étapes, pour l'homologation de Arndt-Eistert d'acides α -aminés en acides β -aminés en flux, a été réalisée par le groupe de Kappe en 2014.⁷³ Lors de ce processus, le diazométhane est synthétisé en direct dans un réacteur tubulaire à double parois. Il est formé en solution aqueuse dans le tube interne du réacteur, perméable au gaz, puis diffuse vers le tube externe où il réagit avec l'acide activé. Ensuite, le dégazage du flux est réalisé dans un réacteur tubulaire perméable au gaz afin d'évacuer le N₂ généré et plongé dans un bain d'acide acétique afin de neutraliser le diazométhane en excès. L' α -diazocétone formée subit ensuite un réarrangement de Wolff photochimique pour donner le cétène, offrant après hydrolyse l'acide β -aminé. Ce processus où le diazométhane est formé, consommé et neutralisé directement en flux élimine la potentielle exposition humaine à ce réactif dangereux et diminue les risques de sa décomposition explosive en limitant la quantité formée et l'accumulation. Les acides β -aminés sont synthétisés avec une efficacité comparable à la méthode traditionnelle en « batch », mais avec une plus grande sécurité, et sans problème de montée en échelle.

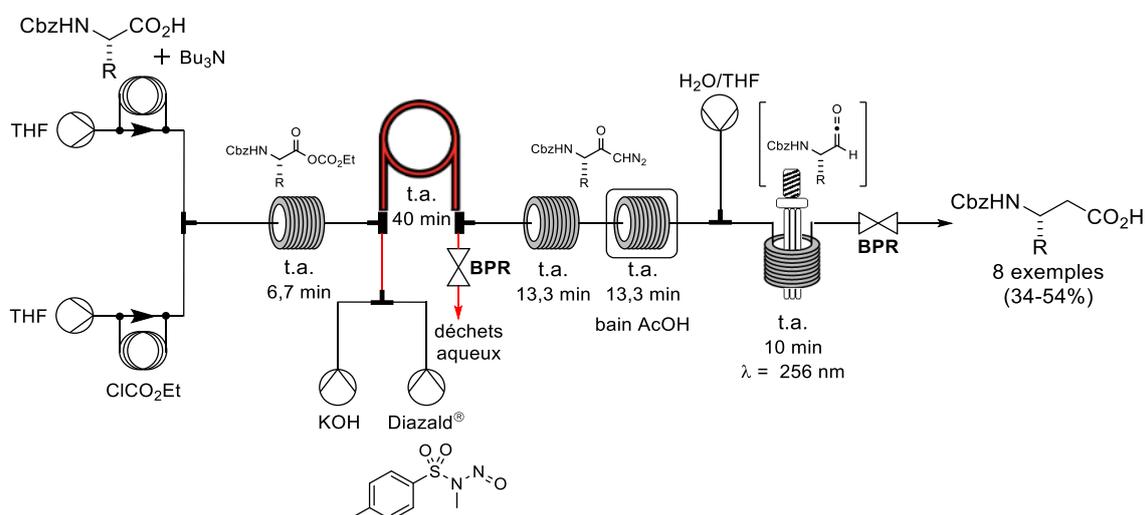


Schéma 37 : Homologation de Arndt-Eistert d'acides aminés *via* un réarrangement de Wolff (Kappe et coll.)

Ley et son équipe ont combinés deux technologies, la chimie en flux et les micro-ondes pour la génération de cétènes monosubstitués par réarrangement de Wolff.⁷⁴ Ils ont tout d'abord étudié la réaction d'addition nucléophile avec la benzylamine, puis la cycloaddition de Staudinger avec des imines. La fiabilité du système a été démontrée en réalisant la synthèse de 2,4 g d'amide (R¹ = Me), soit 7 heures de réaction en continu durant lesquelles les paramètres de pression et de température sont restés stables. De plus, en générant le cétène par chauffage conventionnel en flux, à la fois la conversion et la stéréosélectivité (*trans*- β -lactame majoritaire) de la cycloaddition de Staudinger ont diminués, mettant en évidence l'efficacité du flux couplé au micro-onde.

⁷³ V. D. Pinho, B. Gutmann, C. O. Kappe, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37419–37422.

⁷⁴ B. Musio, F. Mariani, E. Śliwiński, M. Kabeshov, H. Odajima, S. V. Ley, *Synthesis* **2016**, *48*, 3515–3526.

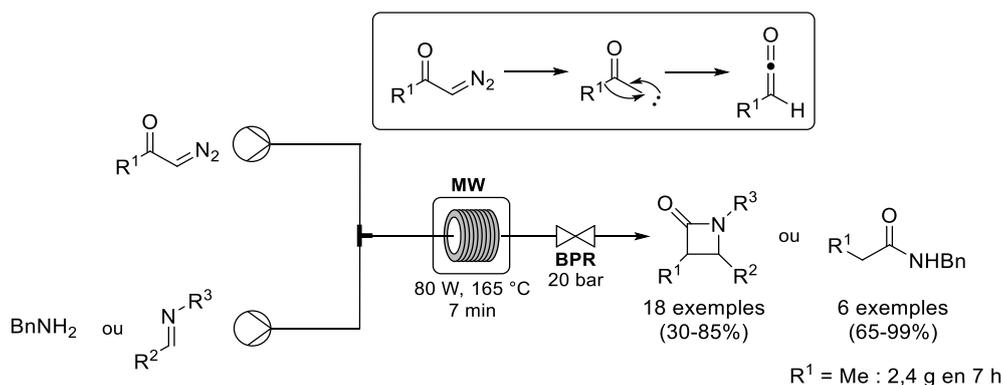


Schéma 38 : Réarrangement de Wolff par chauffage micro-onde et cycloaddition de Staudinger (Ley et coll.)

c) Déshalogénéation

Hafner et Ley, en 2015, ont généré des cétènes monosubstitués (aryl ou alkyl) *via* la déshalogénéation d'halogénures d' α -bromoacyles, passant dans une colonne Omnifit remplie d'un tiers de zinc activé (par HCl) et deux tiers de billes de verres (< 106 μm).⁷⁵ La formation du cétène est contrôlée par IR en ligne grâce à sa bande caractéristique aux alentours de 2100 cm^{-1} . Une fois formé en flux, les cétènes sont collectés dans un ballon et mis en réaction avec des imines pour synthétiser des β -lactames.

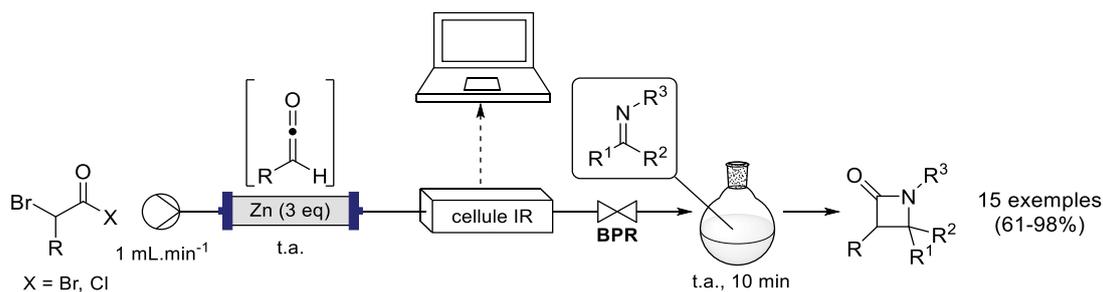


Schéma 39 : Génération de cétènes par déshydrohalogénéation / cycloaddition de Staudinger (Hafner et Ley)

d) Déshydrohalogénéation

Sørensen et coll., en collaboration avec AstraZeneca, ont développé une synthèse en flux de β -lactame **68**, par cycloaddition de Staudinger afin de répondre à une problématique de montée en échelle robuste et sûre.⁷⁶ Le cétène a été généré par déshydrochloration du chlorure d'acyle **67** par la *N*-méthylpipéridine, directement en présence de l'imine **65**. En « batch », la réaction nécessitait d'être réalisée dans des conditions cryogéniques (-78 à -10 °C) à cause de l'exothermicité de la réaction. En flux, elle a pu être menée à 20 °C, grâce à la meilleure capacité d'échange de chaleur des réacteurs. Après 5 heures de réaction continue, 44 g de produit ont été obtenus avec un rendement de 56%. L'appareil d'analyse IR en ligne a permis de contrôler que la conversion était constante au cours du

⁷⁵ A. Hafner, S. V. Ley, *Synlett* **2015**, 26, 1470–1474.

⁷⁶ S. Karlsson, R. Bergman, C. Löfberg, P. R. Moore, F. Pontén, J. Tholander, H. Sørensen, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 2067–2074.

temps. Le β -lactame **68** a ensuite été utilisé comme intermédiaire pour la préparation d'un antagoniste aux récepteurs MCH₁ (Hormone de Concentration de la Mélanine).

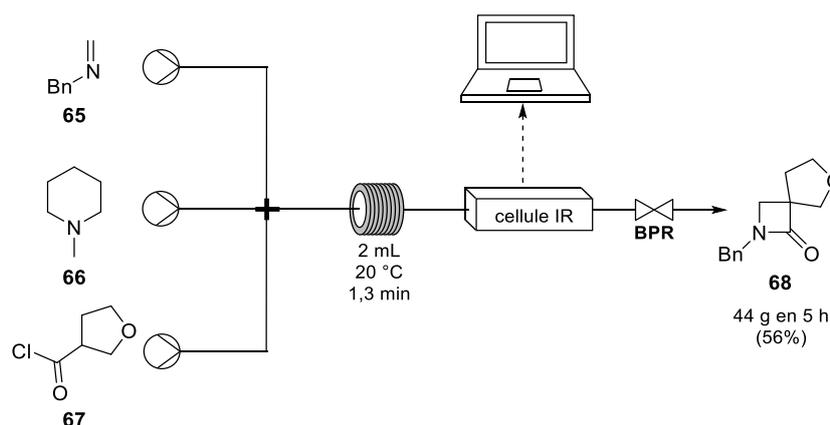


Schéma 40 : Synthèse du β -lactame **68** par cycloaddition de Staudinger (AstraZeneca)

e) Conclusion

La génération du cétène par réarrangement de Wolff photochimique est jusqu'à présent la méthode de formation du cétène la plus étudiée en flux malgré la dangerosité et la nocivité des réactifs utilisés pour la synthèse du composé diazo (agents de chloration des acides : triphosgène, chlorure de thionyle, chlorure d'oxalyle ; précurseurs de diazo : triméthylsilyldiazométhane, diazald®). La photochimie en flux est plus efficace qu'en « batch », de part une pénétration de la lumière accrue et plus focalisée.⁷⁷

Pour ce qui est de la réactivité des cétènes en chimie en flux, elle reste assez peu variée. Le plus souvent les cétènes formés sont simplement piégés par addition nucléophile ou réagissent avec des imines pour former des β -lactames par cycloaddition de Staudinger.⁷⁸ Seuls les travaux de Danheiser et coll.⁷² utilisent la cycloaddition [2+2] de cétène avec des ynamides. Cependant la cycloaddition [2+2] n'est qu'une étape pour la formation de cycles aromatiques fonctionnalisés et n'a pas été étudiée en soit. Finalement, aucun travail ne traite de la cycloaddition [2+2] des cétènes avec des alcènes pour former des cyclobutanones.⁵³

⁷⁷ S. Fuse, Y. Otake, H. Nakamura, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6466–6473.

⁷⁸ (a) G. S. Singh, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7631–7649. (b) F. P. Cossío, A. Arrieta, M. A. Sierra, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 925–936. (c) M. I. Konaklieva, B. J. Plotkin, in *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry* (Ed.: A.B. Hughes), Wiley, **2011**, pp. 293–319.

II. Etude de la cycloaddition [2+2] de cétènes en “batch” et en flux

II.1 Mécanisme de cycloaddition [2+2] des cétènes

La particularité majeure des cétènes est leur réactivité en cycloaddition [2+2] thermique. Selon les règles de Woodward et Hoffmann, les réactions de cycloaddition $[\pi 2s + \pi 2s]$ thermiques ne sont pas autorisées par symétrie orbitale.^{79,80} Si de telles réactions de cycloaddition doivent avoir lieu c'est par un mécanisme de type $[\pi 2a + \pi 2s]$, très fortement gêné par l'encombrement stérique apporté par les substituants dans le cas de cycloaddition entre deux alcènes.

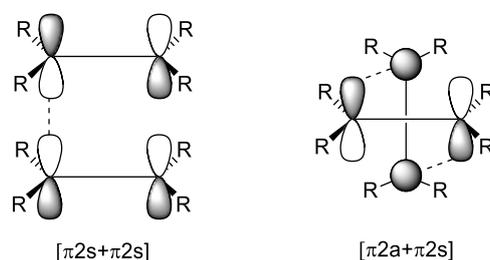


Figure 31 : Processus de cycloaddition [2+2] thermique d'alcènes

Contrairement aux alcènes, le carbone de la liaison C=O du cétène possède une hybridation sp et est plan. Il y a donc moins de gêne stérique pour qu'un procédé de type $[\pi 2a + \pi 2s]$ ait lieu. De plus, l'énergie de la BV ($\pi^*_{C=O}$) est plutôt basse en énergie. La HO et la BV du cétène étant orthogonale (Figure 30), les interactions entre la HO de l'oléfine avec la BV du cétène ainsi que la BV de l'oléfine et la HO ($\pi_{C=C}$) du cétène sont favorables (Figure 32).⁸⁰ Ceci permet donc une attaque nucléophile aisée du carbone de la liaison carbonyle et rend les cétènes plus aptes à réagir par cycloaddition [2+2] concertée plutôt que par cycloaddition [4+2].

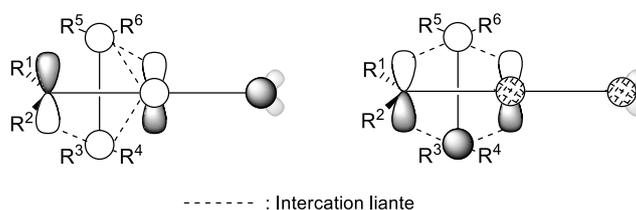


Figure 32 : Interactions orbitales du cétène et d'un alcène selon Woodward et Hoffmann

Une description alternative a été donnée par Baldwin et Kapecki, selon laquelle la cycloaddition entre un alcène et un cétène a lieu selon un processus concerté asynchrone de type $[\pi 2s + (\pi 2s + \pi 2s)]$.⁸¹ Ce processus résulte d'une première interaction *supra-supra* entre l'orbitale p de l'oléfine et la $\pi^*_{C=O}$

⁷⁹ R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046–2048.

⁸⁰ R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781–853.

⁸¹ J. E. Baldwin, J. A. Kapecki, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4874–4879.

du cétène, directement suivie d'une interaction *supra-supra* de l'orbitale p de la BV de l'oléfine et la $\pi_{C=C}$ du cétène (Figure 33). Ce mécanisme concerté asynchrone conduit à la formation précoce de la liaison C₁-C₄ induisant la présence de charges partielles au niveau de l'état de transition (Schéma 41).

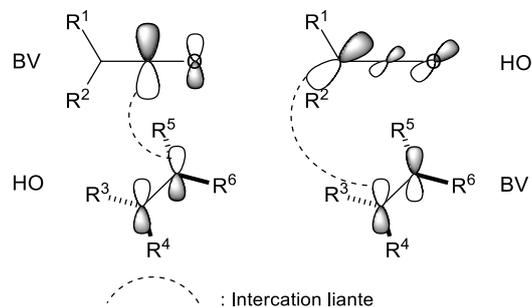


Figure 33 : Interactions orbitales lors de la cycloaddition d'un cétène et d'un alcène

En outre, la cycloaddition [2+2] d'alcènes avec des cétones dissymétriques est stéréosélective, ce qui confirme l'aspect concerté de la réaction. La cyclobutanone obtenue porte tous les substituants les plus encombrants du même côté du cycle. En effet, le cétène et l'oléfine se place de façon orthogonale avec le substituant le moins encombrant du cétène qui approche le côté le moins encombré de l'alcène.

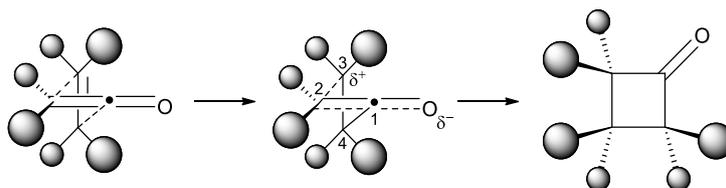


Schéma 41 : Stéréochimie de la cycloaddition [2+2] entre un cétène et un alcène

II.2 Conditions réactionnelles et cinétique de la cycloaddition [2+2] de cétones

Notre équipe compte de nombreuses années d'expérience dans la chimie des cétones et notamment dans la cycloaddition [2+2] de ces espèces avec des oléfines.⁵⁰ La réaction de cétones avec un mélange *Z/E* d'oléfines mène par exemple uniquement à la formation de *cis*-cyclobutanones avec de très bons rapports diastéréoisomériques.^{48a} La plus grande réactivité des oléfines de configuration *Z* permet donc à la fois la synthèse stéréosélective de *cis*-cyclobutanones à partir d'un mélange *Z/E* d'oléfines ainsi que le dédoublement cinétique de ce mélange afin d'isoler l'oléfine de configuration *E*.

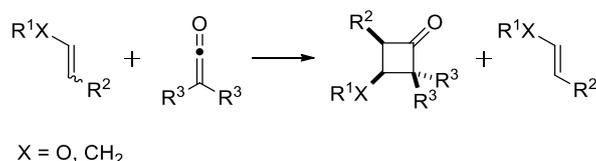


Schéma 42 : Synthèse stéréosélective de *cis*-cyclobutanones et dédoublement cinétique de mélange *Z/E* d'oléfines

L'utilisation d'éthers d'énols chiraux en [2+2] permet quant à elle de synthétiser des cyclobutanones énantioenrichies.^{48b} Ces travaux ont été réalisées à partir de nombreux cétènes aussi bien disubstitués symétriques et dissymétriques que monosubstitués donnant lieu à de bons rapports diastéréoisomériques allant de 85 : 15 à > 98 : 2 et des rendements entre 19 et 99%. Bien que les conditions de génération du cétène *in situ* suivi de la cycloaddition aient été optimisées, présentant le toluène comme solvant idéal de réaction, aucune information cinétique sur les vitesses de cycloaddition n'a été collectée. Les réactions étaient réalisées au cours de la nuit (14 h) à des températures de réaction allant de la température ambiante au reflux du toluène, selon la « réactivité » estimée des différents cétènes utilisés en cycloaddition.

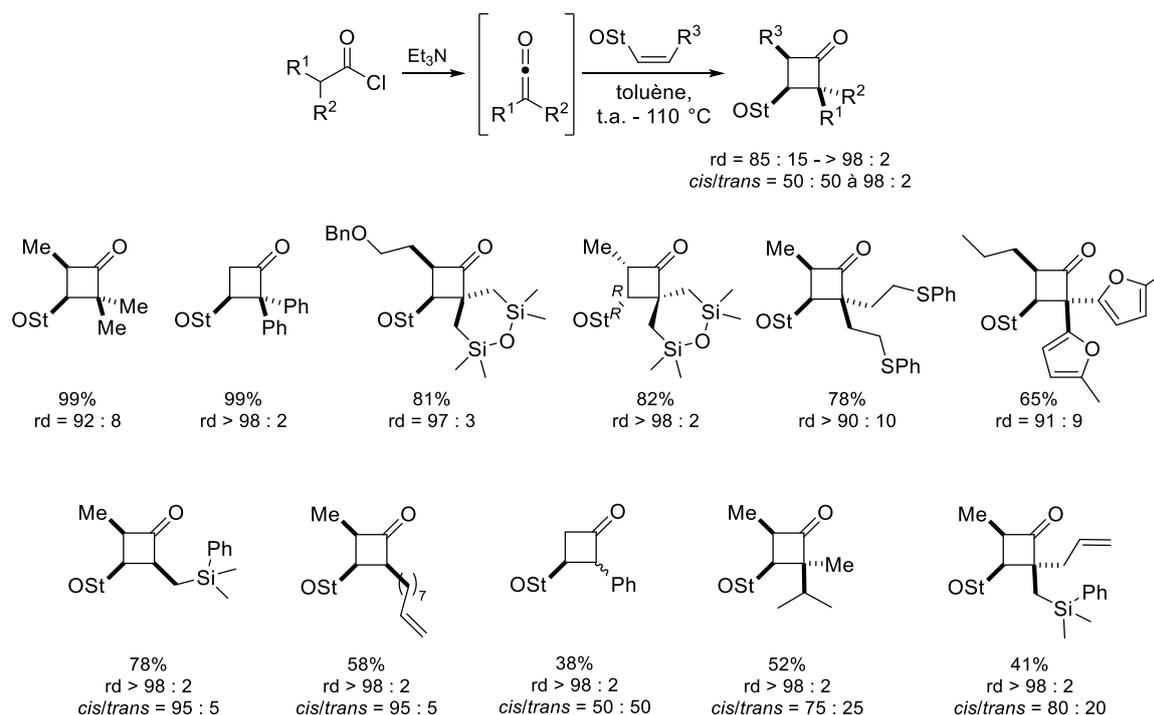


Schéma 43 : Synthèse de cyclobutanones énantioenrichies par cycloaddition [2+2] de cétènes

Pour étendre ces connaissances sur la chimie des cétènes, l'équipe a fait l'acquisition récente de matériel de chimie en flux continu. La chimie en flux, comme cela a été présenté en introduction, offre un moyen efficace, fiable et sûr pour la manipulation d'espèces réactives et les composés dangereux ou nocifs, et la chimie des cétènes rassemblent tous ces risques.

Nos travaux en chimie en flux ont débuté par l'étude de la cycloaddition [2+2] des cétènes avec des oléfines. En effet, en flux, les cétènes n'ont, à notre connaissance, pas été étudiés en cycloaddition [2+2] avec des oléfines. Fort de notre expérience, nous avons souhaité approfondir nos travaux précédents et explorer la cinétique de la réaction de cycloaddition. Cette étude en flux nous permettait aussi une prise en main simple de l'appareil en flux. Le choix de la génération des cétènes s'est porté sur la déshydrochloration de chlorures d'acyles. C'est une des façons les plus simples de générer des cétènes puisque la plupart des chlorures d'acyles sont commerciaux. S'ils ne sont pas disponibles commercialement, ils sont simplement synthétisés à partir de l'acide carboxylique correspondant et

de chlorure d'oxalyle. Cette méthode permet d'éviter la manipulation d'espèces dangereuses comme les composés diazo qui sont instables et dont la dégradation est explosive (génération de cétènes par réarrangement de Wolff), et d'obtenir aussi bien des cétènes mono- ou disubstitués en évitant les conditions de génération à température élevée (génération par thermolyse) pouvant nuire à la stabilité des cétènes.

L'objectif subsidiaire de cette étude des cétènes en chimie en flux est de définir des conditions de génération de cétène qui puissent être utilisées lors de la transposition en flux de la cycloaddition (3+2) des cétènes avec des aziridines.⁵² Afin que les conditions des deux réactions soient compatibles, la génération des cétènes devrait être réalisée préférentiellement dans le THF, solvant de la cycloaddition (3+2). En effet, les rendements et la sélectivité de la cycloaddition entre le cétène et l'aziridine sont meilleurs dans le THF que dans l'éther, le toluène ou le DCM. De plus, l'utilisation de DCM mène aussi à une épimérisation partielle du centre stéréogène lors de la réaction avec une aziridine énantiométrique.

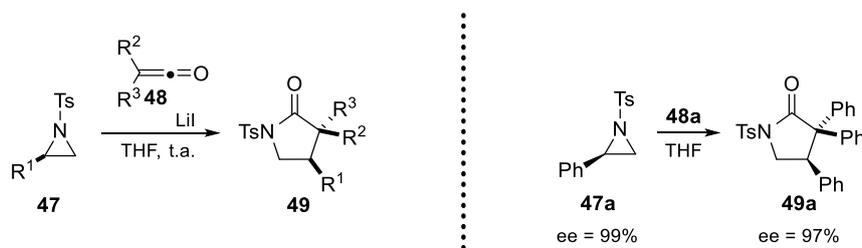


Schéma 44 : Cycloaddition (3+2) de cétène avec des aziridines

a) Diphénylcétène

Nous avons commencé notre exploration par l'étude du diphénylcétène (**48a**) qui est un cétène stable et isolable. D'après les travaux de Huisgen sur la cinétique de cycloaddition des cétènes, nous avons choisi d'utiliser le 2,3-dihydrofurane (**69**) comme partenaire réactionnel, car il présente une cinétique de cycloaddition très rapide.⁸²

Dans un premier temps, nous avons évalué les conditions opératoires en « batch ». Les rendements similaires obtenus par cycloaddition du cétène **48a** isolé (Tableau 4) et à partir du chlorure d'acyle **50a** (Tableau 5, entrée 1, 3 et 7) démontre une vitesse de réaction similaire. La formation du cétène *in situ* ne semble pas avoir d'impact sur l'étape de cycloaddition et la génération des sels d'ammoniums durant la réaction ne semble pas non plus influencer la cycloaddition entre le cétène et l'éther d'énol. De même, la réaction de dimérisation du cétène, si elle a lieu, semble ne pas interférer dans la cycloaddition du cétène avec le dihydrofurane. En revanche, en augmentant la quantité de chlorure d'acyle (Tableau 5, entrée 2, 4, 6) par rapport au dihydrofurane, la quantité de cétène est bien plus importante ce qui permet d'obtenir des rendements plus élevés. Ce résultat a été observé pour

⁸² R. Huisgen, L. A. Feiler, P. Otto, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3444–3459.

la plupart des solvants utilisés, excepté l'acétonitrile. Dans le cas de l'acétonitrile il semblerait que la dimérisation du cétène soit favorisée et un excès de cétène est donc défavorable à la cycloaddition avec le dihydrofurane. Effectivement, une étude de Huisgen et Otto sur la dimérisation du diméthylcétène (**48c**) en dimère cyclobutanedione **64**, montre que plus le solvant est polaire, plus les constantes de vitesse de la dimérisation augmentent (polarité relative : toluène < THF \approx DCM \ll MeCN).⁸³

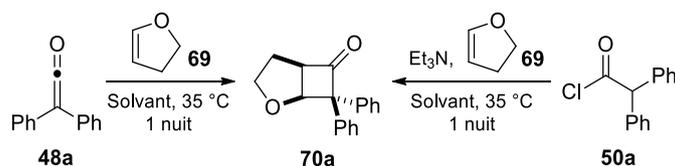


Schéma 45 : Cycloaddition du diphenylcétène (**48a**) avec le dihydrofurane (**69**)

Entrée	Cétène (eq)	2,3-dihydrofurane (eq)	Solvant	Rendement (%)
1	1	3	Toluène	59
2	1	3	THF	62
3	1	3	MeCN	68

Tableau 4 : Résultats de la cycloaddition [2+2] à partir du cétène **48a** isolé

Entrée	Chlorure d'acyle (eq)	2,3-dihydrofurane (eq)	Solvant	Rendement (%)
1	1	3	Toluène	64
2	3	1		95
3	1	3	THF	48
4	3	1		84
5	1	3	DCM	62
6	3	1		99
7	1	3	MeCN	72
8	3	1		66

Tableau 5 : Résultats de la cycloaddition [2+2] à partir du chlorure d'acyle **50a**

Dans des conditions réactionnelles en « batch » classiques, d'excellents rendements en cyclobutanone **70a** ont été obtenus dans le toluène, le DCM et le THF quand le cétène est en excès. Cependant, puisqu'il est difficile de gérer la formation de solide en flux, le mélange réactionnel doit rester complètement homogène afin de ne pas boucher le réacteur tubulaire ayant un diamètre interne de 1 mm. A ce stade, seul le dichlorométhane offre une solubilité totale des sels de triéthylammoniums (à 0,25 M). Cependant, pour des raisons de compatibilité avec la cycloaddition (3+2) des cétènes et la synthèse des aziridines qui seront traitées dans les chapitres suivants, nous avons voulu réaliser la réaction dans le THF. Par rapport au DCM, ce solvant nous permettrait

⁸³ R. Huisgen, P. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5342–5343.

d'effectuer la réaction en flux à des températures plus élevées : pour une pression maximum de 10 bar, le DCM peut être utilisé jusqu'à 100 °C et le THF jusqu'à 150 °C.

Pour pallier ce problème, nous avons testés la cycloaddition dans les conditions établies précédemment (chlorure 3 eq) en utilisant différentes amines tertiaires, ayant des chaînes carbonées plus longues que la triéthylamine, afin de faciliter la solubilisation des sels d'ammonium générés. Parmi les bases choisies, seuls les sels de tributylammoniums sont complètement solubles dans le THF à la concentration utilisée (0,25 M) et donnent de surcroit le meilleur rendement.

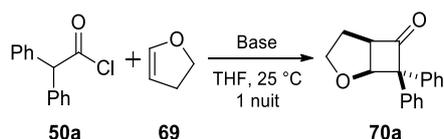


Schéma 46 : Tests de différentes bases pour la cycloaddition [2+2] du diphenylycétène (48a) dans le THF

Entrée	Base	Rendement (%)	Précipitation
1	Et ₃ N	76	Oui
2	<i>n</i> -Bu ₃ N	88	Non
3	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	75	Oui
4	<i>N</i> -méthylpipéridine	60	Oui

Tableau 6 : Résultats de la cycloaddition [2+2] du diphenylycétène (48a) dans le THF selon les bases

Ayant trouvé de bonnes conditions réactionnelles en « batch », la réaction a été transposée en flux d'abord à partir du diphenylycétène (48a) isolé puis à partir du chlorure d'acyle correspondant 50a dans les deux différents systèmes solvant/base possibles : DCM/Et₃N et THF/*n*-Bu₃N.

En flux, une solution de cétène dans le DCM est mélangée à une seconde solution contenant le dihydrofurane dans un premier mixeur (M1, Y, DI = 1 mm), en utilisant un débit identique pour les deux pompes. Le mélange réactionnel passe ensuite par le réacteur RT1 dont la température et le temps de résidence sont contrôlés (par variation du débit, et du volume du réacteur). La réaction est neutralisée à la sortie du réacteur en M2 (Y, DI = 1 mm) puis une fois la phase stationnaire collectée, elle est traitée et le rendement est calculé par RMN ¹H à l'aide d'un étalon interne (anthracène, présent en concentration connue dans la solution de dihydrofurane).

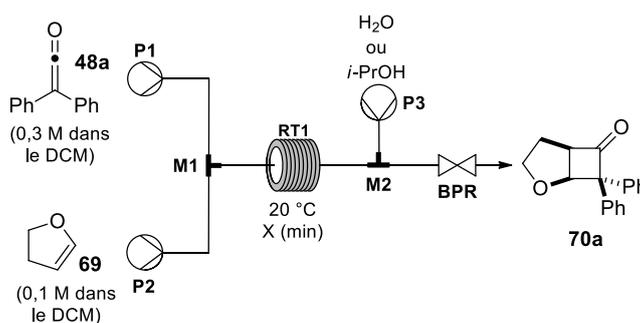


Schéma 47 : Cycloaddition [2+2] du diphenylycétène en flux

Dans un premier temps, la réaction de cyclisation du cétène était neutralisée par l'ajout d'eau (P3), qui mène à des rendements étrangement élevés pour des temps de résidence courts (Tableau 7, H₂O : entrée 4 et 5). Les mêmes expériences, neutralisées par l'isopropanol, miscible avec le DCM et la plupart des solvants organiques, donnent cette fois-ci des rendements plus cohérents, diminuant lorsque le temps de résidence est réduit. Contrairement au « batch » où les réactions dans le dichlorométhane sont neutralisées par de l'eau sans problèmes, le mélange d'un système bi-phasique n'est pas approprié en flux. Par la suite, toutes les réactions réalisées en flux, quel que soit le solvant, ont été neutralisées à l'aide d'isopropanol.

Entrée	Temps de résidence	H ₂ O	<i>i</i> -PrOH
		Rendement (%)	
1	5 min	77	44
2	2,5 min	76	36
3	1 min	76	18
4	30 s	63	10
5	9 s	60	4

Tableau 7 : Résultats de la réaction de cycloaddition [2+2] par neutralisation à l'eau ou à l'isopropanol

Ensuite, nous nous sommes intéressés à la cycloaddition du diphénylcétène généré *in situ* dans les deux systèmes solvant/base : DCM/Et₃N et THF/*n*-Bu₃N. Le même système en flux a été utilisé en remplaçant la solution de cétène par une solution de chlorure d'acyle **50a** et en ajoutant la base à la solution de dihydrofurane. En faisant varier la température et le temps de résidence dans le réacteur, nous avons obtenu les rendements en cyclobutanone **70a** des réactions et tracé les contours graphiques par interpolation de ces résultats grâce à un logiciel en ligne (*Plotly | Make charts and dashboards online, s. d.-b*). Ces graphiques nous permettent de visualiser la cinétique globale de la réaction de cycloaddition avec du diphénylcétène dans les deux systèmes solvant/base étudiés.

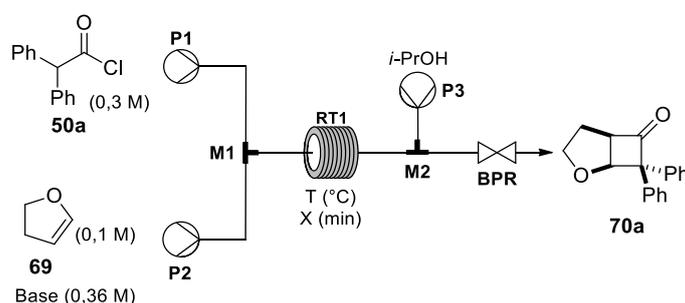


Schéma 48 : Génération et cycloaddition [2+2] du diphénylcétène en flux

Dans le dichlorométhane (Figure 34), la réaction atteint un rendement supérieur à 95% en 10 minutes à environ 60 °C. Dans le THF (Figure 35), le rendement optimal est plus bas, entre 80 et 85%. Il est obtenu en seulement 5 minutes mais à une température deux fois plus élevée (120 °C). La cinétique de la réaction semble plus lente avec le système THF/*n*-Bu₃N puisque des températures bien plus élevées sont nécessaires pour atteindre de hauts rendements. Par exemple, pour 5 minutes à

100 °C, avec le système DCM/Et₃N, le rendement atteint est de 85-90% alors qu'avec le THF/*n*-Bu₃N, le rendement est seulement de 65-70%. Cela peut être dû à différents facteurs lors de la réaction : la vitesse de cycloaddition peut être limitée par une formation plus lente du cétène avec la tributylamine, la dimérisation du cétène peut être favorisée dans le THF, ce qui expliquerait des rendements légèrement plus faibles que dans le DCM, ou encore une meilleure stabilisation de l'état de transition dans le DCM, abaissant l'énergie d'activation.

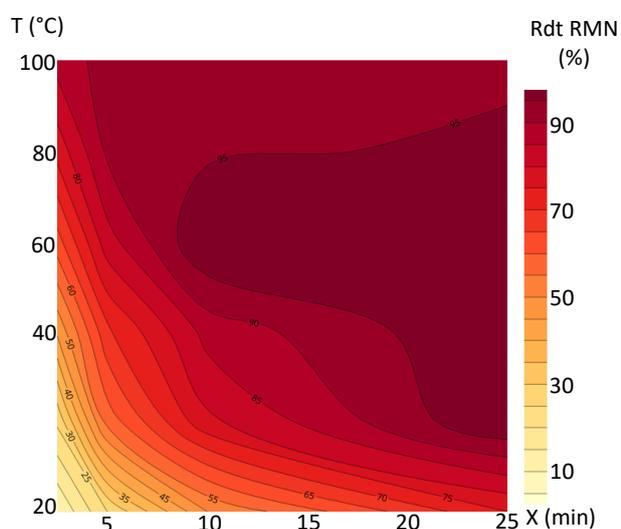


Figure 34 : Génération et cycloaddition [2+2] du diphenylcétène (48a) dans le DCM à l'aide de Et₃N

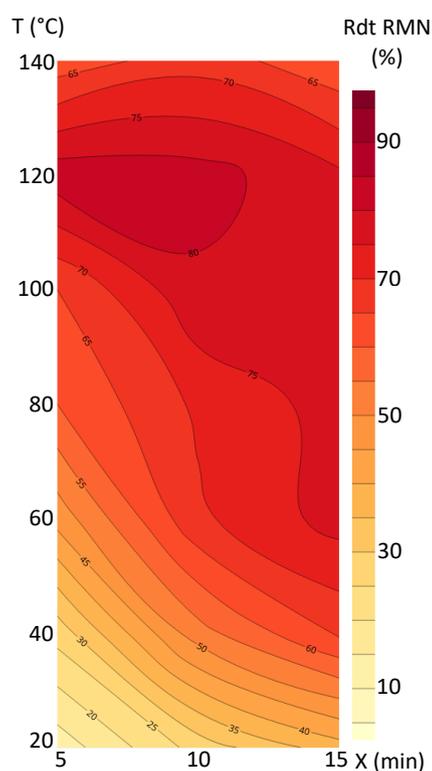


Figure 35 : Génération et cycloaddition [2+2] du diphenylcétène (48a) dans le THF à l'aide de *n*-Bu₃N

b) Diméthylcétène

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la même réaction de cycloaddition avec un cétène non isolable et supposément plus réactif, le diméthylcétène. Toujours en excès de chlorure d'acyle (3 eq) par rapport au dihydrofurane, nous avons une nouvelle fois testé différentes bases, en « batch », pour la déshydrohalogénéation dans le THF. Les résultats de ces expériences sont répertoriés dans le Tableau 8.

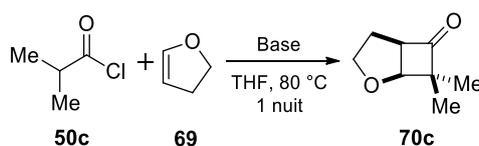


Schéma 49 : Tests de différentes bases pour la formation du diméthylcétène (48c) suivi de la cycloaddition [2+2] dans le

THF

Entrée	Base	Rendement RMN ¹ H (%)	Précipitation
1	Et ₃ N	78	Oui
2	Et ₃ N / DCM	68	Non
3	<i>n</i> -Bu ₃ N	20	Non
4	<i>n</i> -Bu ₃ N / DCM	79	Non
5	<i>n</i> -Bu ₃ N / Toluène	36	Non
6	DABCO	0	Oui
7	<i>N</i> -méthylmorpholine	23	Oui
8	DBU	0	Oui
9	DBN	0	Oui
10	TMEDA	85	Oui
11	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -diméthyl- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -diphényléthane-1,2-diamine	21	Oui
12	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ³ , <i>N</i> ³ -tétraméthylpropane-1,3-diamine	49	Oui
13	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ³ -diméthyl- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ³ -dipentylpropane-1,3-diamine	36	Oui
14	<i>N,N</i> -diméthyltétradécan-1-amine	36	Non

Tableau 8 : Résultats de la cycloaddition [2+2] du diméthylcétène (48c) dans le THF selon les bases

Tandis que la triéthylamine (entrée 1) mène à un rendement similaire au diphénylcétène (Tableau 6, entrée 1), la tributylamine (entrée 3) donne un rendement faible. Les expériences contrôles menées dans le DCM ou le toluène avec la tributylamine (entrée 4 et 5) et la triéthylamine (entrée 2) confirme le rôle non négligeable du solvant lors de la réaction avec la tributylamine. Plusieurs explications peuvent être envisagées. Le THF, base de Lewis, peut interagir avec le cétène pour former un énolate (Figure 36) et le rendre plus prompt à la dimérisation réduisant ainsi le rendement de cycloaddition. Pourtant, avec l'utilisation de la triéthylamine, le THF et le DCM n'ont pas le même effet, la différence de rendement n'est pas aussi marquée. La différence de réactivité semble se jouer plutôt au niveau de la déprotonation du chlorure d'acyle **50c** par la tributylamine, ce qui reste difficilement explicable, mais qui peut être due à la combinaison d'encombrement supplémentaire de la base et du chlorure d'acyle. Cela peut aussi provenir d'une différence de solvation ou de pKa des réactifs dans les différents solvants utilisés.

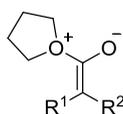


Figure 36 : Interaction THF-cétène

Pour la formation du diméthylcétène, l'utilisation de la triéthylamine semble plus favorable dans le THF où les sels d'ammoniums précipitent, plutôt que dans le DCM. Pour la tributylamine, dont les sels d'ammoniums ne précipitent dans aucun des solvants utilisés, le DCM est cette fois-ci plus favorable à la réaction. La simple augmentation de la vitesse de dimérisation du diméthylcétène dans le THF ne peut pas expliquer une telle différence de rendement entre l'utilisation de la tributylamine

ou de la triéthylamine. En revanche, la formation du cétène paraît plus complexe et dépendante du couple base/solvant utilisé.

Suite au rendement faible obtenu avec l'utilisation de la tributylamine dans le THF, nous avons testé des bases à la fois plus fortes comme DBU et DBN mais aussi des diamines permettant d'introduire un plus grand nombre de chaînes carbonées, plus ou moins longues, sur la base. Ces chaînes carbonées devraient aider à la solubilisation de leurs sels d'ammoniums dans le THF. Néanmoins, ces expériences n'ont pas été fructueuses (entrée 6 à 14), les rendements obtenus sont trop faibles voir nuls. Seule la TMEDA donne un rendement satisfaisant de 85%, mais n'est pas utilisable en flux car les sels d'ammoniums formés précipitent dans le THF.

A la suite de ces essais infructueux, nous nous sommes tournés vers les superbases phosphazènes, peu nucléophiles et plus fortes que les amines.⁸⁴ Le BEMP supporté sur résine a été utilisé pour former des cétènes monosubstitués par déshydrochloration par le groupe de Leckta.⁸⁵ Une solution de chlorure d'acyle dans le THF est passée sur une colonne, contenant la base supportée et refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour produire le cétène quantitativement. Le BEMP étant un réactif coûteux (149 €/mL, Sigma Aldrich), pour nos tests, nous l'avons substitué par le BTPP (108 €/5 mL, Sigma Aldrich).

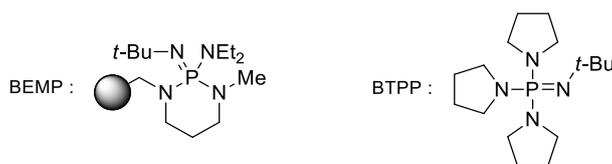


Figure 37 : Bases phosphazènes

Une première réaction a été lancée à partir du chlorure d'isobutyryle **50c** (Schéma 50), le BTPP a été ajouté à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour la formation du cétène **48c** qui est exothermique. La réaction, une fois remontée à température ambiante a été suivie par RMN ^1H . Après 1 heure et 30 minutes de réaction, aucune trace de cyclobutanone **70c** n'était observée. Le mélange réactionnel a donc été chauffé à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour plus de 5 heures en vain. Un deuxième test a été réalisé, et cette fois-ci la base a été ajoutée directement sur le mélange réactionnel à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$: la cyclobutanone **70c** n'a toujours pas été formée. Un dernier essai de contrôle a été réalisé sur le chlorure de diphenylacétyle **50a** (formation de la cyclobutanone **70a**), à $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF pour une nuit. Ici, un rendement faible de 38% par RMN ^1H (par rapport à l'étalon interne, anthracène) a été obtenu. Malgré leur basicité plus élevée, dans notre cas, l'utilisation de base phosphazène ne semble pas adaptée. Leur utilisation est potentiellement limitée à la formation de cétènes monosubstitués et/ou à une utilisation comme base supportée en

⁸⁴ T. Ishikawa, Ed. , *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines and Phosphazenes and Related Organocatalysts*, Wiley, Chichester, **2009**.

⁸⁵ (a) A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Leckta, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4114–4119. (b) A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, D. Ferraris, T. Leckta, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626–6635.

colonne au travers de laquelle le substrat est seulement de passage et non en continu dans le milieu réactionnel.

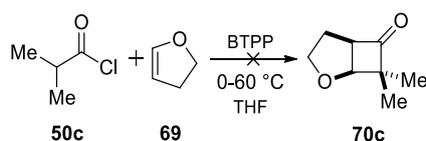


Schéma 50 : Formation du diméthylcétène (48c) par déshydrochloration par une base phosphazène

Finalement, l'étude de la cinétique globale de la réaction de génération et de cycloaddition du diméthylcétène (48c) a été réalisée en flux de la même façon que pour le diphenylcétène 48a, en gardant les deux systèmes solvant/base, DCM/Et₃N et THF/*n*-Bu₃N.

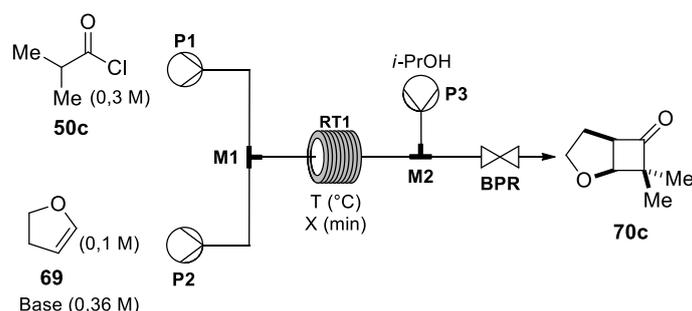


Schéma 51 : Génération et cycloaddition [2+2] du diméthylcétène en flux

Tout d'abord, l'utilisation de la triéthylamine dans le DCM (Figure 38) donne lieu à une cinétique beaucoup plus lente que pour le diphenylcétène et un rendement modéré (60-65%) qui n'est pas le rendement maximum de la réaction. Pour atteindre ce rendement maximum, nous aurions dû réaliser des expériences supplémentaires à des températures au-delà de 100 °C ou des temps de résidence supérieurs à 25 minutes mais la limitation du débit délivré par les pompes ainsi que de la pression maximale supportée par le système ne nous le permettait pas. Lors de l'emploi de la tributylamine dans le THF, quelque soit la température (20-120 °C) et le temps de résidence (5-10 min), la réaction ne donne lieu à aucune formation de cyclobutanone.

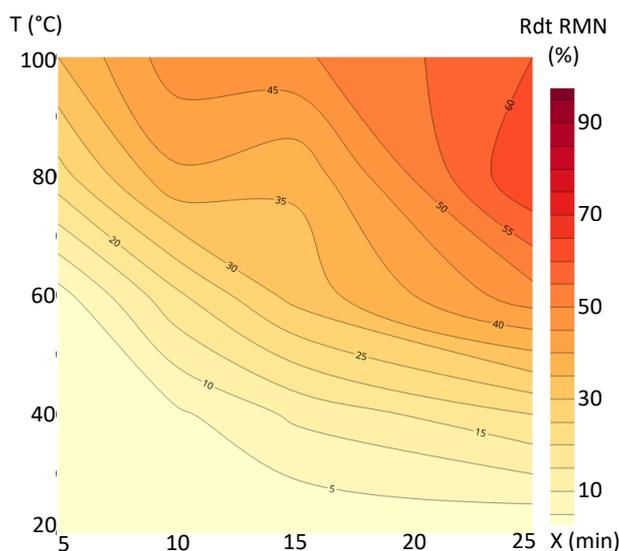


Figure 38 : Génération et cycloaddition [2+2] du diméthylcétène (**48c**) dans le DCM à l'aide de Et₃N

Les différences importantes de rendement en « batch » selon les bases utilisées ainsi que l'absence de réaction en flux avec la tributylamine nous mène à l'hypothèse que la formation du diméthylcétène par déshydrohalogénéation n'est pas si triviale.

Il a été démontré que la déshydrochloration des chlorures d'acyles pour former le cétène peut impliquer des sels d'acylammoniums.⁸⁶ La réaction de la triéthylamine avec le chlorure d'acyle peut former le cétène et le produit issu de la substitution du chlore par la triéthylamine. Le ratio entre ces deux espèces diffère selon les substituants portés par le chlorure d'acyle et sont certainement en équilibre. En se basant sur cette étude, la tributylamine étant plus nucléophile que la triéthylamine pourrait former préférentiellement l'acylammonium par rapport au diméthylcétène (**48c**). Ce sel, stabilisé par le THF, peut jouer le rôle de « réservoir » de cétène, mais le rendrait aussi moins disponible pour la cycloaddition.

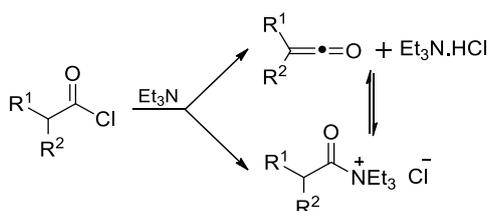


Schéma 52 : Equilibres entre les différentes espèces formées par déshydrochloration de chlorure d'acyle

Afin de comprendre quelle est l'étape limitante pour chaque réaction étudiée, avec le diphenylcétène (**48a**) ou le diméthylcétène (**48c**), nous avons réalisé des expériences en flux pour tenter de discriminer les étapes de formation du cétène et de cycloaddition.

⁸⁶ (a) W. E. Truce, P. S. Bailey, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1341–1345. (b) W. T. Brady, G. A. Scherubel, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7447–7449.

c) Cinétique

La solution de chlorure d'acyle (0,3 M) dans le DCM est mélangée dans un premier mixeur (M1) à la solution de dihydrofurane (concentration variable) et de base (0,36 M) à un débit identique. Puis comme précédemment, le flux passe par le réacteur RT1 dont la température et le temps de résidence sont contrôlés. La phase stationnaire, neutralisée à la sortie du réacteur en M2 est collectée et traitée, puis le rendement est calculé par RMN ^1H à l'aide d'un étalon interne (anthracène, présent en concentration connue dans la solution de dihydrofurane et de base).

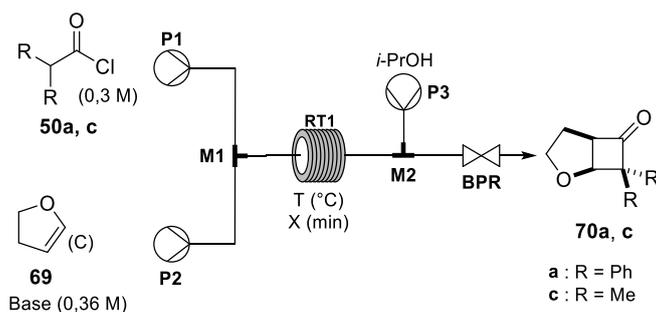


Schéma 53 : Etude cinétique de la génération et cycloaddition du diphenyl- et diméthylcétène

L'utilisation d'un fort excès de dihydrofurane (10 eq) par rapport au chlorure d'acyle a pour but d'augmenter fortement la vitesse de la réaction de cycloaddition. Dans le cas du diphenylcétène, la vitesse de la réaction, à 20 °C, a été multipliée par un facteur 4 environ (Tableau 9, entrée 1 et 2, 1 min) grâce à l'excès de dihydrofurane. Ces expériences semblent montrer que la réaction de cycloaddition est l'étape cinétiquement limitante de la réaction globale.

Entrée	Ratio Cl/DHF	Tps (min)				
		1	2,5	5	10	15
		Rendement (%)				
1	1/1	11	28	46	62	63
2	1/10	46	77	89	82	82

Tableau 9 : Rendement en cyclobutanone 70a selon les ratios en chlorure d'acyle/DHF utilisés pour différents temps de résidence à 20 °C en flux

Ces résultats sont confirmés par la comparaison des expériences à partir, cette fois-ci, du cétène isolé 48a et du chlorure d'acyle 50a. Les rendements obtenus, dans les deux cas pour un ratio en équivalent cétène et dihydrofurane 1/0,33 et pour un temps de résidence de 5 minutes, sont similaires (Tableau 10). Les réactions parasites de dimérisation, si elles ont lieu, ne sont donc pas significatives et la génération du cétène à partir du chlorure d'acyle est rapide. La vitesse apparente de la réaction est donc bien celle de la cycloaddition.

Entrée	Réactif T (°C)	Chlorure d'acyle 50a	Cétène 48a
		Rendement (%)	
1	20	57	56
2	40	69	72
3	60	83	83
4	80	91	87
5	100	92	86

Tableau 10 : Rendement en cyclobutanone 70a à partir du chlorure d'acyle ou du cétène isolé, en fonction de la température (temps de résidence de 5 min) en flux

Le diméthylcétène étant trop instable pour être purifié, la réaction de cycloaddition ne peut pas être séparée de la formation du cétène. La cycloaddition [2+2] entre le cétène et le dihydrofurane n'impliquant qu'une molécule de chaque espèce par un mécanisme concerté asynchrone, nous avons émis l'hypothèse que la réaction était d'ordre 1 par rapport à chaque réactif (Équation 1). Ainsi, pour induire un pseudo ordre 1 nous avons utilisé un fort excès de l'un des deux réactifs. Cela devait entraîner une augmentation de la vitesse de cycloaddition. La concentration en chlorure d'acyle a été fixée à 0,3 M, seule la concentration en dihydrofurane varie en fonction du ratio voulu. Par conséquent, la vitesse de formation du cétène ainsi que la vitesse de dimérisation ne change pas selon le ratio chlorure d'acyle/DHF utilisé.

$$v = k[C]^1[F]^1$$

Équation 1 : Vitesse de cycloaddition [2+2] du cétène avec le dihydrofurane

Suite aux expériences réalisées, la vitesse de la réaction globale est bien augmentée par un excès de chlorure d'acyle ou de dihydrofurane (Tableau 11). Cependant, l'excès de l'un ou l'autre des réactifs n'a pas le même effet sur cette vitesse. L'excès de dihydrofurane augmente peu la vitesse de la réaction (facteur 2 de 2,5 à 10 min) et semble ainsi indiquer une formation plutôt lente du diméthylcétène, limitant la vitesse globale de la réaction. En excès de chlorure d'acyle, la concentration en dihydrofurane étant très faible (0,03 M), la concentration apparente en chlorure d'acyle et/ou cétène est beaucoup plus élevée et la vitesse de la réaction est nettement accélérée (facteur 3). La vitesse de la réaction semble donc fortement limitée par la disponibilité du cétène et confirme une formation lente du diméthylcétène.

Entrée	Ratio Cl/DHF	Tps (min)				
		2,5	5	10	15	25
		Rendement (%)				
1	1/1	4	8	18	23	26
2	1/10	7	15	27	28	30
3	1/0,1	-	23	54	69	-

Tableau 11 : Rendement en cyclobutanone 70c selon les ratios en chlorure d'acyle/DHF utilisés pour différents temps de résidence à 80 °C en flux

Ces expériences cinétiques ont été complétées par une étude en tube RMN sur la génération de ces deux cétènes (diméthyl et diphényl) par la triéthylamine dans le chloroforme deutéré sec. Par RMN ^1H , nous avons bien observé la disparition des signaux des deux chlorures d'acyles mais pas de signaux correspondants aux cétènes. La présence d'eau résiduelle a mené à la formation, d'anhydride **71**, à partir du chlorure d'isobutyryle (**50c**), par réaction sans doute du cétène avec le chlorure de départ, et d'acide à partir du chlorure de diphénylacétyle (**50a**) (Schéma 54). Après environ 30 minutes du dihydrofurane a été ajouté dans les tubes RMN. En seulement quelques minutes, à température ambiante, la formation de la cyclobutanone **70a** a été observée confirmant la présence de diphénylcétène (**48a**) dans le milieu (Schéma 55). A partir du chlorure d'isobutyryle, les signaux correspondants à la cyclobutanone **70c** ont été observés seulement après chauffage (50 °C) (Schéma 55), démontrant la présence de diméthylcétène (**48c**) dans le milieu au bout de plusieurs heures.

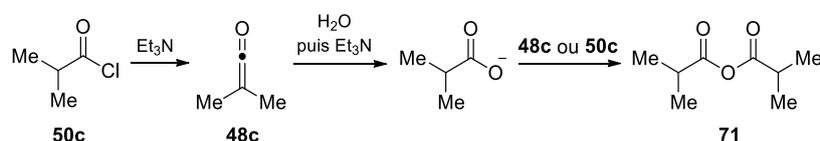


Schéma 54 : Formation de l'anhydride **71** après hydrolyse du diméthylcétène (**48c**)

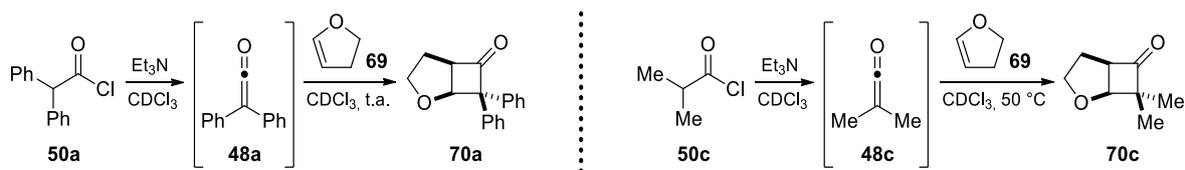


Schéma 55 : Formation des cyclobutanones **70a** et **70c** en tube RMN

La mise en œuvre de manipulations strictement anhydres en tube RMN est complexe et nous avons simplement pu obtenir la confirmation que l'activation/réaction du diméthylcétène (**48c**) est plus lente et nécessite plus d'énergie.

La présence d'un appareil d'analyse en ligne en flux pourrait simplifier le suivi des réactions. Les cétènes possèdent notamment un signal caractéristique en spectroscopie IR autour de 2100 cm^{-1} .^{70,75,76} Des expériences suivies par IR *in situ* pourraient être une bonne solution pour étudier la formation des différents cétènes et étudier le rôle des bases et solvants sur la déshydrohalogénéation. Toutefois, les sondes IR utilisées sur les appareils de mesure de suivi de réaction *in situ* ont un emploi limité selon les conditions opératoires de la réaction. La sonde diamant, la plus robuste (pH 1-14), possède une zone sans détection de 2250 à 2000 cm^{-1} et ne peut donc pas être utilisée pour la détection des cétènes. La sonde silicium a une fenêtre d'utilisation entre 2500 et 650 cm^{-1} , sans interruption, mais n'est pas compatible avec des pH basiques (zone de fonctionnement : pH 1-9) ce qui pourrait rendre son utilisation dans nos conditions de génération du cétène inadéquat.⁸⁷

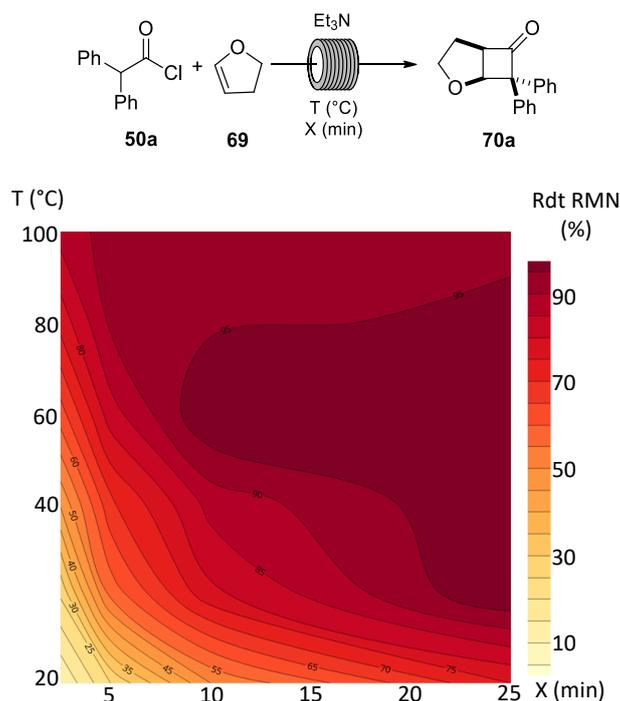
⁸⁷ Informations recueillies auprès de Mettler Toledo.

II.3 Réactivité en flux de différents cétones

L'étude de la cinétique de la réaction globale de formation et cycloaddition [2+2] de cétène a ensuite été étendue à de nouveaux cétones aussi bien symétriques que dissymétriques, et stables et isolables comme le diphenyl- et l'éthylphénylcétène, que non stables et non isolables. Deux cinétiques globales ont pu être distinguées. D'un côté les cétones ayant une cinétique de formation et de cycloaddition rapide comme le diphenylcétène, pour lesquels le ratio chlorure d'acyle/DHF a été fixé à 1/0,33. Et un deuxième groupe de cétones ayant une cinétique globale lente, similaire au diméthylcétène, pour lesquels le ratio chlorure d'acyle/DHF a été fixé à 1/0,1. Ces expériences ont été réalisées dans le DCM en présence de triéthylamine comme agent de déshydrochloration.

a) Cétones à cinétique globale rapide

Les cinétiques de réaction des cétones mono- ou dihalogénés et siloxane sont rapides et s'apparentent à celle du diphenylcétène **48a** qui a été étudié précédemment. Pour rappel, la génération du diphenylcétène est rapide et la cinétique apparente de la réaction est celle de la cycloaddition avec le dihydrofurane. Celle-ci est rapide et un rendement > 95% est obtenu pour un temps de résidence de 10 minutes à 60 °C.



La vitesse globale de la réaction du cétène siloxane menant à la cyclobutanone **70d** est un peu plus lente que celle du diphenylcétène. Un temps de résidence de 25 minutes est nécessaire ainsi qu'une température de 80 °C pour atteindre le même rendement (95%). Ces cétones sont donc assez réactifs et sont surtout stables à des températures élevées. Leur réaction de dimérisation semble dans notre cas être plutôt lente et ne pas rentrer en compétition avec la cycloaddition avec le dihydrofurane.

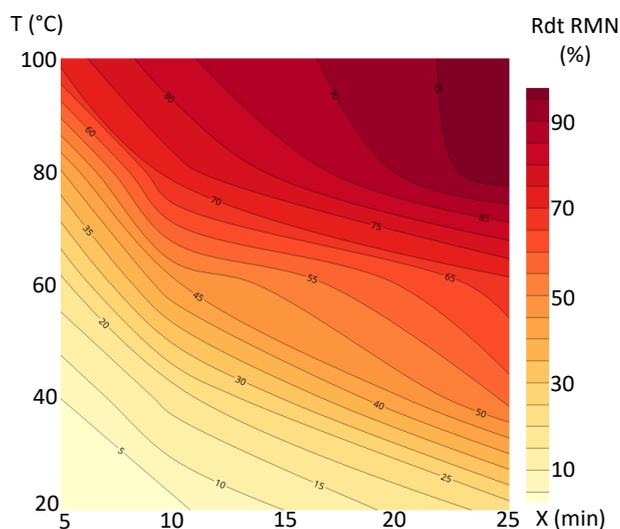
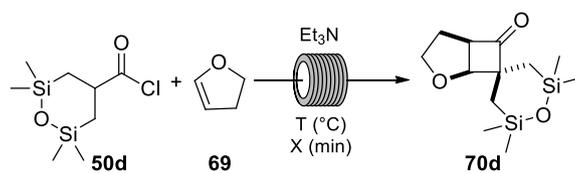


Figure 40 : Cinétique de formation de la cyclobutanone 70d

Les cétènes halogénés quant à eux montrent une cinétique globale beaucoup plus rapide puisque le rendement maximal des réactions est obtenu pour un temps de résidence de 2,5 minutes. Un rendement entre 75 et 80% à 40 °C est obtenu pour le dichlorocétène menant à la cyclobutanone 70e.

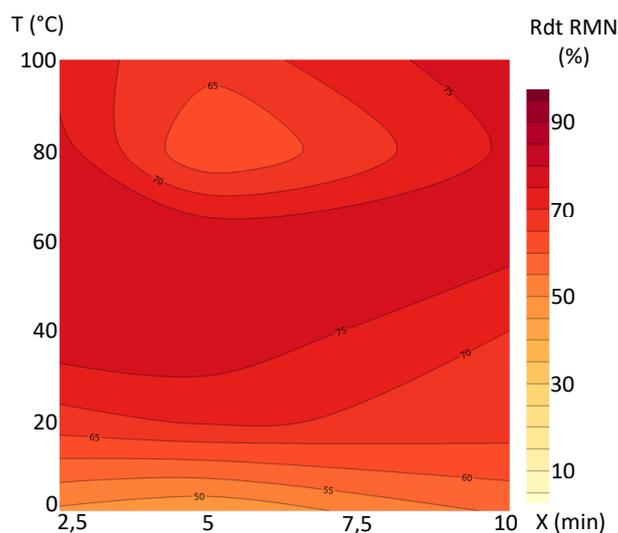
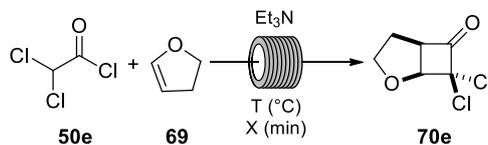


Figure 41 : Cinétique de formation de la cyclobutanone 70e

Pour le chlorométhylcétène, une température de 20 °C suffit pour obtenir un rendement entre 80 et 85% et donner la cyclobutanone 70f. La diastéréosélectivité observée lors des différentes conditions

réactionnelles testées pour la cyclobutanone **70f** varie très peu et reste globalement aux alentours de 60 : 40.

Ces expériences confirment la formation très rapide et la réactivité plus importante des cétènes halogénés. Cependant, ils sont moins stables à des températures élevées. Au vu des très bons rendements obtenus, la réaction de cycloaddition avec le dihydrofurane est bien plus rapide que la dimérisation du cétène malgré leur haute réactivité. Les fluctuations anormales de rendement observées dans ces deux cas (baisse de rendement à plus hautes températures) sont certainement liées à l'instabilité des cyclobutanones formées qui peuvent se dégrader au cours de la réaction.

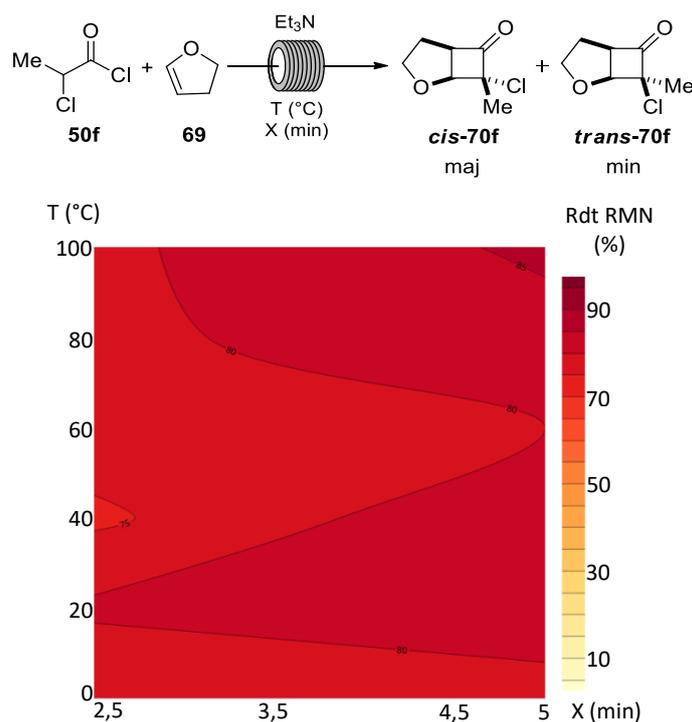


Figure 42 : Cinétique de formation des cyclobutanones **70f**

b) Cétènes à cinétique globale lente

Suite à l'exploration de la réactivité du diméthyl-, éthylpényl-, propyl- et phénylcétène, un deuxième groupe de cétènes a été identifié. La cinétique globale des réactions pour ces cétènes est beaucoup plus lente et nécessite un plus large excès en chlorure d'acyle (10 eq). Dans ces conditions, la formation des cyclobutanones **70c**, **70g** et **70h** à partir des cétènes correspondants présente des résultats similaires.

La cyclobutanone **70c**, obtenue à partir du diméthylcétène, est formée avec un bon rendement de 75-80% pour un temps de résidence de 25 minutes à 100 °C. Un plus grand excès de chlorure d'acyle à 10 équivalents, au lieu de 3 précédemment, a permis d'augmenter le rendement de la réaction (3 eq, 25 min, 100 °C = 60-65%).

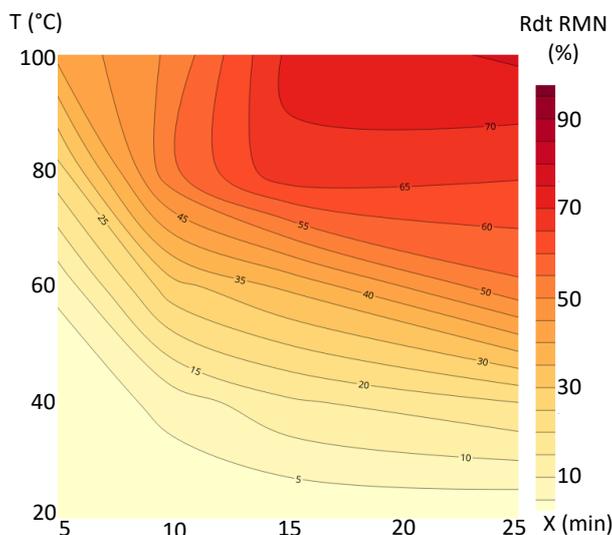
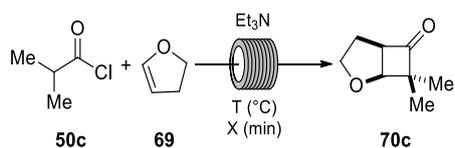


Figure 43 : Cinétique de formation de la cyclobutanone **70c**

Les cyclobutanones **70g** et **70h** sont quant à elles obtenues avec de très bons rendements > 95% pour un temps de résidence de 25 minutes et une température de réaction de 100 °C. La réaction globale pour la formation de la cyclobutanone **70g** est cependant un peu plus rapide : de bons rendements sont atteints à des températures et des temps de résidence plus faibles.

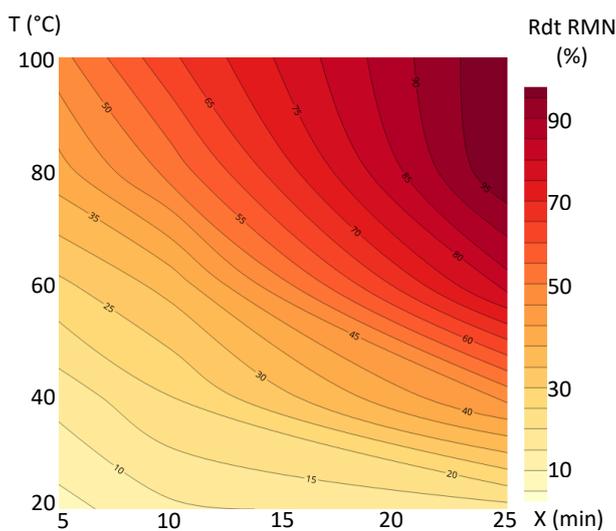
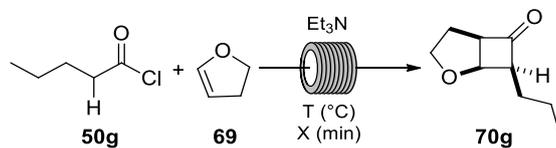


Figure 44 : Cinétique de formation de la cyclobutanone **70g**

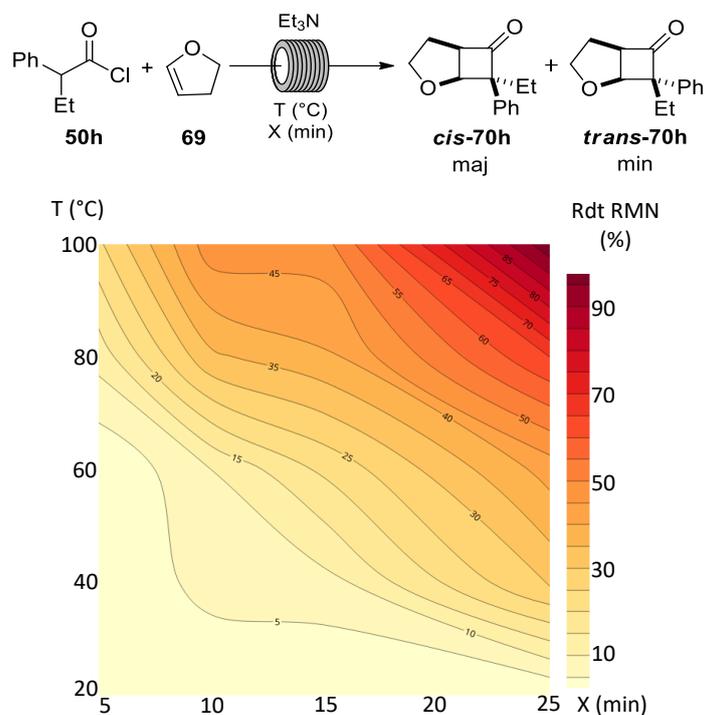


Figure 45 : Cinétique de formation des cyclobutanones **70h**

Le rapport diastéréoisomérique obtenu pour les cyclobutanones **70h** varie fortement selon les conditions réactionnelles utilisées (100 : 0 à 50 : 50, Tableau 12, Figure 46). A basse température (≤ 40 $^\circ\text{C}$) et pour des temps de réaction courts, seul le diastéréoisomère *cis* est formé, avec le substituant le plus encombrant (Ph) du cétène du côté le plus encombré du cycle, typique de la réactivité des cétènes en cycloaddition [2+2]. A haute température, et pour des temps de réaction plus long, ce rapport diminue jusqu'à environ 50 : 50. Cela peut être dû à la réouverture du cycle (Schéma 56) pour former la cyclobutanone *trans*-**70h**, plus stable thermodynamiquement, ou à des interactions oléfines-cétènes moins organisées à des températures élevées, où le cétène se présente avec le substituant le plus encombrant (Ph) du côté de la double liaison.

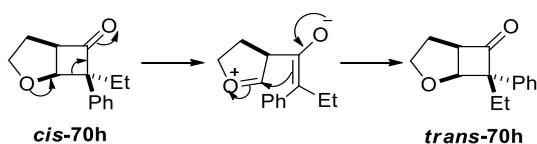


Schéma 56 : Réouverture du diastéréoisomère majoritaire *cis*-**70h** pour former *trans*-**70h**

Entrée	Tps (min) T (°C)	5	10	15	25
		Rendement (%) / rd			
1	20	0 / -	0 / -	0 / -	0 / -
2	40	0 / -	7 / 100 : 0	8 / 100 : 0	31 / 48 : 52
3	60	0 / -	10 / 100 : 0	21 / 50 : 50	42 / 50 : 50
4	80	12 / 58 : 42	34 / 47 : 53	39 / 46 : 54	65 / 51 : 49
5	100	24 / 50 : 50	48 / 50 : 50	48 / 50 : 50	99 / 47 : 53

Tableau 12 : Rendements et rapports diastéréoisomériques des cyclobutanones 70h selon les conditions réactionnelles en flux

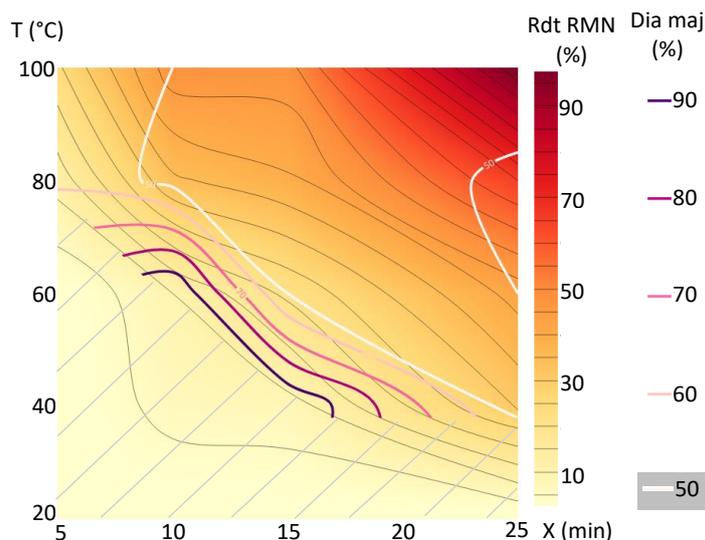


Figure 46 : Cinétique de formation des cyclobutanones 70h et pourcentage de diastéréoisomère majoritaire *cis*-70h

Dans l'hypothèse où ces cétènes, formant les cyclobutanones **70g** et **70h**, réagissent de la même façon que le diméthylcétène qui a été étudié précédemment, nous pouvons supposer que leur formation est lente et limite aussi la vitesse de la cycloaddition qui suit.

L'obtention du composé **72** est un cas particulier. Il est formé à partir de la cyclobutanone **70i** qui est déprotonée au pied du phényle par la triéthylamine puis l'oxygène de l'énol (ou énolate) attaque le cétène ou le chlorure d'acyle de départ. Etant en présence d'un très large excès de chlorure d'acyle, l'obtention de ce composé plutôt que de la cyclobutanone s'explique facilement. Cependant les rendements obtenus sont très faibles (25-30%) pour un temps de résidence de 25 minutes. Puisque le produit obtenu provient de la cyclobutanone **70i**, le phénylcétène semble être bien formé mais de façon lente et/ou sa vitesse de dimérisation est bien plus rapide que la cycloaddition avec le dihydrofurane.

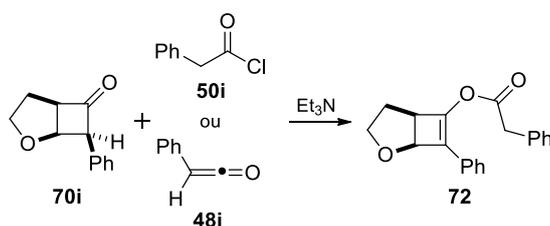


Schéma 57 : Formation du composé **72**

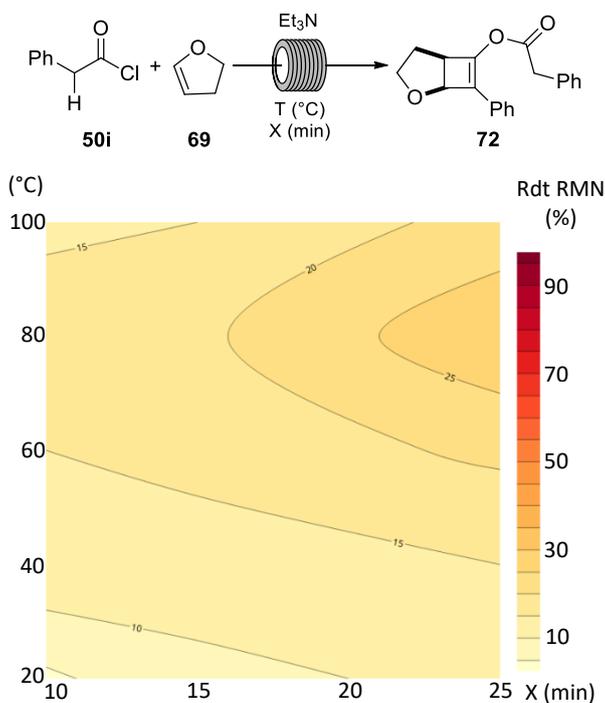


Figure 47 : Cinétique de formation du composé 72

III. Conclusion

Le profil cinétique combiné de la réaction de formation de différents cétènes et de leur cycloaddition [2+2] avec un éther d'énol a été étudié en chimie en flux. Nous avons pu mettre en lumière deux groupes de cétènes distincts. L'un possédant une cinétique globale rapide et le deuxième plutôt lente qui semble être limité par la formation du cétène par déshydrohalogénéation.

Parmi ces cétènes, l'étude du diphenylcétène et du diméthylcétène ont été plus approfondies démontrant pour chacun leur caractéristique de formation. Dans le cas du diphenylcétène, celle-ci est rapide alors que pour le diméthylcétène elle apparaît plus lente et dépendante de nombreux facteurs (solvant, base). Cependant, dans les deux cas, les réactions parasites de dimérisation des cétènes n'ont pas gêné la réaction de cycloaddition [2+2] avec le dihydrofurane confirmant que c'est un partenaire de cycloaddition très réactif.

La déshydrohalogénéation des cétènes est complexe, et difficile à étudier puisque les cétènes sont des espèces instables et très réactives. Ils doivent être piégés et la cinétique de la réaction de piégeage se mêle à la cinétique de formation du cétène si elle n'est pas instantanée. De plus, la formation des cétènes en flux par déshydrohalogénéation est limitée dans le choix des bases et des solvants utilisés puisque la précipitation des sels d'ammoniums risquent de bloquer les réacteurs. Cette voie de génération des cétènes nous a permis de synthétiser des cétènes mono- ainsi que disubstitués alors que, pour la plupart des exemples, les cétènes qui ont été formés en flux sont monosubstitués.⁸⁸

⁸⁸ il existe uniquement quelques exemples de cétènes disubstitués formés par déshalogénéation ou réarrangement de Wolff ; voir ref 53

Finalement, le système de flux continu nous a permis d'étudier facilement la réactivité des cétones et d'obtenir des informations importantes sur la cinétique de réaction de cétones variées. Notamment, cela nous a aussi permis d'utiliser des températures de réaction élevées (jusqu'à 100 °C) lors de l'utilisation du dichlorométhane, contrôler avec précision les temps de résidence des réactions et enchaîner de nombreuses réactions rapidement.

Chapitre II :
Synthèse d'aziridines et
d'amines β -chlorées en flux

Chapitre II :

Synthèse d'aziridines et d'amines β -chlorées en flux

I. Les aziridines et haloamines

I.1 Les haloamines

Les haloamines sont des intermédiaires polyvalents en synthèse organique pouvant aussi bien être utilisées dans des réactions de substitution que dans des couplages croisés grâce à leur groupement fonctionnel halogéné.⁸⁹ Elles sont notamment des précurseurs d'aziridines ou d'acides α,β -déshydroaminés, et sont largement utilisées pour la synthèse d'intermédiaires synthétiques, de produits naturels ou en chimie fine.⁹⁰

Les haloamines naturelles, comme la Keramadine (**73**),⁹¹ la Virantmycine (**74**)⁹² ou la Palau'amine (**76**),⁹³ ou de synthèses comme la Chlorambucile (**77**), possèdent des activités biologiques intéressantes.

⁸⁹ S. R. Chemler, M. T. Bovino, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1076–1091.

⁹⁰ G. Li, S. R. S. S. Kotti, C. Timmons, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2745–2758.

⁹¹ H. Nakamura, Y. Ohizumi, J. Kobayashi, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2475–2478.

⁹² A. Nakagawa, Y. Iwai, H. Hashimoto, N. Miyazaki, R. Oiwa, Y. Takahashi, A. Hirano, N. Shibukawa, Y. Kojima, S. Omura, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1408–1415.

⁹³ R. B. Kinnel, H. P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376–3377.

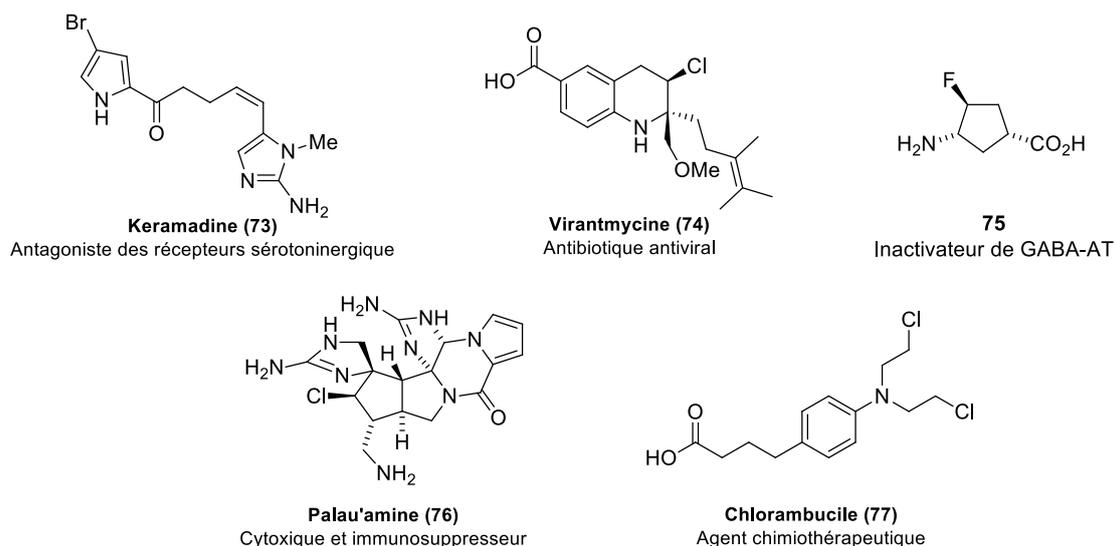


Figure 48 : Haloamines naturelles ou de synthèses bioactives

Les haloamines peuvent être synthétisées par difonctionnalisation vicinale d'alcènes, d'alcynes ou d'allènes grâce à des sources aminées variées : amines, amides, sulfonamides, carbamates et imides.^{89,90} Les méthodes classiques de synthèse d'amines β -halogénées impliquent souvent l'activation de la double liaison avec une source d'ion halonium (I_2 , NBS, NIS, NCS), suivi de l'attaque nucléophile de l'intermédiaire halonium par la source aminée.⁸⁹ Néanmoins, l'aminohalogénéation peut aussi être réalisée à l'aide d'une seule source amine/halogène. Différents mécanismes ont été démontrés passant par une rupture homolytique ou hétérolytique de la liaison N-X. La rupture hétérolytique de cette dernière peut donner lieu à l'espèce électrophile N^+ ou X^+ formant respectivement les intermédiaires aziridinium ou halonium, donnant l'amine β -halogénée après réaction avec l'espèce nucléophile X^- ou N^- , respectivement.⁹⁰

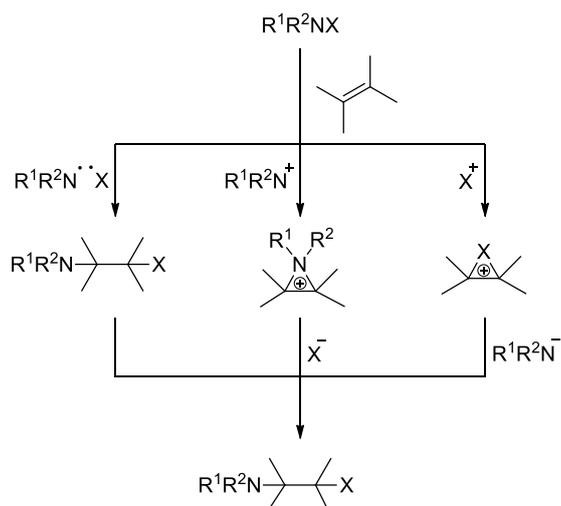


Schéma 58 : Processus d'aminohalogénéation

Une voie de synthèse différente de ces haloamines, à partir d'imines, a été développée par le groupe de Concellón en 2009.^{54b} Un halocarbénoïde, formé *in situ* à partir de chloriodométhane et

de méthyllithium est additionné sur une imine à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour donner la β -chloroamine après hydrolyse à basse température.

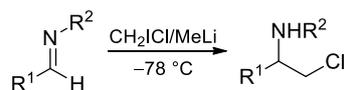


Schéma 59 : Synthèse de chloroamines à partir d'imines

I.2 Les aziridines

a) Structure, propriétés et réactivité

Les aziridines, hétérocycles azotés à trois chaînons, sont de puissants agents alkylants. La contrainte cyclique des aziridines rendent ces composés fortement sensibles à l'ouverture de cycle. Cela en fait aussi d'importants précurseurs dans la synthèse d'amines, d'acides aminés, d'aminoalcools, ou encore d'alcaloïdes.⁹⁴

Le motif aziridine est présent dans plusieurs molécules naturelles possédant des propriétés antibiotiques ou antitumorales. Parmi ces composés, on retrouve la famille des mitosanes (**78-84**), les azinomycines (**93, 94**), les composés FR (**88-90**) et FK (**91, 92**) ou encore PBI (**100-102**). Leur activité biologique repose sur l'alkylation de l'ADN par l'ouverture de cycle du motif aziridine.⁹⁴

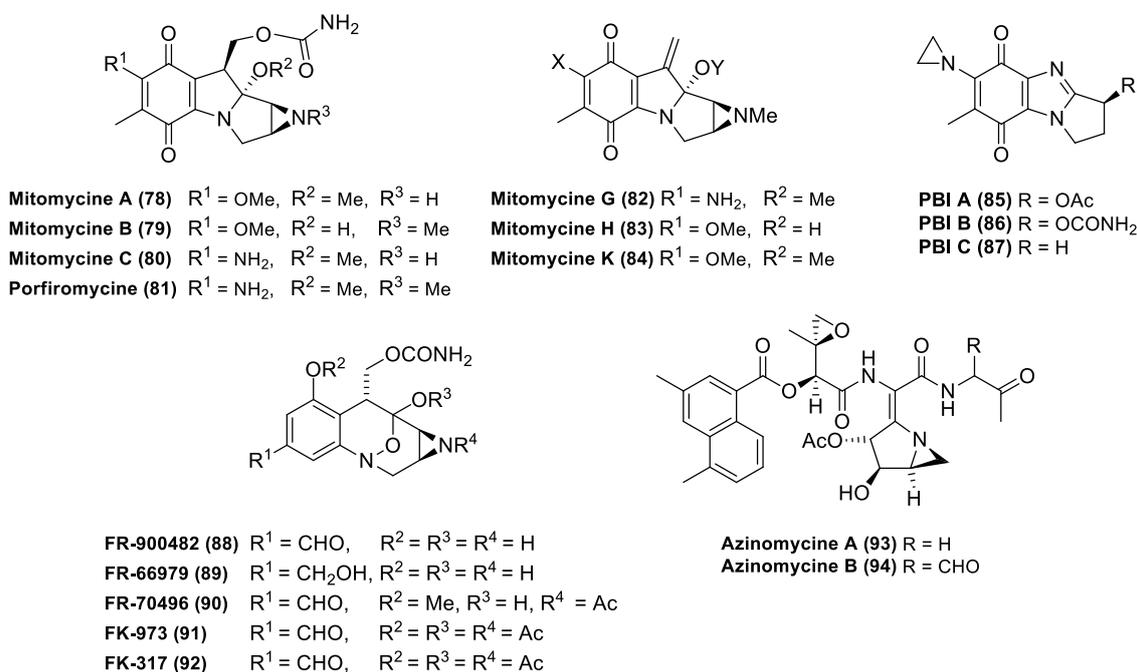


Figure 49 : Molécules naturelles bioactives contenant le motif aziridine

⁹⁴ (a) J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247–258. (b) I. D. G. Watson, L. Yu, A. K. Yudin, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194–206. (c) A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5733–5733. (d) L. Degennaro, P. Trinchera, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881–7929.

Dans les années 1960, les aziridines ont été classées en deux catégories : les aziridines dites « activées » et les aziridines « non activées ».⁹⁵ Cette classification est liée à la nature du substituant porté par l'atome d'azote. Les aziridines « activées » sont substituées par des groupements électro-attracteurs, qui stabilisent les charges négatives et facilitent l'ouverture de cycle, comme les groupements sulfonyles, sulfinyles, phosphoryles, phosphinyles, ou carbonyles.^{94a,95} La catégorie des aziridines « non activées », quant à elles, regroupe les *NH*-aziridines et les aziridines substituées par un groupement électro-donneur comme les *N*-alkyl- et *N*-arylaziridines. Leur ouverture de cycle nécessite une activation préalable par protonation, alkylation, acylation ou encore par un acide de Lewis formant ainsi un ion aziridinium.^{94a,96}

Parmi les aziridines « activées », les *N*-sulfonylaziridines sont les plus employées dans les réactions d'alkylation par ouverture de cycle. Elles sont aussi plus faciles à préparer et plus stables que leurs homologues *NH*-aziridines. Cependant, leur déprotection nécessite des conditions acides ou réductrices fortes.^{94a}

b) Voies de synthèse

Les stratégies de synthèse d'aziridines sont multiples : transfert d'azote *via* une espèce nitrène sur un alcène, transfert de carbone *via* un carbène ou un ylure sur une imine, cyclisation, réduction d'azirine. Chacune de ces stratégies comptent de nombreuses voies d'accès à des aziridines diversement substituées (Schéma 60). Ces dernières années, quelques-unes de ces stratégies ont été développées en chimie en flux. Les aziridines, en plus d'être des composés potentiellement toxiques, requièrent l'utilisation d'espèces comme les nitrènes, les carbènes, les ylures ou encore les azotures qui sont réactives, instables, toxiques et parfois explosives (azoture). La chimie en flux permet de faciliter l'utilisation de ces espèces réactives en améliorant les conditions de température et de mélange, d'éviter le contact avec les espèces nocives lorsqu'elles sont synthétisées et directement utilisées en flux, et de réduire les risques liés aux réactifs dangereux par la mise en réaction de faible quantité à la fois. En flux, quelques-unes de ces stratégies ont récemment été étudiées.

⁹⁵ G. E. Ham, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3052–3055.

⁹⁶ S. Stanković, M. D'hooghe, S. Catak, H. Eum, M. Waroquier, V. Van Speybroeck, N. De Kimpe, H.-J. Ha, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 643–665.

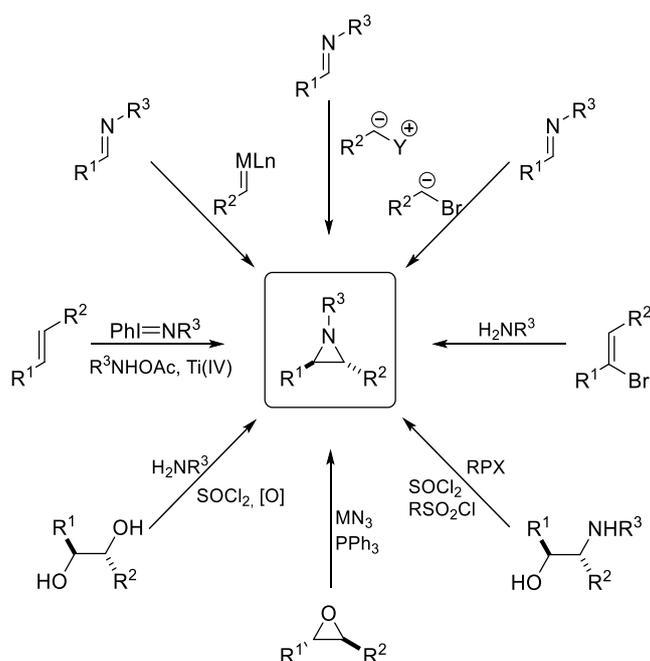


Schéma 60 : Voies de synthèse des aziridines

i) Cyclisation

Shipman et son équipe, en 2015, ont réalisé la synthèse de différentes *N*-sulfonylaziridines mono- et disubstituées par cyclisation de 1,2-aminoalcools (10 exemples : 14-77%).⁹⁷ Ils ont ensuite combiné avec succès la synthèse d'aziridines avec l'ouverture de cycle par un nucléophile ou avec l'expansion de cycle régiosélective à l'aide d'un acide de Lewis pour former des imidazolines avec des rendements similaires au « batch ». Ce procédé en flux permet de limiter l'exposition à l'aziridine.

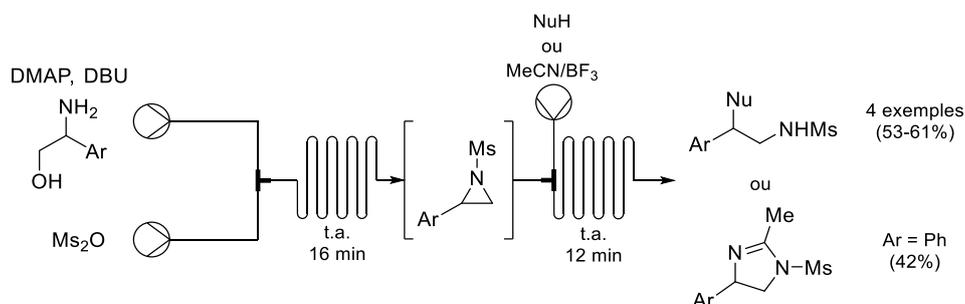


Schéma 61 : Synthèse d'aziridines par cyclisation d'aminoalcools suivi d'une ouverture ou d'une expansion de cycle en flux (Shipman et coll.)

ii) Addition sur des alcènes

Un an plus tard, le même groupe de Shipman proposa la synthèse d'aziridines (12 exemples : 46-82%) par addition de nitrènes sur des alcènes, catalysée par du cuivre (II).⁹⁸ L'utilisation de dérivés d'iminoiodanes comme précurseurs de nitrènes, générant un sous-produit inerte (iodure d'aryle), permet d'engager l'aziridine en flux dans une réaction suivante, leur permettant de réaliser l'ouverture

⁹⁷ N. Hsueh, G. J. Clarkson, M. Shipman, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3632–3635.

⁹⁸ N. Hsueh, G. J. Clarkson, M. Shipman, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4908–4911.

du cycle par différents nucléophiles. Ce procédé, ne nécessitant pas d'isoler les aziridines, peut ainsi être utilisé pour synthétiser des aziridines réactives et non isolables comme la nosylaziridine gem-disubstituée par les groupements méthyle et phényle.

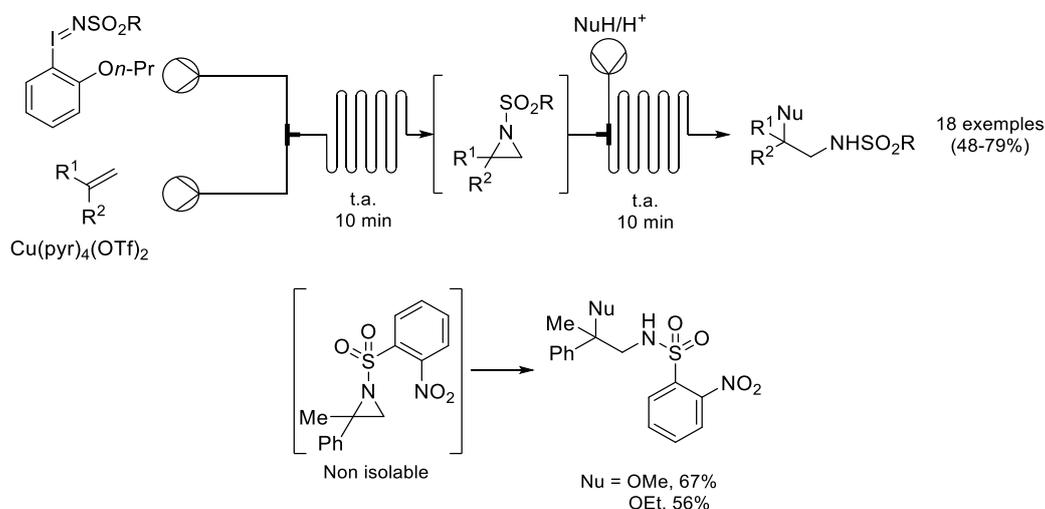


Schéma 62 : Synthèse d'aziridines à partir d'alcènes et d'iminoiodanes, suivi d'une ouverture de cycle en flux (Shipman et coll.)

En 2021, le groupe de Noël publie un procédé électrochimique en flux pour la synthèse d'aziridines disubstituées à partir d'alcènes et d'amines primaires, matières premières largement disponibles.⁹⁹ En flux, le rapport surface/volume élevé des électrodes, ainsi que la courte distance de diffusion entre électrodes, ont permis d'augmenter fortement la productivité du procédé (1 mmol/1 h en flux contre 0,5 mmol/16 h en « batch ») et diminuer la quantité de sous-produits formés par rapport au « batch ». En effet, lorsque la réaction est réalisée en « batch », une quantité plus importante de résidu organique se dépose sur les électrodes menant à leur passivation et à l'augmentation du temps de réaction, ce qui contribue à la dégradation des espèces sensibles aux conditions électrochimiques et à un faible rendement de 14% (contre 72% en flux).

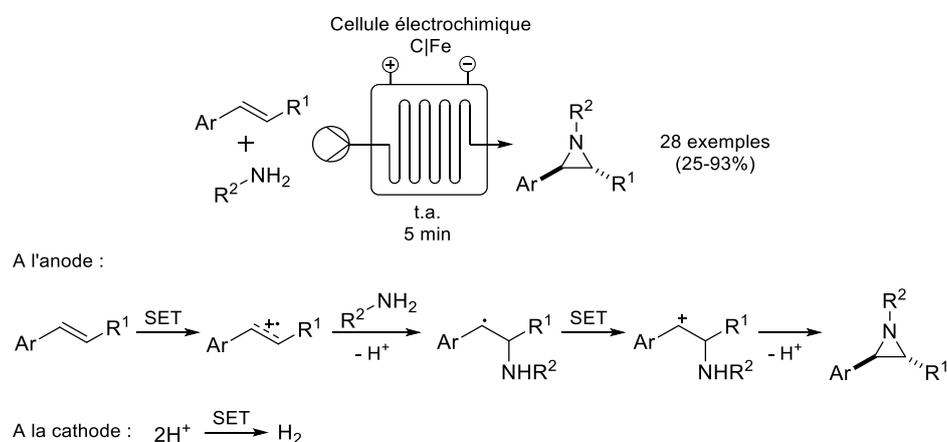


Schéma 63 : Synthèse d'aziridines *via* un couplage électrochimique d'alcènes et d'amines primaires (Noël et coll.)

⁹⁹ M. Ošek, G. Laudadio, N. P. van Leest, M. Dyga, A. de A. Bartolomeu, L. J. Gooßen, B. de Bruin, K. T. de Oliveira, T. Noël, *Chem* **2021**, 7, 255–266.

La même année, Cantillo et ses collaborateurs ont rapporté un procédé en deux étapes en flux afin de former des arylaziridines à partir d'alcènes.¹⁰⁰ Le bromure de bromodiméthylsulfonium est généré en flux à partir de DMSO et de HBr, puis directement piégé par l'alcène pour former l'intermédiaire réactionnel dans un premier réacteur à température ambiante. L'intermédiaire formé réagit ensuite dans un deuxième réacteur à 0 °C, avec une amine primaire et cyclise pour donner l'aziridine. La robustesse du procédé a été démontrée par l'exécution d'une expérience sur plus d'une heure, atteignant une productivité de 30 mmol.h⁻¹.

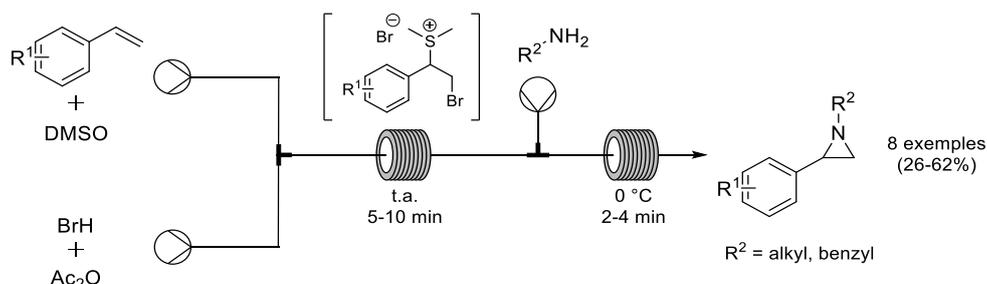


Schéma 64 : Synthèse d'aziridines à partir d'alcènes, à l'aide de bromodiméthylsulfonide (Kappe et coll.)

iii) Réduction d'azirines

En 2021, Luisi et ses collègues ont synthétisé des *NH*-aziridines trisubstituées par réduction d'azirines.¹⁰¹ Les azotures de vinyloxy sont chauffés dans un système micro-fluidique pour former les azirines. Un organolithien est ensuite ajouté à basse température sur ces azirines collectées dans un ballon afin de former les aziridines. L'utilisation des azotures en système micro-fluidique permet de limiter les dangers associés à de tels composés comme l'explosivité et la surpression lié au dégagement de N₂.

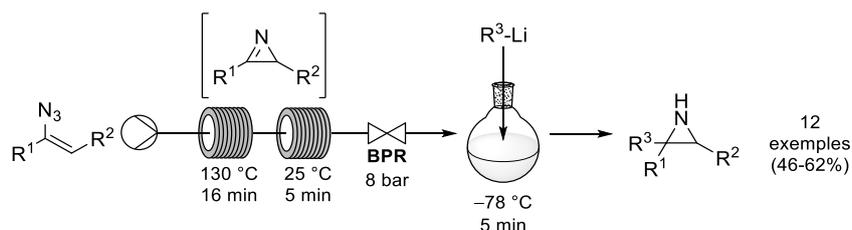


Schéma 65 : Synthèse d'aziridines par réduction d'azirines (Luisi et coll.)

En conclusion, quelques voies intéressantes de synthèses d'aziridines comme la cyclisation d'aminoalcools, l'addition sur des alcènes ou la réduction d'azirines, ont été étudiées en flux. Leur synthèse en flux à partir d'imines *via* un transfert de carbène n'avait pas encore été explorée.

¹⁰⁰ M. Prieschl, D. Cantillo, C. O. Kappe, *J. Flow Chem.* **2021**, *11*, 117–125.

¹⁰¹ M. Andresini, L. Degannaro, R. Luisi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 203–209.

II. Synthèse en flux d'aziridines et d'amines β -chlorées *via* un carbénoïde

L'aziridination *via* l'addition d'un halocarbénoïde sur des imines a été développée par le groupe de Concellón.⁵⁴ L'iodométhyllithium ou le chlorométhyllithium sont générés *in situ* à partir de diiodo- ou chloriodométhane et de méthyllithium à basse température ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou $0\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ils réagissent ensuite avec l'imine pour donner l'aziridine ou l'amine β -chlorée correspondante. Les conditions cryogéniques sont utilisées afin d'éviter la décomposition des carbénoïdes de lithium. L'article stipule que l'addition de méthyllithium sur le mélange d'imine et de dihalogénométhane (conditions de Barbier) doit être très lente pour pouvoir contrôler la température du mélange réactionnel avec précision puisque la réaction d'échange iode-lithium est très exothermique.

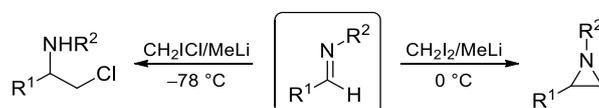


Schéma 66 : Addition d'halométhyllithium sur une imine

Lorsque nous avons voulu réaliser cette réaction à l'échelle du gramme pour la synthèse de *N*-tosylphénylaziridine **47a**, la reproductibilité (et le rendement) a été très médiocre, avec des rendements oscillants entre 25 et 88% (et plus souvent proche des 40%). Nous avons pensé que ce problème était lié à une décomposition du carbénoïde avant réaction avec l'imine, à cause soit d'un mauvais mélange, soit d'une température mal contrôlée. La chimie en flux continu offrant d'excellentes capacités de transfert de chaleur et de matière nous a paru être une très bonne alternative pour mettre en œuvre et optimiser cette réaction, pour la rendre reproductible, et pouvoir facilement synthétiser l'aziridine à l'échelle du gramme.

II.1 Utilisation d'halométhylcarbénoïdes de lithium en flux

Closs et Moss, pionniers du domaine, furent les premiers à introduire le terme de carbénoïde, en décrivant leur réactivité comme analogue à celle des carbènes sans pour autant être des espèces de carbones divalentes libres.¹⁰² Les halométhylcarbénoïdes de lithium peuvent à la fois réagir en tant que nucléophile (à basse température) et comme électrophile (à plus haute température).

¹⁰² G. L. Closs, R. A. Moss, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4042–4053.

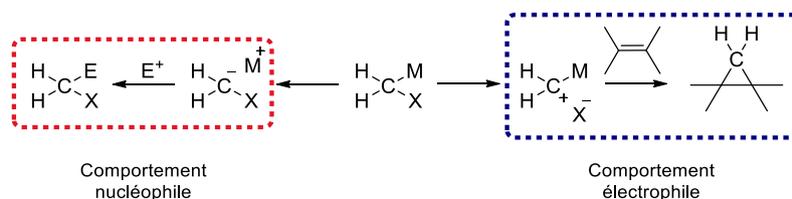


Schéma 67 : Profile de réactivité des carbénoïdes

Ce sont des espèces thermolabiles qui sont en général générées et utilisées à basse température : $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ semblant être un bon compromis entre stabilité et réactivité.¹⁰³ Leur stabilité peut être augmentée en présence de sel de lithium (LiX), ou par des bases de Lewis comme les solvants étherés (THF ou Et_2O). La génération de carbénoïdes dans des conditions de type Barbier sont souvent utilisées car la présence de l'électrophile dans le milieu évite leur décomposition instantanée.



Schéma 68 : Dégradation des carbénoïdes

L'équipe de Luisi a été la première en 2015 à générer en flux le chlorométhyllithium à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ à partir de chloriodométhane, et à le piéger après sa formation.¹⁰⁴ Le piégeage de cet halocarbénoïde a été réalisé avec des aldéhydes, des cétones, quatre imines ou un amide, à basse température formant ainsi les alcools, amines ou cétones α -chlorées correspondants.

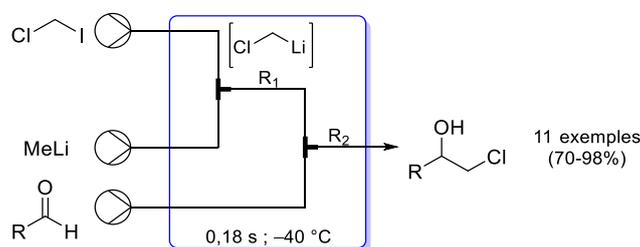


Schéma 69 : Génération de chlorométhyllithium et piégeage externe en flux (Luisi et coll.)

En 2020, Luisi et Nagaki génèrent cette fois-ci le fluorométhyllithium, à partir de fluoroiodométhane.¹⁰⁵ De la même façon, le fluorométhyllithium est piégé en ligne par des amides de Weinreb, menant à des cétones α -fluorées. La durée de vie de cette espèce hautement réactive a été évaluée à 13 ms à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹⁰³ (a) V. Pace, W. Holzer, N. De Kimpe, *The Chemical Record* **2016**, *16*, 2061–2076. (b) V. H. Gessner, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12011–12023.

¹⁰⁴ L. Degennaro, F. Fanelli, A. Giovine, R. Luisi, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 21–27.

¹⁰⁵ M. Colella, A. Tota, Y. Takahashi, R. Higuma, S. Ishikawa, L. Degennaro, R. Luisi, A. Nagaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10924–10928.

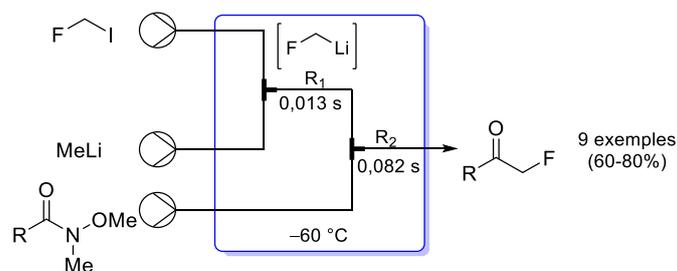


Schéma 70 : Génération de fluorométhyllithium et piégeage externe en flux (Luisi, Nagaki et coll.)

Un an avant, Kappe et ses collègues généraient le bromométhyllithium, à partir de dibromométhane dans des conditions de type Barbier.¹⁰⁶ Après l'addition du carbénoïde sur des cétones à -80 °C , la cyclisation de l'intermédiaire est réalisée dans un second réacteur à 20 °C afin de synthétiser des époxydes. Même si l'exemplification de la réaction a été réalisée à une température de -80 °C pour la génération et l'addition du bromométhyllithium sur la cétone, il a été démontré que la réaction était réalisable à -20 °C , avec un temps de résidence plus court (10 s).

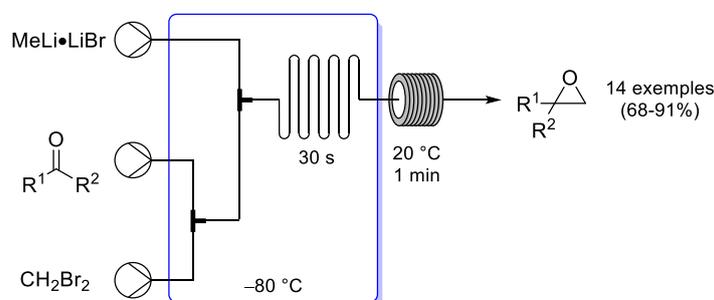


Schéma 71 : Génération *in situ* de bromométhyllithium et époxydation (Kappe et coll.)

Ces procédés en flux se sont tous révélés efficaces et robustes, menés sur quelques heures sans fluctuation, avec des conversions constantes au cours du temps. Cependant des conditions cryogéniques (-80 à -20 °C) pour la génération de ces carbénoïdes sont toujours nécessaires. De plus, seul le groupe de Kappe a synthétisé un produit cyclique, l'époxyde. Nous avons donc décidé d'étudier l'addition de carbénoïdes de lithium sur des imines et d'optimiser la réaction d'aziridation en flux.

II.2 Optimisation de la synthèse d'aziridines et d'amines β -chlorées en flux

Pour conduire la réaction d'aziridation en flux, nous avons choisi de travailler avec la *N*-tosylphénylimine (**95a**) et d'étudier la formation de carbénoïde à l'aide de chlorométhyllithium, utilisé par l'équipe de Luisi majoritairement sur des cétones et quatre imines.¹⁰⁴ Les premiers tests d'addition de ce carbénoïde en flux ont été réalisés à partir d'une solution d'imines (0,05 M, 1 eq) et de chloriodométhane dans le THF directement mélangé en M2 (Y, DI = 1mm) avec une solution de

¹⁰⁶ T. von Keutz, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 10094–10098.

méthyllithium commercial (1,6 M), chargé en boucle d'injection et diluée en ligne à la concentration souhaitée en faisant varier les débits des pompes P1 et P2. Le mélange réactionnel passe ensuite par le réacteur RT1 dont la température et le temps de résidence sont contrôlés (par variation du volume du réacteur). La réaction est neutralisée en sortie de réacteur (M3, Y, DI = 1mm) par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium (1 M).

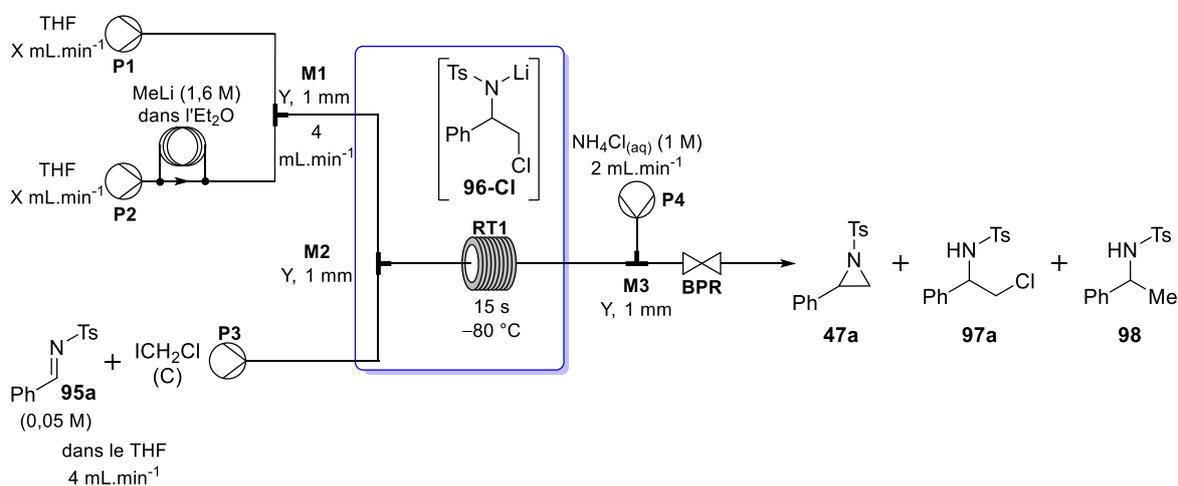


Schéma 72 : Optimisation du nombre d'équivalent de MeLi et de CH₂Cl

Lors des premiers essais, la température du réacteur a été fixée à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, afin de maximiser la stabilité du carbénoïde et de l'intermédiaire **96-Cl**. Nous avons aussi choisi de fixer le débit de chaque solution entrant dans le réacteur à $4\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ pour obtenir un mélange efficace des réactifs. Par la suite, nous avons fait varier ce paramètre et le type de mélangeur pour en étudier l'influence. Le temps de résidence a été choisi à 15 secondes, volontairement assez élevé pour de telles espèces, avant d'étudier également l'effet d'un temps plus court (ou plus long) sur la réaction. L'analyse des résultats est faite à partir des RMN ¹H des bruts réactionnels provenant du traitement des phases stationnaires des réactions, par calcul des ratios des différents produits obtenus en regard d'un étalon interne, le Me₃SiPh.

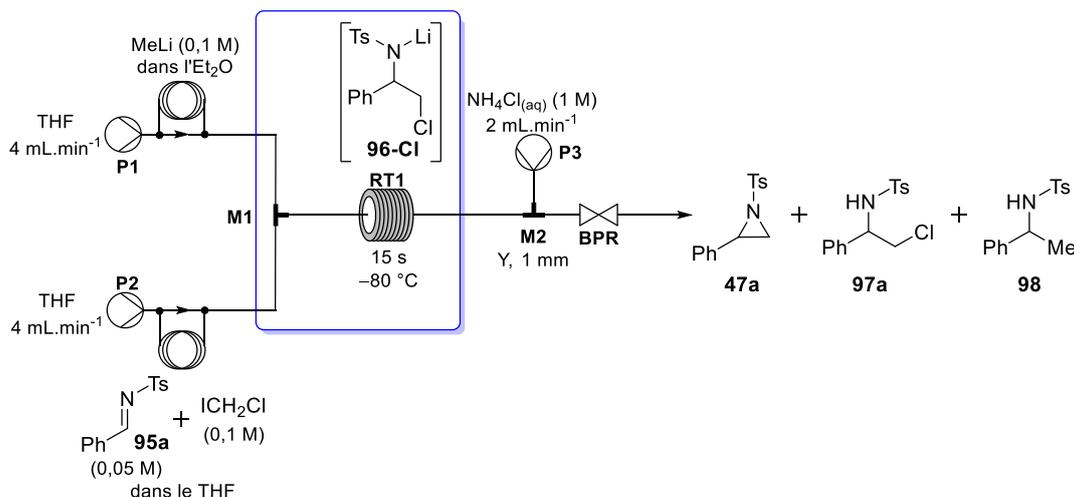
Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés au nombre d'équivalent de MeLi et de CH₂Cl. Comme dans l'article initial,⁵⁴ nous avons choisi d'utiliser un excès de carbénoïde par rapport à l'imine. Nous avons notamment utilisé un léger excès de chloriodométhane par rapport au méthyllithium (Tableau 13, entrée 1) car même si ces deux composés réagissent avec un ratio 1 : 1, un résidu de MeLi pourrait conduire à l'addition de méthyle sur l'imine (amine **98**). Pour ce premier essai, une large quantité de réactif de départ n'a pas réagi, et l'amine **98** n'a pas été observée. L'augmentation de la quantité de méthyllithium conduit à une légère augmentation de la conversion en produits désirés **47a** et **97a**, toujours sans formation de l'amine **98**. Lors de l'utilisation d'un plus large excès de MeLi et de CH₂Cl, une très bonne conversion de 84% est obtenue, avec une quantité de produit d'addition de méthyle **98** toujours négligeable.

Entrée	MeLi (eq)	CH ₂ ICI (eq)	47a + 97a (%)	Réactif de départ (%)	98 (%)
1	2	2,4	67	33	0
2	4	2,4	74	26	0
3	4	4	84	15	1

 Tableau 13 : Optimisation du nombre d'équivalent de MeLi et de CH₂ICI

Afin de pouvoir observer l'influence des différents paramètres du système sur la conversion lors des prochaines expériences d'optimisation, nous avons choisi de diminuer la quantité de MeLi et de CH₂ICI à deux équivalents chacun.

Les suspensions contenues dans la solution de MeLi commerciale, à 1,6 M dans l'éther (même neuve la solution est légèrement trouble), nous a conduit, lors des expériences précédentes, à filtrer le MeLi avant l'injection en boucle d'échantillonnage. Cette manipulation du MeLi concentré a finalement été remplacée par la dilution de la solution commerciale dans l'éther, avant l'injection en boucle d'échantillonnage sans filtration. La configuration du système en flux a donc été modifiée. La solution de méthyllithium, préalablement diluée à 0,1 M dans l'éther ainsi que la solution d'imine et de CH₂ICI sont chargées dans les boucles d'injection et sont mélangées en M1 à un débit identique (4 mL.min⁻¹).


 Schéma 73 : Tests de différents mélangeurs (M1) pour le mélange du MeLi et du CH₂ICI

Ensuite différents types de mélangeurs passifs, en M1, ont été testés pour le mélange du méthyllithium avec la solution de CH₂ICI et d'imine. Les différents mélangeurs sont : un mélangeur en forme de Y, de même diamètre interne (1 mm) que les tubes utilisés ; deux mélangeurs en T avec des

diamètres internes inférieurs (0,5 et 0,25 mm) ; un mélangeur en forme d'ancre de 1 mm de diamètre interne ayant un fritté (10 μ m) intégré à la voie de sortie.



Figure 50 : Mélangeurs utilisés en M1, de gauche à droite Y, T et ancre

Tout d'abord, l'utilisation de la solution de MeLi diluée à 0,1 M dans l'éther (non filtrée) donne une meilleure conversion (91%) que lors de l'utilisation de la solution de MeLi commerciale (67%) qui était filtrée avant injection et diluée en flux. Les conversions en produits **47a** et **97a** sont excellentes et similaires pour les mélangeurs en Y et en T. L'utilisation du mélangeur en ancre (Tableau 14, entrée 4) a mené à l'obstruction du fritté en sortie de mélangeur, certainement à cause des légères suspensions présentes dans la solution de MeLi. Dans les conditions réactionnelles utilisées, aucune influence de la géométrie et du diamètre interne des mélangeurs sur le mélange des réactifs, et par conséquent sur l'efficacité de la réaction, n'a été observée. Un débit de 4 mL.min⁻¹ par pompe permet probablement de s'affranchir de l'effet du mélangeur, créant suffisamment de turbulence pour que le mélange soit efficace. Dans la littérature, les mélangeurs sont classés ainsi du plus efficace au moins efficace : Ancre > T (0,25 mm) > T (0,5 mm) > Y.^{13b,13d,107,108} Pour la suite nous utiliserons donc le mélangeur en T (0,25 mm).

Entrée	M1	47a + 97a (%)	Réactif de départ (%)	98 (%)
1	Y (1 mm)	91	7	2
2	T (0,5 mm)	92	6	2
3	T (0,25 mm)	94	4	2
4	Ancre (1 mm + fritté 10 μ m)	X	X	X

Tableau 14 : Tests de différents mélangeurs (M1) pour le mélange du MeLi et de CH₂ICl

Après avoir étudié l'influence du mélange des solutions sur la réaction à l'aide de mélangeurs de géométries différentes, nous nous sommes intéressés à l'influence du débit. Les expériences réalisées démontrent qu'un débit de 4 mL.min⁻¹ par pompe est adéquat puisqu'il mène à une excellente conversion. A des débits plus faibles, même en utilisant un bon mélangeur (T, DI = 0,25 mm),^{13a,13d,107} la conversion baisse et une quantité plus importante d'amine **98** est obtenue. Un mélange moins efficace des réactifs à des débits inférieurs à 4 mL.min⁻¹ peut entraîner la dégradation du carbénoïde s'il ne rencontre pas de partenaire réactionnel (quantité de produit de départ plus élevée) et le contact prolongé de MeLi avec l'imine mène au produit **98** plutôt qu'à l'échange Li-I avec le CH₂ICl. Comme

¹⁰⁷ (a) O. Okwundu, M. Fuseini, A. El-Shazly, M. Elkady, *J. Serb. Chem. Soc.* **2020**, *85*, 381–394. (b) N. Kockmann, H. Becker, C. Föll, P. Woias, *Proc. of SPIE* **2003**, *4983*, 319–329.

¹⁰⁸ Voir Introduction, p. 25-26

attendu, un débit élevé mène à un meilleur mélange des réactifs, essentiel lors de réactions d'espèces très réactives.

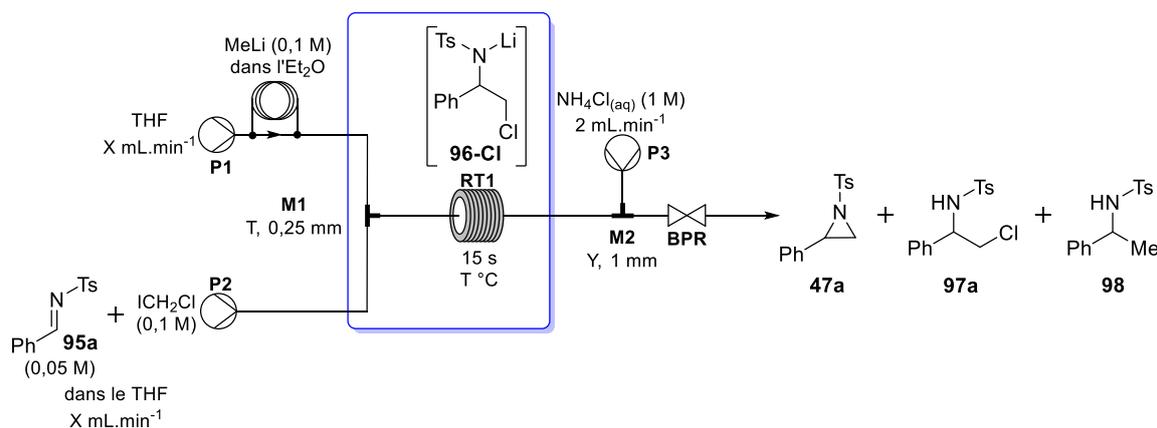


Schéma 74 : Etude de l'influence du débit

Entrée	Température (° C)	Débit par pompe (mL.min ⁻¹)	47a + 97a (%)	Réactif de départ (%)	98 (%)
1	20	1	78	12	10
2		2	88	4	8
3		4	90	8	2
4	0	1	81	12	7
5		2	77	13	10
6		4	87	7	6

Tableau 15 : Etude de l'influence du débit

Finalement, nous avons fait varier le temps de résidence entre 15 secondes et 295 millisecondes en faisant varier le volume du réacteur (2 mL à 39,3 μ L) afin d'évaluer la vitesse de formation du carbénoïde et son addition sur l'imine. Des temps de résidence inférieurs n'ont pas pu être testés car notre matériel ne nous permet pas d'avoir des réacteurs de volume assez réduit.

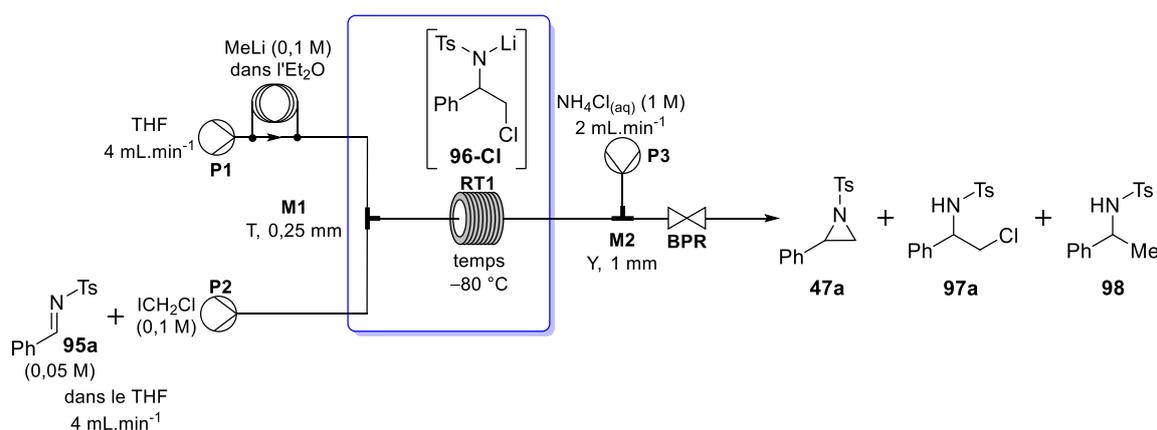


Schéma 75 : Etude du temps de résidence

Des conversions similaires ont été obtenues pour tous les temps de résidence (Tableau 16). La génération du chlorométhyllithium et son addition sur l'imine (intermédiaire **96-Cl**) est donc extrêmement rapide (≤ 295 ms).

Entrée	Temps de résidence (s)	47a + 97a (%)	Réactif de départ (%)	98 (%)
1	15	94	6	0
2	7,500	91	7	2
3	3,750	92	7	1
4	0,750	90	9	1
5	0,295	93	6	1

Tableau 16 : Etude du temps de résidence

L'optimisation du nombre d'équivalent de MeLi et de CH₂I₂, des mélangeurs, du débit et du temps de résidence, pour l'utilisation de chloriodométhane à -80 °C, mène à d'excellentes conversions et à une quantité négligeable de produit secondaire **98**. Ensuite, nous nous sommes intéressés à la stabilité thermique et la réactivité de différents carbénoïdes et intermédiaires réactionnels **96** à l'aide de divers précurseurs (CH₂I₂, CH₂IBr, CH₂ICl et CH₂Br₂). Le temps de résidence a de nouveau été fixé à 15 secondes afin d'observer la proportion de cyclisation pour les différents précurseurs de carbénoïdes en fonction de la température. La conversion est exprimée en pourcentage de produits désirés (**47a** et **97a** ou **99**) par rapport aux restes des produits formés et du réactif de départ.

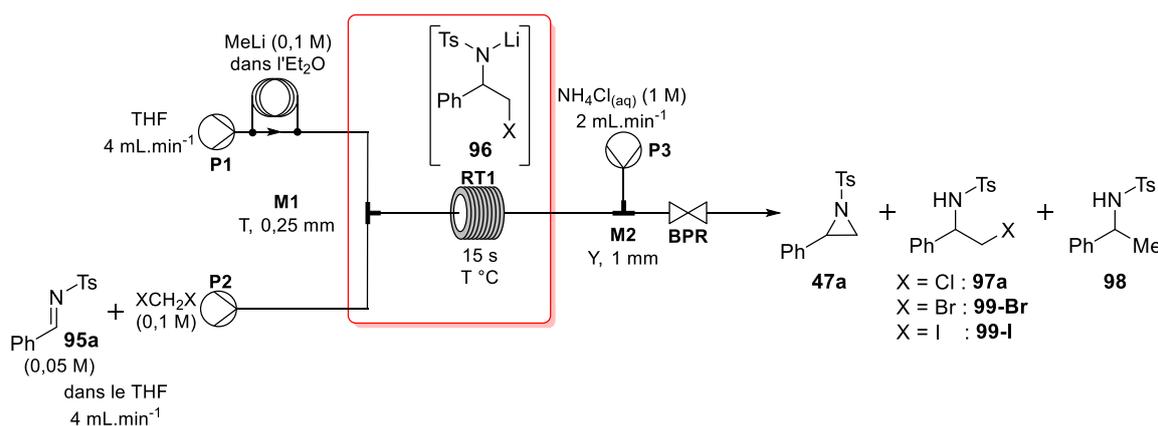


Schéma 76 : Etude de la température et de différents précurseurs de carbénoïdes

Dans un premier temps, nous avons étudié les précurseurs iodés (CH₂I₂, CH₂ICl et CH₂IBr) qui génèrent le carbénoïde par échange Li-I, comme le CH₂ICl avec lequel a été réalisée la première phase d'optimisation. L'utilisation de diiodométhane, utilisé en « batch » par le groupe de Concellón,^{54a} donne lieu à des conversions médiocres (Figure 51), laissant penser que le carbénoïde est trop instable même à très basse température et se décompose avant de réagir avec l'imine. La cinétique de l'addition de l'iodométhyllithium sur l'imine serait donc similaire ou légèrement plus élevée à celle de la dégradation du carbénoïde par α -élimination. Ces résultats peuvent en partie expliquer le manque de reproductibilité de la réaction en « batch ». Le mélange et les températures inhomogènes du « batch » favorisent la dégradation de l'iodométhyllithium.

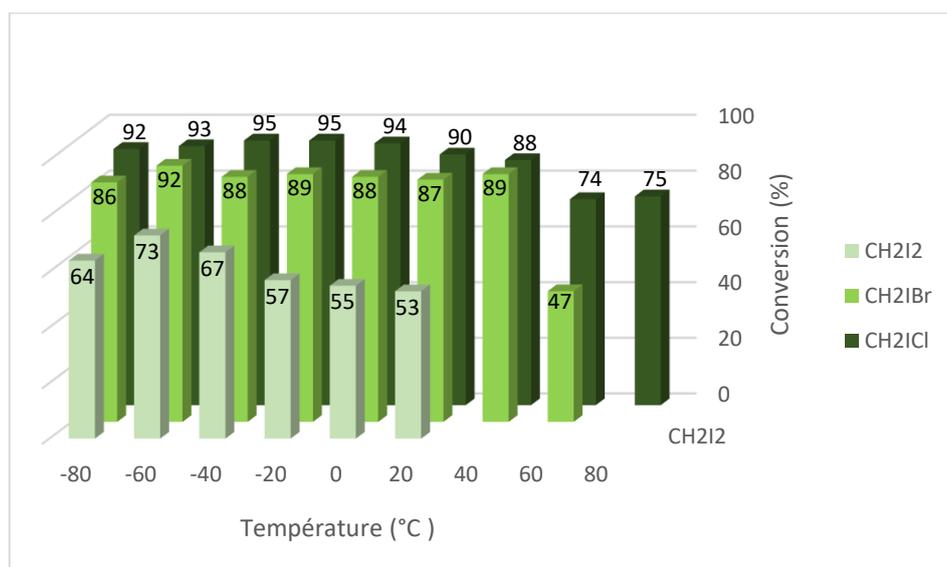


Figure 51 : Conversions de la réaction en fonction de la température et des précurseurs de carbénoïdes

Le bromo- et chlorométhyllithium, respectivement formés à partir de bromoiodo- et chloriodométhane, mènent à d'excellentes conversions, stables jusqu'à 40 °C. A partir de 60 °C, une forte diminution de la conversion est observée (de 89 à 47%) lors de l'utilisation de CH₂IBr alors que la baisse de conversion est plus modérée (de 88 à 74%) avec le CH₂ICl. L'addition des carbénoïdes de lithium chloré ou bromé semblent donc réagir plus rapidement avec l'imine que l'iodométhyllithium avant décomposition. Les intermédiaires **96-Br** et **96-Cl** semblent aussi assez stables même à des températures élevées.

Nous nous sommes ensuite intéressés au bromométhyllithium, formé à partir du CH₂Br₂ par échange cette fois-ci Li-Br qui a déjà été étudié en flux par le groupe de Kappe.¹⁰⁶ Les conversions en aziridine **47a** et produit ouvert **99-Br** sont faibles et une quantité importante de produit d'addition de méthyle **98** sur l'imine est obtenue, même à basse température (Figure 52). Les produits désirés (**47a** et **99-Br**) et l'amine **98** sont obtenus dans des rapports allant de 46 : 54 à 59 : 41. La réaction est moins sélective pour la formation du carbénoïde par échange Li-Br, plus lent que l'échange Li-I, et mène à une quantité importante (41-54% de la transformation de l'imine) du produit **98**. Contrairement aux travaux de Kappe et ses collègues, qui obtiennent une très bonne sélectivité (91%) pour l'addition de bromométhyllithium (formé par échange Li-Br) sur des cétones,¹⁰⁶ l'addition de méthyle sur l'imine est beaucoup plus rapide dû à la plus forte électrophilie des *N*-tosylimines.¹⁰⁹

¹⁰⁹ R. Appel, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8240–8251.

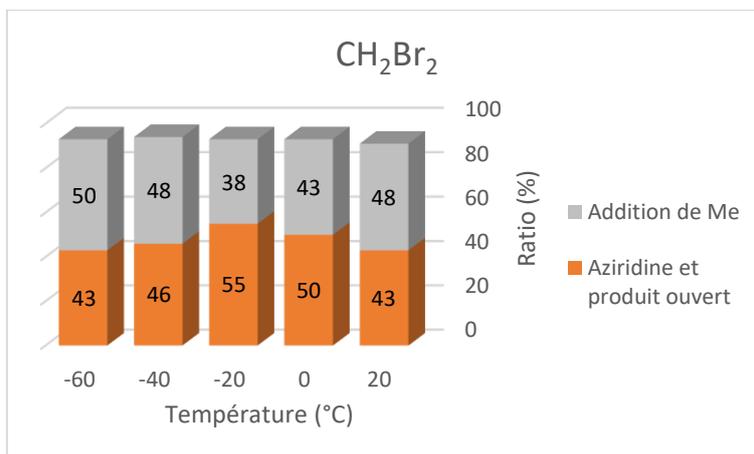


Figure 52 : Conversions de la réaction en aziridine **47a** et produit ouvert **99-Br** à partir de CH_2Br_2 en fonction de la température

La différence de ratio entre l'aziridine **47a** et les produits ouverts **97a** ou **99-I**, pour les expériences réalisées à partir de CH_2IBr et CH_2ICl , a aussi été analysée en fonction de la température. Etant donné la capacité nucléofuge plus importante du bromure, l'intermédiaire bromé **96-Br** cyclise bien plus rapidement (Figure 53) que le produit ouvert chloré **96-Cl** (Figure 54). En effet, avec le CH_2IBr , le produit majoritaire obtenu est l'aziridine **47a** (sauf à -80°C) et la cyclisation est complète à 40°C en seulement 15 secondes.

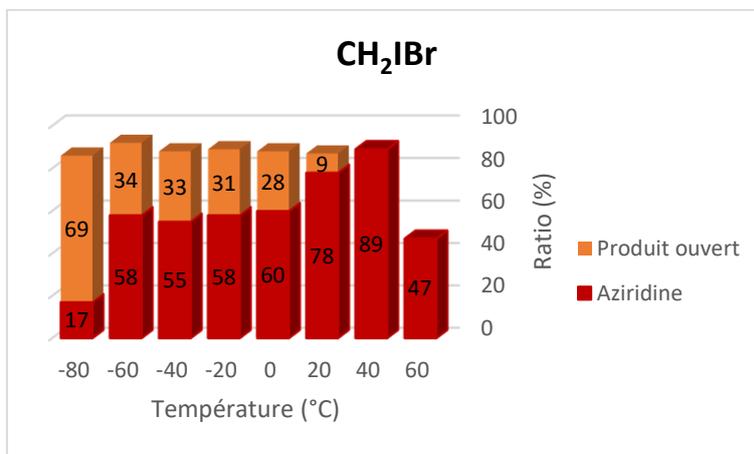


Figure 53 : Ratio aziridine **47a** et produit ouvert **99-Br** en fonction de la température pour le CH_2IBr

L'utilisation de CH_2ICl , quant à elle (Figure 54), mène à une cyclisation beaucoup plus lente, seul le produit ouvert **97a** est obtenu jusqu'à 20°C (en 15 s). Sa cinétique de cyclisation a été suivie après collecte de la phase stationnaire, dans un ballon, de l'expérience en flux à 20°C . Deux heures ont été nécessaires à température ambiante pour obtenir une cyclisation complète en aziridine **47a**.

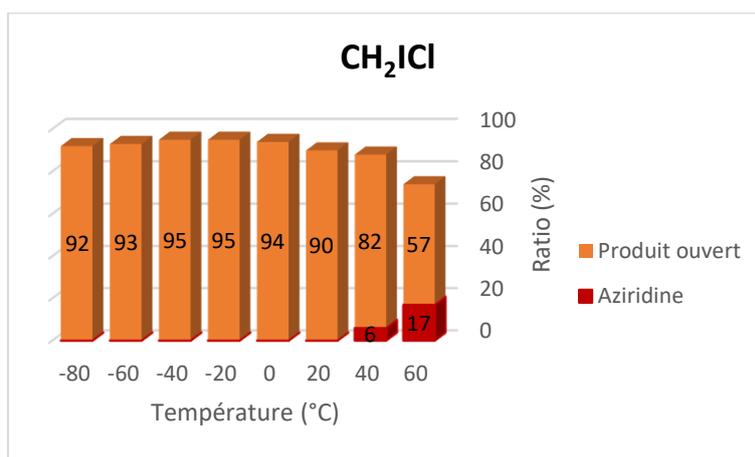


Figure 54 : Ratio aziridine 47a et produit ouvert 97a en fonction de la température pour le CH₂I₂

La réaction en flux menant à de très bonnes conversions à des températures assez élevées (0-40 °C), pour l'utilisation de telles espèces réactives, nous avons testé ces nouvelles conditions de réaction en « batch ». Le méthyllithium est ajouté lentement (30 min) sur la solution d'imine et de CH₂I₂, à 20 °C puis la réaction est agitée pendant 30 minutes supplémentaires à la même température. Le brut obtenu est bien moins propre mais la conversion reste correcte, 77%. A partir de CH₂I₂, la réaction est réalisable en « batch » ou en flux à des températures assez élevées. Cependant, en « batch » la régulation de la température est plus difficile alors que le flux offre une meilleure reproductibilité et facilité d'exécution.

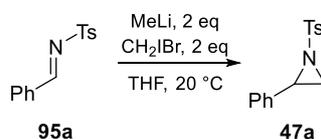


Schéma 77 : Synthèse de l'aziridine 47a en "batch" à 20 °C

Enfin, une montée en échelle en flux, avec le bromiodométhane à 40 °C, a été réalisée sur 6,4 mmol d'imine. Après purification par chromatographie sur gel de silice, 1,3 g (4,9 mmol, 76%) d'aziridine 47a ont été obtenu pour une durée totale de réaction de 32,5 minutes, soit une productivité de 2,5 g.h⁻¹ (9,1 mmol.h⁻¹) ou encore une productivité volumique de 1,25 kg.L⁻¹.h⁻¹.

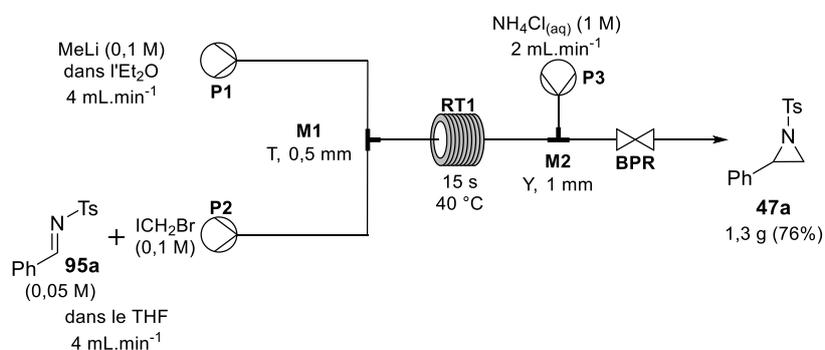


Schéma 78 : Synthèse de la *N*-tosylphénylaziridine 47a sur 30 minutes

La transposition en flux de l'aziridation *via* l'addition d'un carbénoïde sur une imine, développée par Concellón,^{54b} permet donc d'obtenir efficacement et de façon reproductible les aziridines désirées à partir d'espèces hautement réactives dans des conditions de température non cryogéniques (40 °C).

II.3 Généralisation de la synthèse d'aziridines

Avec les conditions optimisées de la réaction en main, nous avons généralisé la réaction à différentes imines substituées par des groupements aryles, alkyles ou encore le cinnamyle afin de synthétiser des aziridines ainsi que des amines β -chlorées.

a) A partir de $\text{CH}_2\text{I}Br$

La synthèse des aziridines a été réalisée *via* l'addition de bromométhyllithium sur seize imines. Nous avons choisi d'utiliser le bromiodométhane comme précurseur de carbénoïde car il permet d'obtenir de très bonnes conversions ainsi qu'une cyclisation très rapide en seulement 15 secondes, à 40 °C. Les solutions de MeLi (0,1 M dans l'éther) et d'imine et de $\text{CH}_2\text{I}Br$ injecté à partir des boucles d'échantillonnage sont mélangées en M1 (T, DI = 0,25 mm) à un débit de $4 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ chacune. Le mélange réactionnel passe ensuite dans le réacteur RT1, dont la température est fixée à 40 °C, avec un temps de résidence de 15 secondes et est neutralisé en sortie de réacteur (M2) par une solution de chlorure d'ammonium.

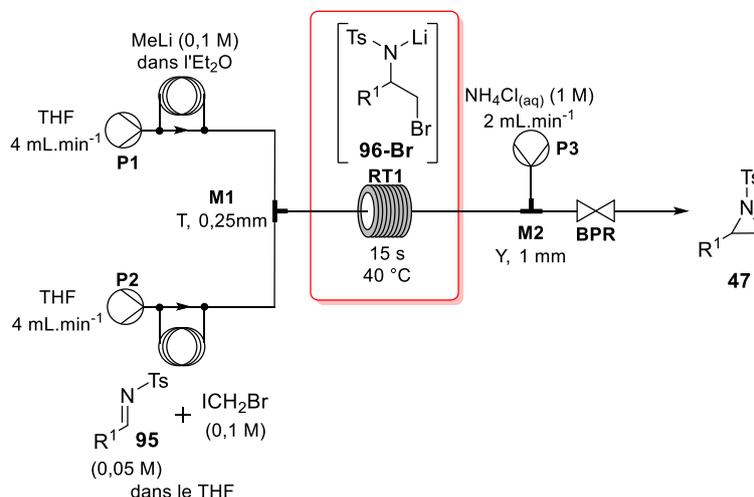
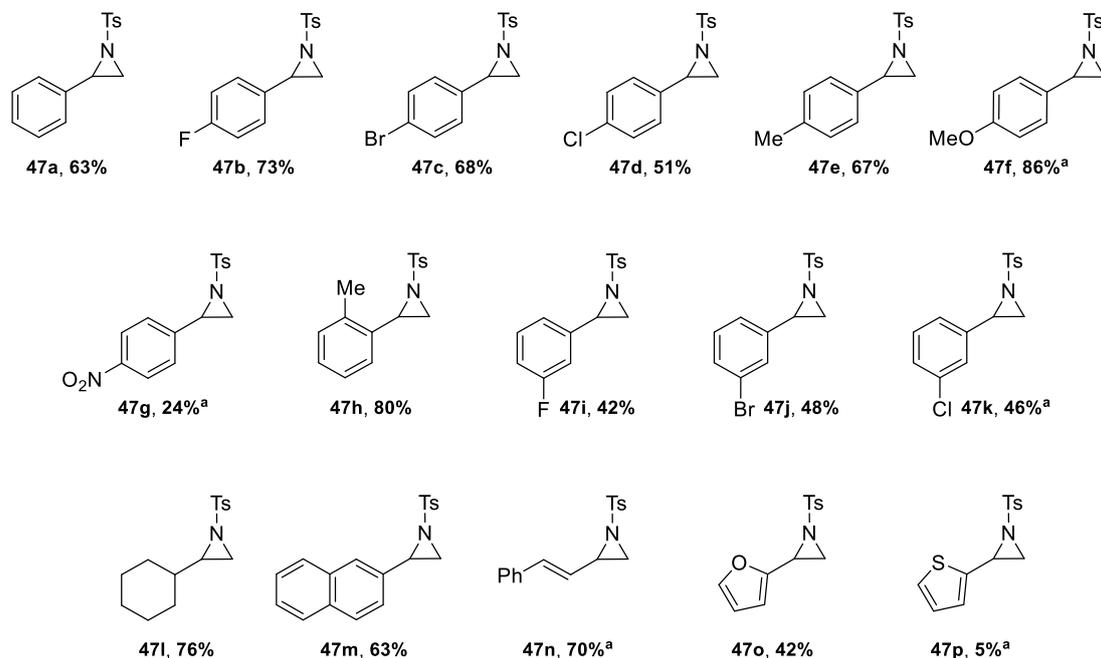


Schéma 79 : Synthèse d'aziridines en flux à partir de $\text{CH}_2\text{I}Br$

De bons à très bons rendements (51-86%) sont obtenus pour les *N*-tosylaziridines aromatiques ortho- (**47h**) ou parasubstituées (**47b-f**) ainsi qu'avec les dérivés cyclohexyle **47i** et cinnamyle **47n**. Il y a tout de même une exception pour l'aziridine **47g**, avec le groupement nitro en position para de l'aromatique (24% de rendement). Cette aziridine **47g**, ainsi que l'intermédiaire réactionnel **96-Br** sont trop instables et semblent dégradés durant la réaction. Il en est de même pour l'aziridine **47p**, instable dans les conditions réactionnelles, elle a été obtenue avec un rendement RMN très faible (5%). Les

aziridines **47n** (cinnamyle) et **47f** (p-OMePh) n'ont pu être isolées car elles se sont dégradées lors de la purification sur gel de silice, leurs rendements (respectivement 70 et 86%) sont calculés par RMN ^1H à l'aide d'un étalon interne (Me_3SiPh). Les *N*-tosylaziridines aromatiques portant un substituant en position méta (**47i-47k**) et la *N*-tosylfurylaziridine **47o** donnent des rendements plus faibles (< 50%).

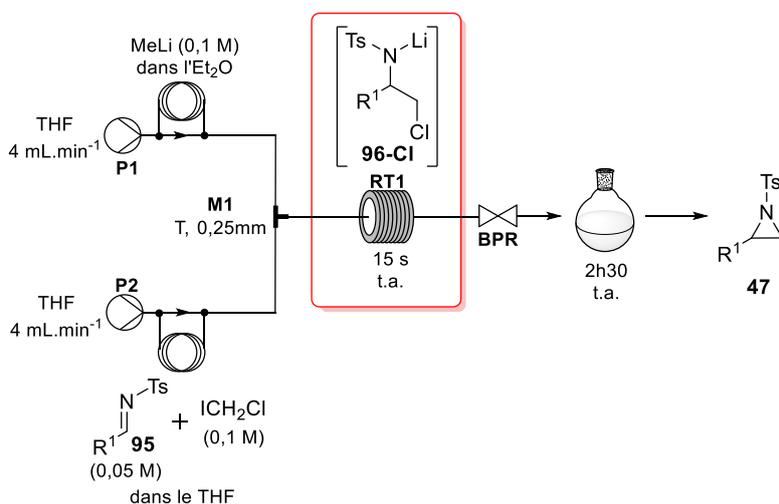


^a : Rendement RMN ^1H par rapport à un étalon interne (Me_3SiPh)

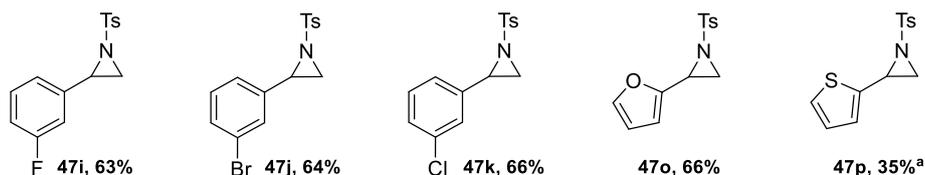
Figure 55 : Synthèse d'aziridines en flux à partir de CH_2IBr

b) A partir de CH_2ICl

Afin d'améliorer les rendements faibles (< 50%) obtenus pour les aziridines aromatiques méta-substituées (**47i-k**) et hétéroaromatiques (**47o-p**), nous avons décidé d'utiliser le chloriodométhane à température ambiante, espérant obtenir une meilleure stabilité des composés **96-Cl** correspondant. L'intermédiaire chloré **96-Cl** cyclisant lentement, la phase stationnaire est collectée dans un ballon et la réaction est stoppée après 2 heures et 30 minutes à température ambiante.


 Schéma 80 : Synthèse d'aziridines à partir de CH_2ICl

Les rendements obtenus par addition du chlorométhyllithium sur les imines (**95i-k** et **95o**) à une température plus basse (t.a. au lieu de 40°C) sont supérieurs ($\geq 63\%$) à ceux obtenus précédemment (à partir de CH_2IBr). Seul le rendement obtenu pour l'aziridine substituée par le thiophényle **47p**, qui est trop instable et se dégrade sur gel de silice, reste faible (35%).

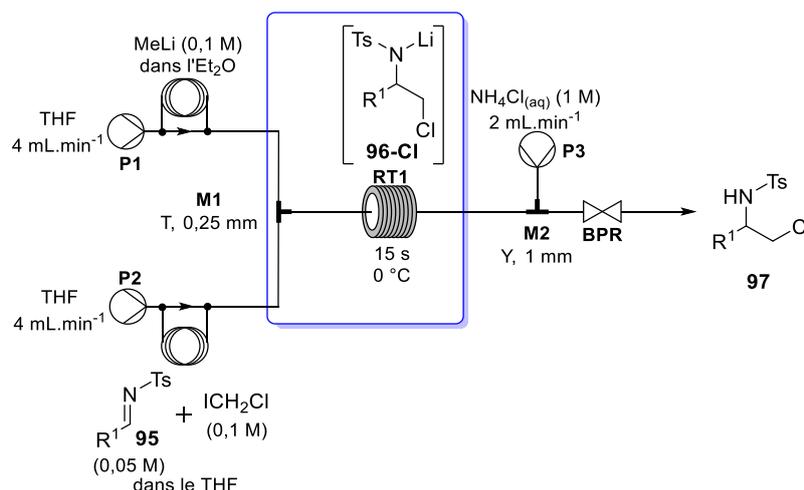


^a : Rendement RMN ^1H par rapport à un étalon interne (Me_3SiPh)

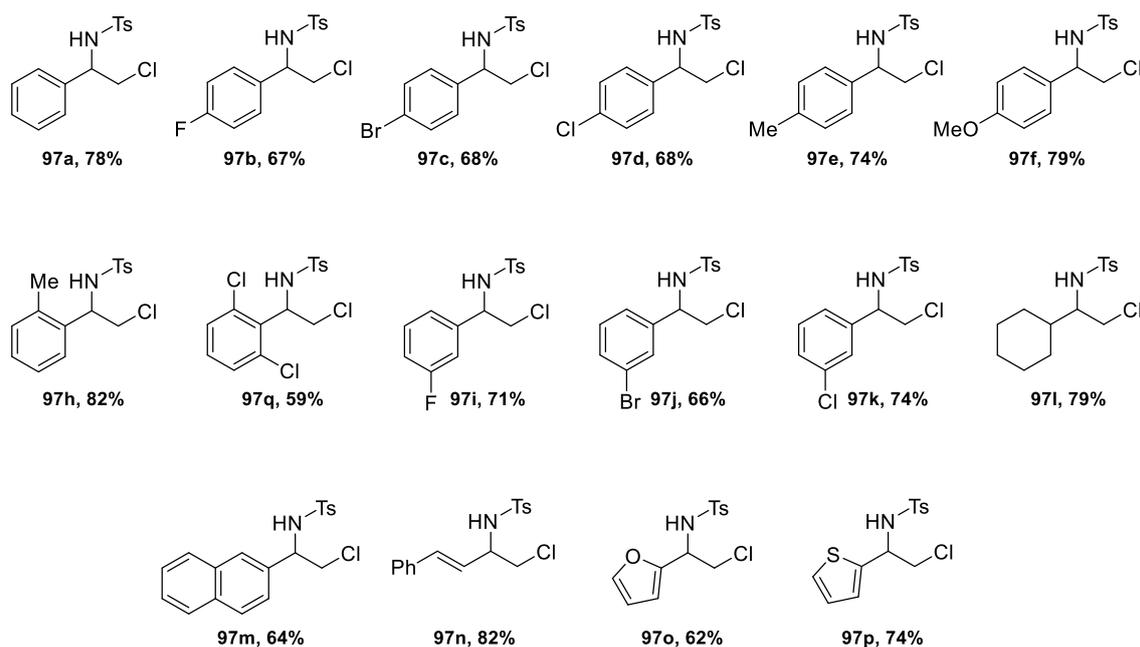
 Figure 56 : Synthèse d'aziridines en flux à partir de CH_2ICl

II.4 Synthèse d'amines β -chlorées

La synthèse d'amines β -chlorées a été réalisée à partir du chloriodométhane à 0°C et un temps de résidence de 15 secondes afin que l'intermédiaire **96-Cl** soit hydrolysé avant que le produit de cyclisation ne puisse se former.


 Schéma 81 : Synthèse d'amines β -chlorées

Seize amines différentes ont été synthétisées à partir d'imines substituées en R^1 par des groupements aryles (**97a-k**, **97m**, **97q**), hétéroaryles (**97o-p**), alkyles (**97l**) et cinnamyles (**97n**). De bons voir de très bons rendements (59-82%) ont été obtenus pour toutes les amines. La substitution du cycle aromatique par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs aussi bien en position ortho, méta ou para n'a pas d'effet sur les rendements. Le rendement le plus faible (< 60%) est obtenu pour la chloroamine **97q** très encombrée par les deux substituants en position ortho du cycle aromatique, gênant l'attaque du carbénoïde sur l'imine. La chloroamine **97p**, substituée par le thiophényle est obtenue avec un rendement plus élevé (74%) que celle de l'aziridine correspondante (35%), aussi synthétisée à partir du CH_2Cl , ce qui peut être dû à la meilleure stabilité de l'intermédiaire thiophényle **96-Cl** à 0 °C plutôt qu'à température ambiante et/ou à la faible stabilité de l'aziridine **47p**. De plus, aucun problème de stabilité n'a été observé sur l'ensemble des amines β -chlorées lors de la réaction ainsi qu'à la purification (colonne sur gel de silice).


 Figure 57 : Synthèse d'amines β -chlorées en flux

III. Conclusion

La synthèse de *N*-tosylaziridines et de β -chloroamines *via* l'addition d'un carbénoïde sur une imine a été optimisée en flux avec succès. Trois méthodes de synthèse ont été développées à partir du chloro- ou du bromiodométhane, utilisant des conditions non-cryogéniques (0 à 40 °C), pour l'utilisation de telles espèces organolithiées. Le flux permet une excellente reproductibilité du procédé car les transferts de chaleur et de matière sont grandement améliorés. La robustesse du procédé a aussi été démontrée grâce à la synthèse de plus d'un gramme d'aziridine **47a** pour une durée d'expérience de 30 minutes.

Ces synthèses ont été étendues à de nombreuses *N*-tosylaziridines avec, pour la plupart, de bons rendements ainsi qu'à des *N*-tosylamines β -chlorées variées avec de très bons rendements. L'utilisation des aziridines directement en flux, combinée à la cycloaddition (3+2) avec les cétènes permettrait de ne pas devoir isoler ces composés toxiques et de pouvoir utiliser les aziridines non isolables (**47f**, **47n**, **47p**) ou obtenues avec un faible rendement à cause de la difficulté de purification (**47g**, **47p**).

Chapitre III :
Cycloaddition (3+2) de
cétènes avec des aziridines en
flux

Chapitre III :

Cycloaddition (3+2) de cétènes avec des aziridines en flux

I. Les lactames

Les lactames sont des amides cycliques dotés de structures et de tailles de cycles très diversifiées allant de 4 à 60 chaînons, pour les macrocycles. Le motif lactame est présent dans un très grand nombre de composés naturels et synthétiques possédant une large gamme de propriétés biologiques.¹¹⁰

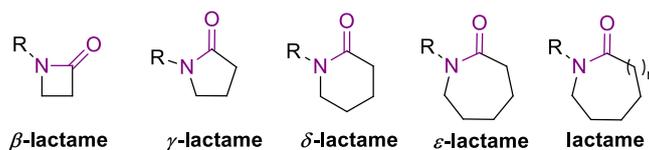


Figure 58 : Les lactames

Parmi cette famille de composés, les β -lactames sont la première classe d'antibactériens naturels à avoir été introduits comme traitement thérapeutique des infections bactériennes. Depuis la découverte de la pénicilline à partir de cultures de *Penicillium notatum*, par Fleming en 1929,¹¹¹ ce groupe d'antibactérien est le plus utilisé et représente 65% du marché des antibiotiques puisqu'il dispose d'une excellente activité bactéricide, une bonne pharmacocinétique et un bon profil d'innocuité et de synergie avec d'autres antibiotiques.^{110,112} La première synthèse de ce motif β -lactame a été réalisée en 1907 par Staudinger, par cycloaddition d'un cétène avec une imine.¹¹³ Depuis lors, la réaction de cycloaddition a été largement étudiée et développée et reste la réaction la plus utilisée pour la synthèse du motif β -lactame.^{78a-c,114}

¹¹⁰ T. Janecki, *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Wiley-VCH, Weinheim, 2013.

¹¹¹ A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236.

¹¹² F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129.

¹¹³ H. Staudinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 1145–1148.

¹¹⁴ (a) E. C. Lee, B. L. Hodous, E. Bergin, C. Shih, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11586–11587. (b) M. Hans, J. Wouters, A. Demonceau, L. Delaude, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10870–10877.

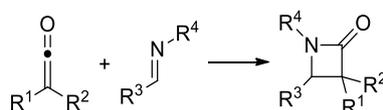


Schéma 82 : Synthèse de β -lactame *via* la réaction de Staudinger

Face à la résistance bactérienne croissante aux antibiotiques β -lactames, il est devenu indispensable de concevoir de nouveaux antibactériens. Pour surmonter cette résistance, l'attention s'est tournée vers les γ -lactames afin de conserver la liaison amide activée, nécessaire à l'activité biologique. Par la suite, un très grand nombre de produits pharmaceutiques actifs ayant des propriétés antibactérienne, anti-inflammatoire, cytotoxique ou encore antitumorale ont émergés,¹¹⁵ comme le Rolipram[®], un antidépresseur synthétisé par la compagnie Schering.¹¹⁶ Le motif γ -lactame se retrouve aussi dans de nombreux composés naturels de sources variées (bactéries, plantes, champignons ou sources animales) couvrant une large gamme de structures et d'activités biologiques. Parmi les exemples de composés bioactifs (Figure 59), la synthèse totale du (-)-omuralide, dérivé de la (+)-lactacystine, composé naturel de source bactérienne, a été réalisée au laboratoire.^{51a}

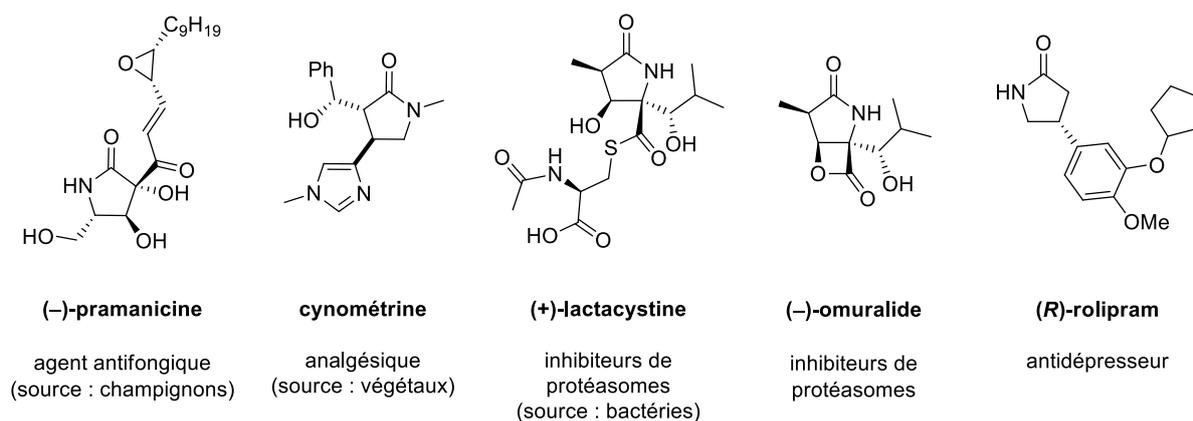


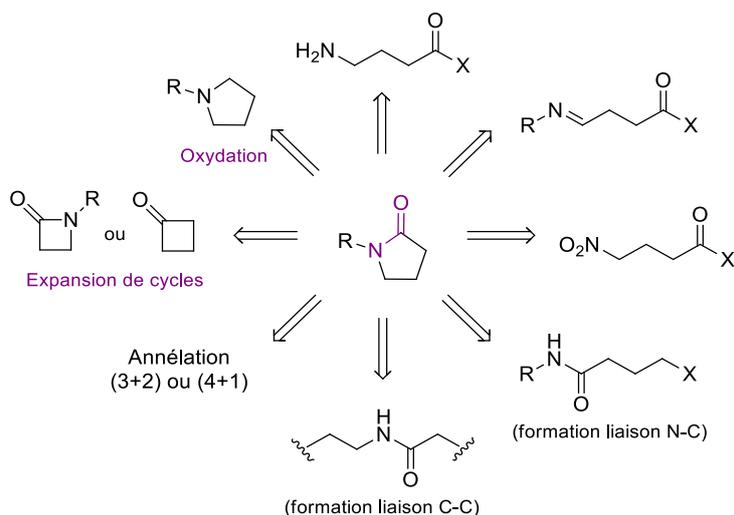
Figure 59 : Exemples de composés naturels et synthétiques comportant le motif γ -lactame

De nombreuses voies de synthèses ont été développées pour la construction du motif γ -lactame. La méthode la plus utilisée est la cyclisation par formation de la fonction amide mais d'autres stratégies de cyclisation sont aussi appliquées à partir de dérivés d'acides aminés ou d'imines par exemple, ou par formation de liaison C-C. Ce motif peut aussi être obtenu à partir de réaction d'annélation (3+2) ou (4+1), d'expansion de cycle ou par oxydation de dérivés de pyrrolidines.^{115,117}

¹¹⁵ J. Caruano, G. G. Muccioli, R. Robiette, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10134–10156.

¹¹⁶ (a) H. H. Schneider, R. Schmiechen, M. Brezinski, J. Seidler, *European Journal of Pharmacology* **1986**, *127*, 105–115. (b) C. Shao, H.-J. Yu, N.-Y. Wu, P. Tian, R. Wang, C.-G. Feng, G.-Q. Lin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 788–791.

¹¹⁷ J. Royer, *Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.


 Figure 60 : Voies de synthèse du motif γ -lactame

Au sein de l'équipe, lors de la synthèse totale de plusieurs alcaloïdes naturels,^{51a-c} la formation du cycle γ -lactame était réalisée en deux étapes : formation d'une cyclobutanone par réaction de cycloaddition [2+2] de cétène et d'oléfine, suivie d'une expansion de cycle par réarrangement de Beckmann.

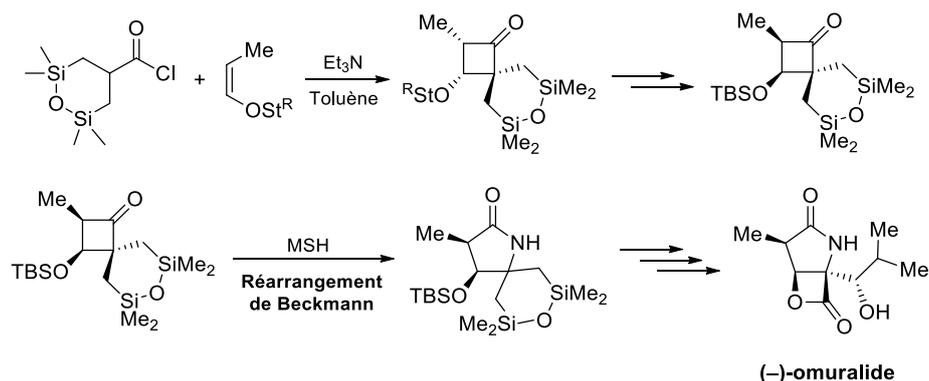


Schéma 83 : Exemple de cycloaddition [2+2] puis de réarrangement de Beckmann pour la synthèse totale du (-)-omuralide

L'application du réarrangement de Beckmann au motif cyclobutanone, tendu, rend cette transformation thermodynamiquement favorable. Lors du réarrangement, c'est de manière générale le groupement en *anti* du groupe hydroxyle de la fonction oxime qui migre.¹¹⁸ La stéréochimie de l'oxime contrôle très majoritairement la régiosélectivité de la transformation. Dans le cas de groupements d'encombrement similaire, les deux oximes *Z* et *E* peuvent être formées dans le milieu et le réarrangement n'est pas régiosélectif. La formation du γ -lactame dépend aussi de l'habilité des groupements R^1 et R^2 à migrer (Schéma 84), c'est-à-dire des facteurs électroniques : le groupement le plus riche en électron migre, et en cas de large différence, ce facteur peut devenir prépondérant.¹¹⁸ Le

¹¹⁸ (a) R. E. Gawley, *The Beckmann Reactions: Rearrangements, Elimination-Additions, Fragmentations, and Rearrangement-Cyclizations*. In *Organic Reactions*, Wiley, **2004**. (b) A. H. Blatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 215–260. (c) K. Kaur, S. Srivastava, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 18530–18572.

réarrangement est aussi parfois réalisé dans des conditions de réactions acides qui peuvent poser des problèmes de stabilité des substrats.

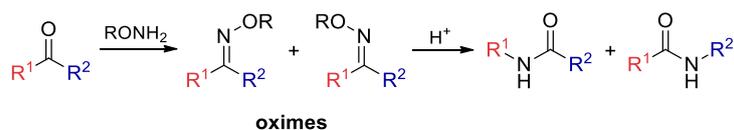


Schéma 84 : Réarrangement de Beckmann

Lors de la synthèse de l'omuralide, nous avons été confrontés à un autre souci, qui était la présence de produit de Beckmann « anormal »,^{118,119} c'est-à-dire que la forte stabilisation d'un carbocation au pied du di-siloxane engendrait un carbocation et un nitrile (par ouverture du cycle), qui pouvait ensuite recycler dans une réaction de type Ritter. Cela conduisait à un rendement très moyen. Après beaucoup d'optimisation, il nous a été possible de maximiser le rendement autour de 60%.

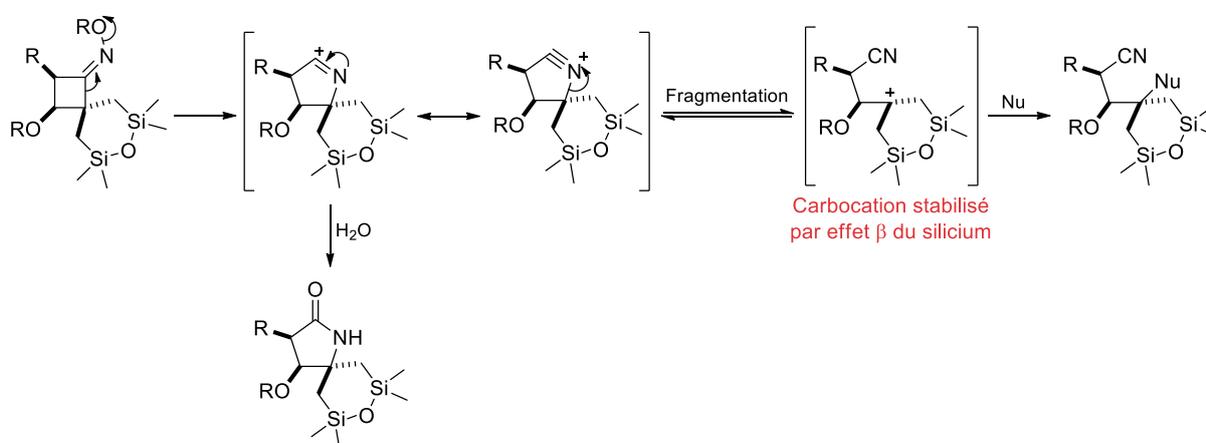


Schéma 85 : Réarrangement de Beckmann "anormal" et formation du carbocation di-siloxane

Néanmoins, l'équipe s'est posée la question d'accéder directement au lactame, toujours à partir des cétènes, mais par cycloaddition avec des aziridines. Les aziridines sont de bons précurseurs de dipôles-1,3 (zwitterioniques) pouvant être engagés dans des réactions de cycloaddition (3+2).¹²⁰ L'ouverture de l'aziridine peut se faire par rupture de la liaison C-C ou d'une liaison C-N, en fonction à la fois des conditions réactionnelles et de la nature des substituants de l'aziridine. Les aziridines « non activées » ($R^1 = \text{alkyl}$), subiront plutôt une coupure de la liaison C-C pour former un ylure d'azométhine, par activation thermique ou photochimique (en particulier avec des groupements électroattracteurs sur un carbone de l'aziridine), alors que les aziridines « activées », à l'aide d'acide de Lewis subiront plutôt une coupure de la liaison C-N.^{120,121}

¹¹⁹ (a) A. Nicolaidis, *Chem. Commun.* **1969**, 1077–1078. (b) M. A. Iglesias-Arteaga, J. Sandoval-Ramírez, M. Y. Mata-Esma, O. Viñas-Bravo, S. Bernès, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 4921–4926.

¹²⁰ (a) A. L. Cardoso, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6479–6501. (b) P. Dauban, G. Malik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9026–9029.

¹²¹ (a) W. McCoull, F. A. Davis, *Synthesis* **2000**, 1347–1365. (b) D. Tanner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599–619.

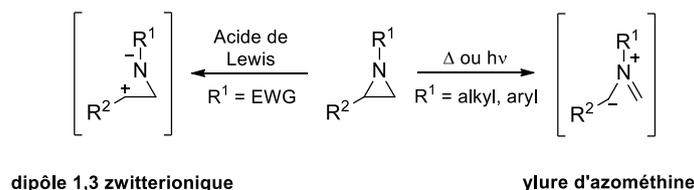
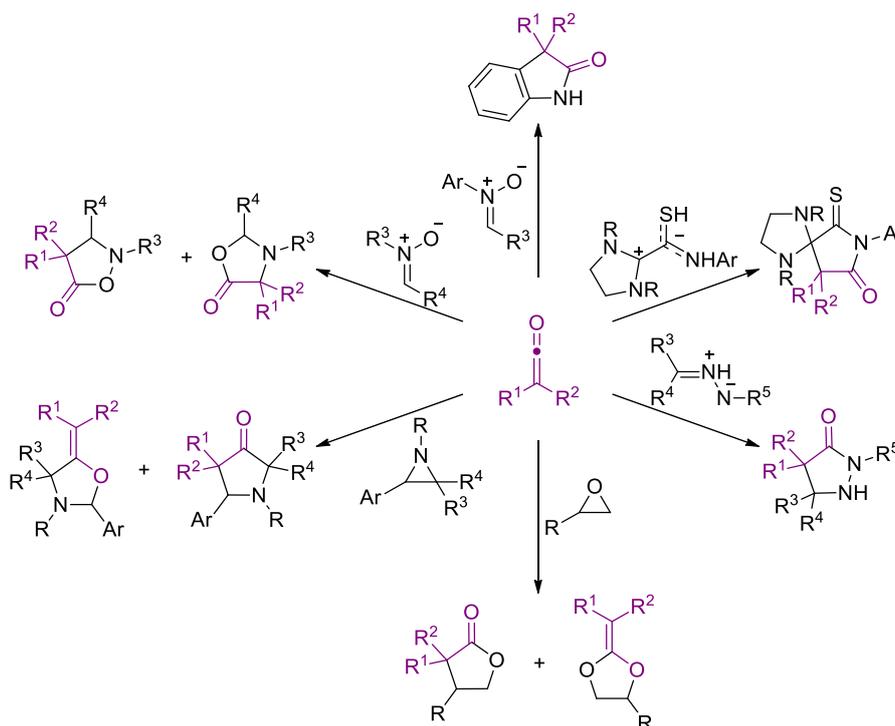


Schéma 86 : Ouverture des aziridines

Pour les cétènes, les cycloadditions (3+2) étaient assez peu développées. Seuls quelques dipôles 1,3 avaient été engagés en cycloaddition (3+2) avec des cétènes, comme des nitrones,¹²² des diazoalcanes,¹²³ des ylures azotés¹²⁴ ou des époxydes¹²⁵ et un exemple avec des aziridines¹²⁶ (Schéma 87).


 Schéma 87 : Cycloaddition (3+2) de cétènes^{122,124,125,126}

Les premiers travaux décrivant l'utilisation d'une aziridine comme dipôle 1,3 sont ceux de Texier et Carrié en 1972.¹²⁶ La réaction a mené à la formation de l'oxazolidine **100** et de la 3-pyrrolidone **101**

¹²² (a) E. Richmond, N. Duguet, A. M. Z. Slawin, T. Lébl, A. D. Smith, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2762–2765. (b) N. Çelebi-Ölçüm, Y. Lam, E. Richmond, K. B. Ling, A. D. Smith, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11478–11482. (c) A. R. Evans, R. Martin, G. A. Taylor, C. H. M. Yap, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1635–1640. (d) M. A. Abou-Gharbia, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2961–2966.

¹²³ Z. Wang, X. Bi, P. Liao, X. Liu, D. Dong, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1309–1311.

¹²⁴ (a) M. Mondal, K. A. Wheeler, N. J. Kerrigan, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4108–4111. (b) M. Presset, K. Mohanan, M. Hamann, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4124–4127. (c) J.-Q. Li, R.-Z. Liao, W.-J. Ding, Y. Cheng, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6266–6269. (d) M. Kobayashi, K. Kondo, T. Aoyama, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 7019–7021. (e) M. Kobayashi, M. Tanabe, K. Kondo, T. Aoyama, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 1469–1471. (f) T. Kato, T. Chiba, S. Tanaka, *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, *13*, 461–464.

¹²⁵ (a) P.-L. Shao, X.-Y. Chen, S. Ye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8412–8416. (b) M. Fujiwara, M. Imada, A. Baba, H. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5974–5977. (c) R. Oda, S. Muneimiya, M. Okano, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1341–1343.

¹²⁶ F. Texier, R. Carrié, J. Jaz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 199–200.

dans un rapport 80 : 20. Ces deux composés sont issus de l'ouverture de la liaison C-C de l'aziridine suivie de la réaction avec le cétène par sa liaison C=O ou C=C.

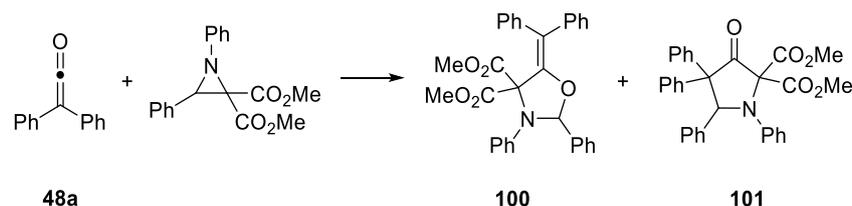


Schéma 88 : Première cycloaddition (3+2) de cétène avec une aziridine (Texier et Carrié)

Simultanément aux travaux menés dans notre équipe sur la synthèse de γ -lactames par cycloaddition (3+2) de cétènes avec des aziridines, Xu et ses collaborateurs ont publié, la cycloaddition d'acylcétènes avec des *NH*-aziridines pour la synthèse d'oxazolidines (cycloaddition du cétène).¹²⁷

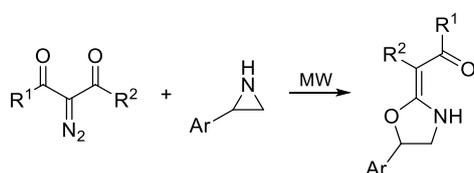


Schéma 89 : Synthèse d'oxazolidines par cycloaddition d'acylcétènes et de *NH*-aziridines (Xu et coll.)^{125a}

II. Cycloaddition (3+2) de cétènes avec des aziridines

II.1 Contexte

La réaction de cycloaddition (3+2) de cétènes avec des aziridines, pour la formation directe et régiosélective de γ -lactames, a été développée récemment par notre équipe.⁵² Le lactame, formé par réaction de la liaison C=C du cétène est le produit majoritaire, avec des traces d'oxazolidine (réaction de la liaison C=O du cétène). La réaction de l'aziridine avec le cétène, en présence d'iodure de lithium, mène à l'ouverture sélective de la liaison C-N. Cette réaction de cycloaddition, réalisée tout d'abord à partir d'aziridine isolée, a ensuite été réalisée à partir d'imines, l'aziridine étant générée *in situ*, par un processus global de cycloaddition formelle (2+1+2). Cette réaction monotope permet de ne pas isoler les aziridines sensibles (dégradation sur gel de silice pour certaines) et potentiellement toxiques. A partir d'un cétène dissymétrique, l'éthylphénylcétène, le γ -lactame est formé sous la forme d'un seul diastéréoisomère, avec une orientation *cis* des groupements phényl et R¹ du lactame. Une aziridine 2,3-disubstituée, en mélange *cis/trans*, ne donne lieu qu'à la réaction de l'aziridine *trans* pour former le γ -lactame 4,5-*trans* correspondant. Par réaction avec un cétène dissymétrique, encore une fois un seul diastéréoisomère est obtenu. Finalement, la réaction de cycloaddition (3+2) conserve

¹²⁷ X. Chen, Z. Huang, J. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3098–3108.

l'information chirale de l'aziridine énantiomériquement pure et forme le lactame avec un très bon excès énantiomérique.

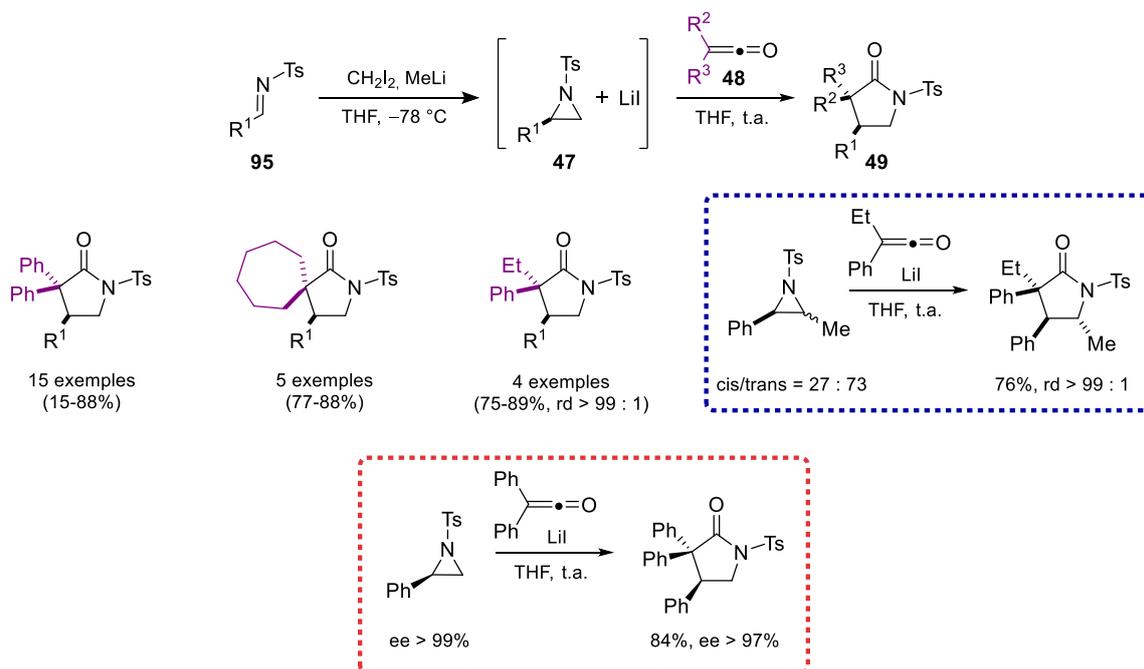


Schéma 90 : Cycloaddition (2+1+2) et (3+2) d'aziridines avec des cétènes formant le motif γ -lactame

Les cétènes utilisés dans cette étude étaient limités aux cétènes isolables, qui sont donc des cétènes stables (avec au moins un phényle, ou de type cycloheptyle). Nous nous sommes donc posés la question de générer en flux les cétènes, et de les faire réagir directement avec l'aziridine, pour étendre la cycloaddition à des cétènes non isolables.

II.2 Optimisation de la génération du cétène *in situ*

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la génération *in situ* du cétène en « batch » afin de tester la compatibilité des conditions de formation de cétène par déshydrohalogénéation avec celles de la réaction de cycloaddition.

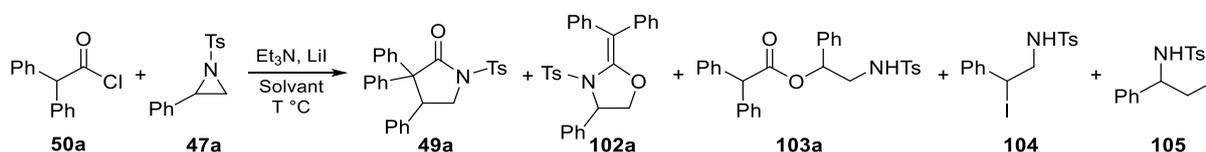


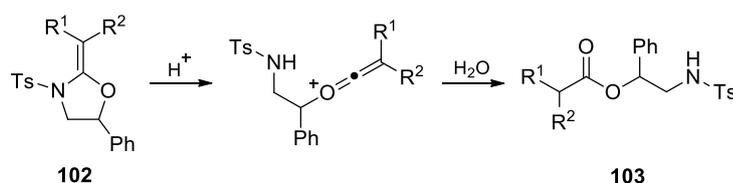
Schéma 91 : Cycloaddition (3+2) par génération de cétène *in situ* et formation des sous-produits

Dans un premier temps, nous avons étudié différentes conditions de génération du cétène à partir du diphenylcétène (**48a**) (généré à partir du chlorure d'acyle **50a**) et de la *N*-tosylphénylaziridine **47a**. La cycloaddition est réalisée sur une période de 2,5 heures à 40 °C ou 4,5 heures à 25 °C.

La réaction mène à 42% de lactame **49a**, accompagné de différents sous-produits : l'oxazolidine **102a**, l'ester **103a** ainsi que des produits d'ouverture de l'aziridine par Lil en faible quantité.

L'oxazolidine **102a** peut être formée à partir de la réaction de la liaison C=O du cétène avec l'aziridine **47a**. Les deux produits d'ouverture de l'aziridine proviennent de l'addition de l'iodure sur le cycle en position benzylique (produit **104**) ou sur le carbone non substitué (produit **105**). La formation de l'ester **103a** dans le milieu est plus surprenante et nous avons émis deux hypothèses quant à sa formation. Il pourrait être formé par réarrangement de l'oxazolidine **102a** dans le milieu réactionnel à l'aide d'un proton (Et₃N.HCl) suivi d'une hydrolyse due à la présence d'eau (LiI très hygroscopique). Selon notre deuxième hypothèse, l'addition nucléophile de la triéthylamine sur le cétène suivie de la réaction de l'énolate avec l'aziridine pourrait mener à l'ester après hydrolyse. Nous avons remarqué lors des purifications sur gel de silice des bruts réactionnels une tendance à la diminution de la quantité d'oxazolidine en faveur de l'augmentation de la quantité d'ester, pouvant signifier que l'oxazolidine peut se réarranger en milieu légèrement acide. Dans les deux cas, la présence de l'amine tertiaire dans le milieu pour la génération du cétène expliquerait que ce sous-produit **103** n'ait jamais été observé à partir de cétènes isolés.

Réarrangement de l'oxazolidine :



Addition de Et₃N sur le cétène :

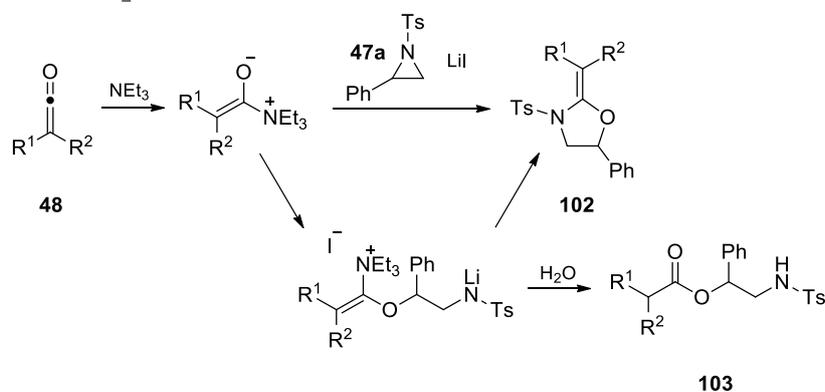
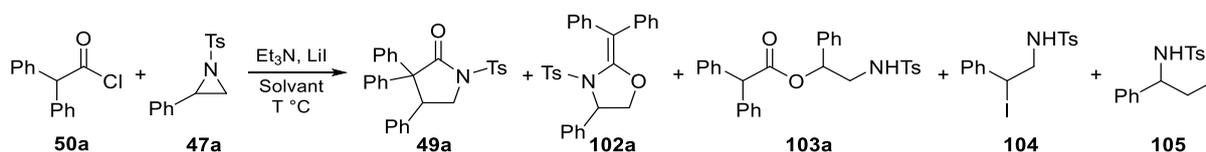


Schéma 92 : Mécanismes proposés de formation du sous-produit **103**

Pour essayer d'optimiser le rendement en lactame, nous avons fait varier le solvant de la réaction (Tableau 17, entrée 1 à 4). Un mélange DCM/THF (1 : 1) a été comparé à l'utilisation du THF seul (solvant de réaction de la (3+2)). Les ratios en produits ont été calculés par rapport à l'ensemble des produits formés présents sur la RMN ¹H du brut de la réaction.

Schéma 93 : Cycloaddition (3+2) par génération de cétène *in situ* et formation des sous-produits

Entrée	Conditions	Conversion (%)	49a (%)	102a (%)	103a (%)	104 (%)	105 (%)
1	2 eq 50a, DCM/THF (1 : 1), 40 °C	94	42	6	3	8	13
2	2 eq 50a, DCM/THF (1 : 1), 25 °C	89	35	5	1	16	9
3	2 eq 50a, THF, 40 °C	94	38	9	5	6	-
4	2 eq 50a, THF, 25 °C	93	51	17	2	2	-
5	3 eq 50a, DCM/THF (1 : 1), 40 °C	71	39	4	4	-	-
6	3 eq 50a, THF, 40 °C	74	52	4	4	-	7
7	2 eq 50a, DCM, 40 °C	48	26	9	-	-	13
8	2 eq 50a, <i>n</i> -Bu ₃ N, THF, 40 °C	57	3	-	3	14	-

Tableau 17 : Conditions et résultats de la cycloaddition (3+2) avec génération du cétène *in situ*

La conversion (transformation de l'aziridine) et le ratio en lactame sont meilleurs dans le mélange DCM/THF à 40 °C et dans le THF seul à 25 °C. Dans le mélange DCM/THF, une quantité importante de produit ouvert (**104** et **105**), est observée alors que dans le THF, le sous-produit le plus formé est l'oxazolidine **102a**.

Ensuite, afin d'augmenter la quantité de lactame formé, le nombre d'équivalent en chlorure d'acyle a été augmenté à 3 équivalents (entrée 5 et 6). Les ratios en lactame sont plutôt bons et peu de sous-produits sont formés. Toutefois, ces essais ont menés à une baisse de la conversion de l'aziridine. La présence d'une quantité plus importante de sels d'ammoniums, inhérente à l'augmentation de la quantité de chlorure d'acyle, semble ralentir la réaction.

Le DCM, solvant de génération des cétènes, a été utilisé pour permettre de solubiliser les sels d'ammoniums et obtenir un mélange homogène pour la transposition de la cycloaddition en flux. Cependant, les expériences réalisées (entrée 1 à 6) mènent toutes à la précipitation des sels. L'utilisation du DCM en ratio 1 : 1 avec le THF ne suffit donc pas à solubiliser les sels d'ammoniums (C = 0,22 M pour 2 eq de chlorure). Afin d'obtenir des mélanges réactionnels homogènes, nous avons

réalisé deux tests de cycloaddition supplémentaires (chlorure = 2 eq) : soit en utilisant le DCM seul (entrée 7), soit en changeant de base pour utiliser la tributylamine dans le THF (entrée 8). Néanmoins, la concentration des sels dans le milieu est trop élevée (0,22 M) et dans les deux cas les sels d'ammoniums formés ont précipité. De plus, avec des sels partiellement plus solubles, la conversion a fortement baissé et l'utilisation de la tributylamine dans le THF, mène à un ratio très faible en lactame.

A la suite de ces expériences, nous avons choisi de travailler dans le THF à 25 °C, condition qui offre une bonne conversion (93%) et le meilleur rendement en lactame (51%), malgré une quantité d'oxazolidine un peu élevée (17%). Contrairement aux essais précédents, nous avons cette fois-ci réalisé un ajout lent (1 heure) du chlorure d'acyle sur le mélange réactionnel afin de recréer les conditions de la cycloaddition (3+2) qui ont été développées.⁵² L'ajout de cette condition s'est avéré efficace puisque l'aziridine **47a** a été entièrement consommée et un très bon ratio en lactame **49a** est observé par RMN ¹H du brut (Schéma 94) malgré une proportion toujours non négligeable en oxazolidine **102a**. Une fois purifié, un bon rendement de 69% en γ -lactame **49a** a été obtenu.

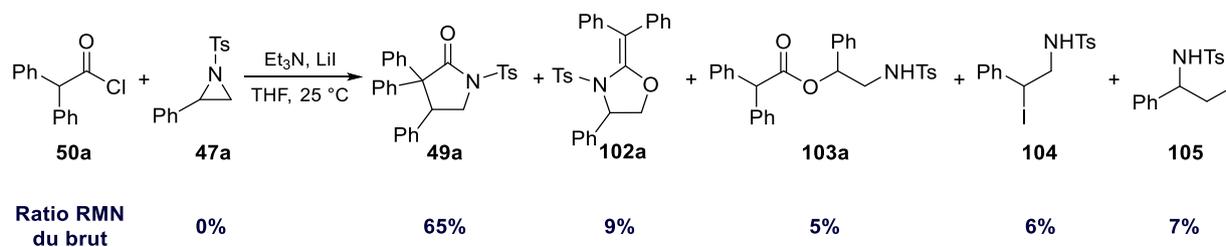


Schéma 94 : Formation du γ -lactame **49a** et des sous-produits à partir du chlorure de diphenylacétyle **50a**

A partir des meilleurs résultats obtenus avec le diphenylcétène, nous avons fait varier les cétènes utilisés en commençant par l'éthylphénylcétène, déjà étudié en cycloaddition (3+2), puis avec des cétènes non-isolables.

A partir du chlorure d'acyle **50h**, l'éthylphénylcétène formé *in situ* réagit avec l'aziridine **47a** avec une très bonne conversion (Schéma 95). Cependant, le ratio en lactame **49h** est moins bon que dans le cas du diphenylcétène (47% contre 65%). Parmi les sous-produits, l'oxazolidine n'est cette fois pas observée, mais une quantité importante d'ester **103h** est formée. Le rendement en γ -lactame **49h** de 48%, une fois purifié, est en accord avec le ratio calculé par RMN ¹H du brut.

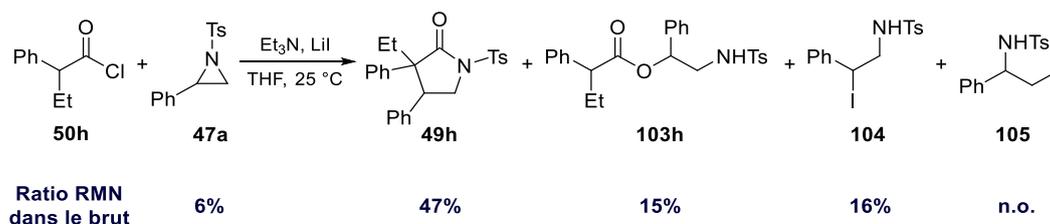


Schéma 95 : Formation du γ -lactame **49h** et des sous-produits à partir du chlorure d'acyle **50h**

Avec le phénylcétène généré *in situ*, la réaction avec l'aziridine **47a**, donne de nouveau une très bonne conversion, mais le lactame **49i** n'est plus le produit majoritairement obtenu (Schéma 96). Mis

à part le produit d'ouverture d'aziridine **104**, le produit majoritaire est l'oxazolidine **102i**. Après purification, l'oxazolidine **102i** est obtenue avec un rendement de 13%, inférieur au ratio calculé par RMN. L'ester **103i** est obtenu avec 23% de rendement, très légèrement supérieur au ratio calculé, en accord avec la possible hydrolyse sur la silice de l'oxazolidine **102i**.

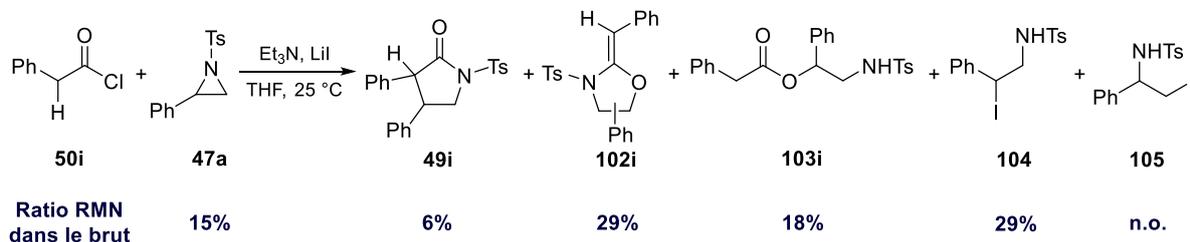


Schéma 96 : Formation du γ -lactame **49i** et des sous-produits à partir du chlorure d'acyle **50i**

A partir du chlorure d'isobutyryle **50c** (précurseur du diméthylcétène **48c**), très peu de lactame **49c** a été formé, alors que la conversion reste bonne (Schéma 97). Le produit majoritaire de la réaction est l'ester **103c**, accompagné de son homologue amide **106** (probablement formé par condensation de l'ester **103c** avec le chlorure d'acyle de départ ou le cétène). Une fois purifié, des rendements de 45% et 8% sont obtenus en ester **103c** et en amide **106** respectivement.

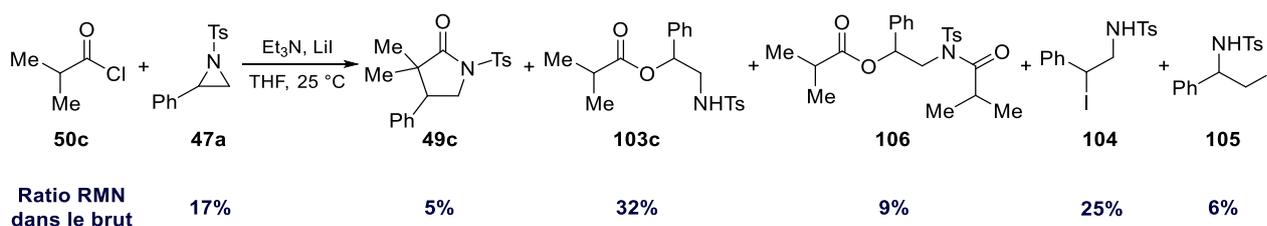


Schéma 97 : Formation du γ -lactame **49c** et des sous-produits à partir du chlorure d'isobutyryle **50c**

Enfin, avec le chlorométhylcétène, la conversion est complète et le lactame **49f** est formé mais reste un produit minoritaire de la réaction (Schéma 98). Le produit majoritaire de la réaction est l'ester **103f** et l'oxazolidine n'est pas observée. Des rendements isolés de 14% en lactame **49f** et 43% en ester **103f** ont été obtenus.

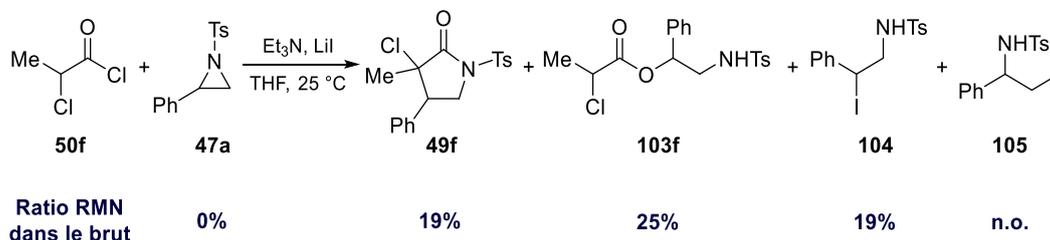


Schéma 98 : Formation du γ -lactame **49f** et des sous-produits à partir du chlorure d'acyle **50f**

Les rendements obtenus par formation *in situ* du diphenyl- et de l'éthylphénylcétène sont moins bons que lorsqu'ils sont utilisés purs pour la cycloaddition (3+2), où les rendements en lactames **49a** et **49h** sont de 88% et 86% respectivement. Les sels d'ammoniums ou même la présence de la base

dans le milieu semblent gêner la réaction surtout dans le cas de l'éthylphénylcétène (rendement de 48% par formation *in situ*).

En utilisant des cétènes non isolables, le γ -lactame n'est plus le produit majoritaire de la cycloaddition. Les produits formés sont l'oxazolidine **102** ou l'ester **103**, démontrant une généralisation plus difficile de la cycloaddition à la formation *in situ* des cétènes non isolables. L'utilisation de ces cétènes moins encombrés peut rendre l'addition nucléophile de la triéthylamine sur le cétène plus importante. Cela favoriserait la réaction de la liaison C=O du cétène et ainsi la formation d'oxazolidine **102** et/ou la formation de l'ester **103** (Schéma 99).

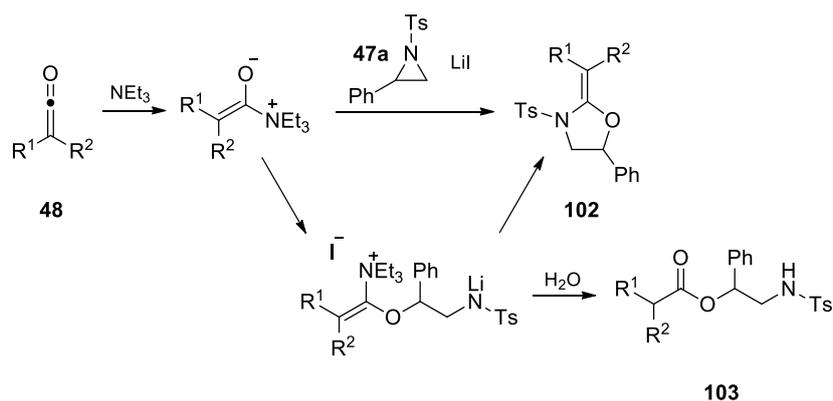


Schéma 99 : Proposition de mécanisme pour la formation d'oxazolidine **102** ou d'ester **103** par addition d' Et_3N sur le cétène

Le mécanisme de formation des cétènes par déshydrochloration et les équilibres entre les différentes espèces formées, différents selon les substituants portés par le chlorure d'acyle de départ, conduisant à une faible disponibilité de l'espèce cétène en elle-même, pourrait aussi être à l'origine de la perturbation de la réaction de cycloaddition (3+2).

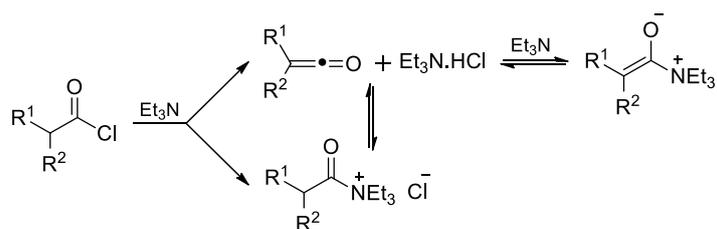


Schéma 100 : Equilibres des espèces formées lors de la génération de cétène par déshydrochloration

II.3 Cycloaddition (3+2) en flux

a) A partir de cétène et d'aziridine purifiés

Les résultats obtenus en « batch » par formation *in situ* du diphénylcétène **48a** étant bons (rendement de 69% en γ -lactame), nous nous sommes intéressés à la réalisation de la cycloaddition (3+2) entre le cétène et l'aziridine **47a** isolés, en flux. La réaction de cycloaddition est normalement réalisée en « batch » par un ajout lent (1 heure) du cétène sur le mélange réactionnel suivi de deux

heures de réaction à température ambiante.⁵² Afin de réduire le temps de réaction, nous avons étudié la cycloaddition en flux avec un temps de résidence de 50 minutes (réacteur = 10 mL) à différentes températures.

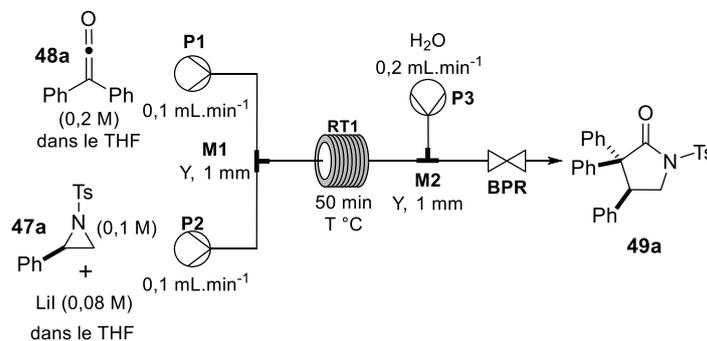


Schéma 101 : Cycloaddition (3+2) en flux à partir des substrats isolés

Entrée	Température (°C)	Rdt RMN (%)
1	20	36
2	40	62
3	60	32

Tableau 18 : Rendement en γ -lactame selon la température de réaction en flux

A 20 °C, le rendement RMN ^1H (étalon interne : Me_3SiPh) obtenu est assez faible (36%), mais à 40 °C, le rendement augmente jusqu'à 62% (conversion incomplète). Au-delà, à 60 °C, le rendement chute à 32%.

b) Avec génération du cétène *in situ* en flux

Pour faire suite à la cycloaddition en flux à partir des substrats isolés, la réaction a été réalisée en générant le diphénylcétène **48a** *in situ*. La température de la réaction a été maintenue à 40 °C, mais nous avons augmenté le volume du réacteur (36 mL) afin d'augmenter le temps de résidence à 2 heures, car à 40 °C et un temps de résidence de 50 minutes, la conversion n'est pas complète. Cependant, la génération du cétène en utilisant la triéthylamine dans le THF conduit à des sels de triéthylammoniums insolubles dans le milieu réactionnel à la concentration étudiée (0,22 M). Pour éviter l'obstruction du réacteur tubulaire (DI 1mm), nous avons utilisé les ondes ultrasons afin que le précipité continue de s'écouler dans le réacteur. Une réaction test a été réalisée confirmant l'écoulement continu du précipité avec le mélange réactionnel. Lors de la mise en œuvre de la cycloaddition (3+2), à la fois le mélangeur M1 et le réacteur (RT1) sont plongés dans le bain ultrason dont la température a été régulée à 40 °C. Le BPR n'a pas été utilisé pour ce système car il risquerait d'être bouché. Le mélange réactionnel a donc été collecté directement dans un ballon après neutralisation de la réaction par de l'eau. Les débits et temps de réaction sont contrôlés avec moins de précision due à l'absence de BPR, mais à l'échelle de temps de la réaction (2 heures), nous avons considéré qu'une imprécision de quelques minutes était négligeable.

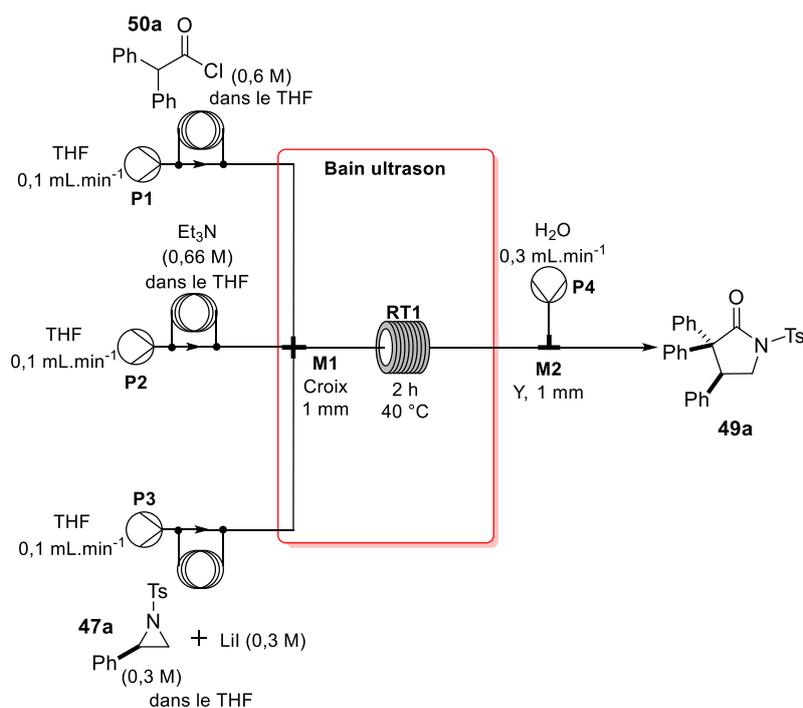


Schéma 102 : Cycloaddition (3+2) en flux par génération de cétène *in situ*

Les rendements des différents produits de la réaction ont été calculés par RMN ^1H , à l'aide d'un étalon interne (Me_3SiPh). Le lactame est obtenu avec un bon rendement de 50% pour une conversion de 95% de l'aziridine **47a**. Néanmoins une quantité non négligeable d'oxazolidine **103a** (20%) a été formée. Une fois purifié, le rendement en lactame **49a** de 47% est en accord avec le rendement RMN.

Le résultat encourageant de la cycloaddition (3+2) entre l'aziridine isolée et le cétène généré *in situ* nous a mené à poursuivre notre étude en combinant à cette dernière expérience (Schéma 102), la synthèse d'aziridine en flux (Schéma 103). Pour se faire, nous avons dû augmenter les concentrations des réactifs utilisés pour la synthèse de l'aziridine (MeLi et $\text{CH}_2\text{I}Br$: 0,1 à 1,2 M ; imine 0,05 à 0,6 M) afin que la concentration en aziridine **47a** finale dans le mélange réactionnel corresponde à la concentration désirée (0,3 M) pour la réaction de cycloaddition. Disposant d'un nombre de pompes restreint (2 pompes HPLC et 2 pompes péristaltiques), l'aziridination a été réalisée dans un premier temps et le mélange réactionnel a été gardé dans un ballon sous atmosphère inerte (≈ 30 minutes) avant d'être pompé (pompe péristaltique) grâce au kit organométallique de Vapourtec et engagé dans la réaction de cycloaddition. Un rendement RMN de 43% en lactame **49a** a été obtenu pour la réaction de cycloaddition. Ce rendement est légèrement supérieur au rendement théorique calculé pour la combinaison des deux réactions ($0,75 \times 0,5 = 0,38$; avec 0,75 le rendement RMN pour la synthèse de la *N*-tosylphénylaziridine **47a** et 0,5 le rendement de cycloaddition (3+2) avec génération *in situ* du diphenylcétène **48a**). Dans le brut de la réaction de cycloaddition, 13% de produit de dégradation de l'imine et/ou de l'aziridine (TsNH_2) ont été observés, mais l'oxazolidine **102a** et les produits d'ouverture de l'aziridine **104** et **105** n'ont pas été détectés par RMN. Après purification par chromatographie sur

gel de silice, un rendement de 41% en lactame **49a** est obtenu ainsi qu'une quantité non négligeable d'oxazolidine **102a** (13%).

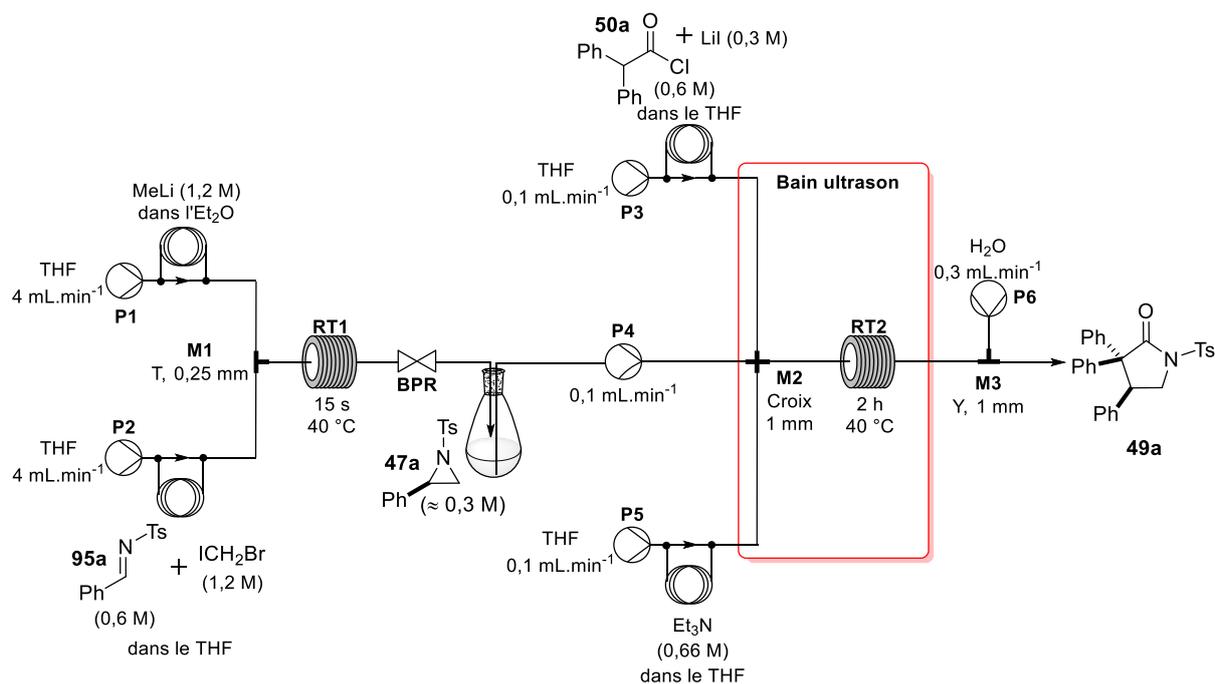


Schéma 103 : Cycloaddition (2+1+2) en flux par génération du cétène *in situ*

Les rendements de la cycloaddition (3+2) entre le diphenylcétène **48a** et l'aziridine **47a** en flux sont très encourageants. La réalisation de la réaction de façon monotope (formation du cétène et de l'aziridine *in situ*) mène à un rendement très proche (41%) de celui de la cycloaddition (3+2) à partir d'aziridine isolé (47%).

III. Conclusion

Les résultats de génération *in situ* du diphenylcétène **48a** sont plutôt encourageants puisque le γ -lactame **49a** est obtenu avec des rendements élevés en « batch » (69%) et très corrects en flux (47% et 41%). Cependant, la formation de sous-produits est non négligeable. La diversification des cétènes en « batch » mène à de très bonnes conversions de l'aziridine, mais les lactames **49c**, **49f** et **49i** sont formés en faible quantité par rapport aux oxazolidines **102** ou aux esters **103**. Une meilleure compréhension des équilibres entre les espèces mises en jeu lors de la génération des cétènes par déshydrochloration pourrait nous aider à déterminer les voies de formation des sous-produits de cycloaddition, notamment de l'ester **103**, et peut-être à optimiser davantage la réaction pour favoriser la formation du lactame.

Pour rendre la génération de cétène *in situ* compatible avec la réaction de cycloaddition, nous pouvons aussi envisager d'étudier de nouvelles voies de formation des cétènes. Parmi les voies de génération des cétènes les plus courantes, la déshalogénéation permet de générer des cétènes mono- ou disubstitués formant des sels de MX₂ (en général M = Zn). La génération de ces sels, des acides de

Lewis, comme sous-produit de réaction pourrait permettre d'activer le cétène et le rendre plus réactif s'ils ne sont pas nuisibles au déroulement de la cycloaddition (3+2). Les cétones monosubstitués peuvent aussi être générés par thermolyse d'alcoxyalcyne, formant un sous-produit volatile (si Alk = Et : formation d'éthylène). Enfin, le réarrangement de Wolff permettrait de synthétiser des cétones disubstitués en ne générant comme sous-produit que du N₂, inerte.

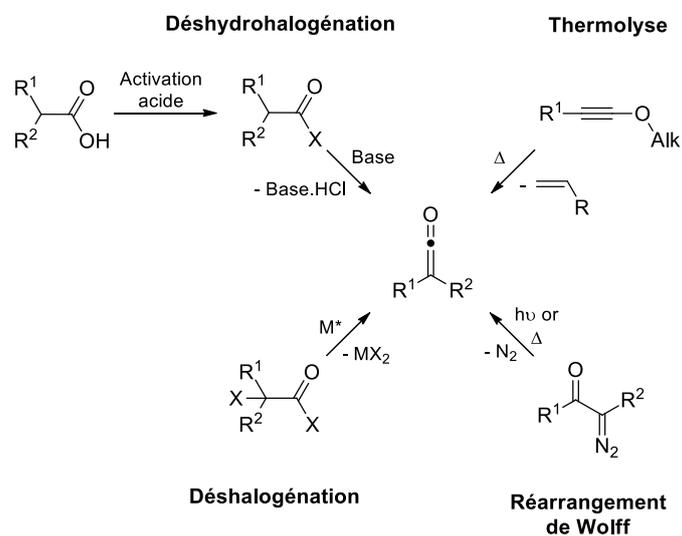


Schéma 104: Voies de synthèses courantes des cétones

Conclusions et perspectives

Conclusions et perspectives

I. Conclusions

Le développement de la chimie en flux au sein de l'équipe devait nous permettre de diversifier les cétènes utilisés pour la réaction de cycloaddition (3+2), entre des cétènes et des aziridines,⁵² à des cétènes non isolables. Afin de parvenir à cet objectif, nous avons procédé par étape. Tout d'abord, la réactivité des cétènes, générés par déshydrohalogénéation et engagés en cycloaddition [2+2], a été étudiée. Ensuite, nous avons étudié en chimie en flux la réaction d'aziridination impliquant des carbénoïdes développée par Concellón et coll.⁵⁴ Finalement, nous nous sommes intéressés au développement de la cycloaddition (3+2) ainsi qu'à sa version monotope en chimie en flux.

I.1 Réactivité des cétènes en chimie en flux

L'étude de la réactivité des cétènes en chimie en flux formés par déshydrochloration et engagés dans une cycloaddition [2+2] (Schéma 105) nous a permis de tracer les profils cinétiques (Figure 62 et Figure 61) de sept cétènes différents (symétriques, dissymétriques, aryl- et alkylcétènes). Nous avons mis en évidence, la différence de réactivité entre deux groupes de cétènes : une cinétique globale « rapide » apparentée à celle du diphénylcétène et plus « lente » ressemblant à celle du diméthylcétène. L'étude approfondie de la réactivité de ces deux cétènes, en variant les solvants et les bases aminées de déshydrochloration, démontre une dépendance de la formation du cétène au couple solvant/base, plus forte pour le diméthylcétène que le diphénylcétène. Selon les substituants portés par le chlorure d'acyle, le cétène semble plus ou moins disponible pour la réaction de cycloaddition. Etant donné l'instabilité des cétènes, la cinétique de formation du cétène et celle de la cycloaddition [2+2] n'ont pas pu être étudiées séparément, ainsi, le mécanisme de la formation de cétène et d'intermédiaires par déshydrochloration reste à explorer.

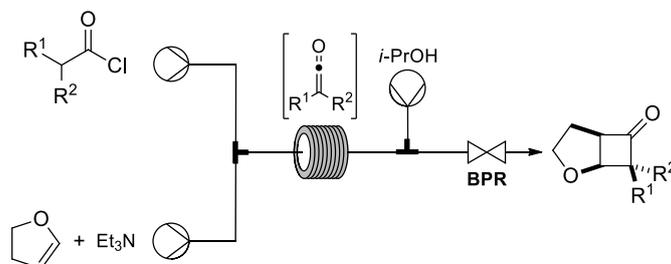


Schéma 105 : Génération de cétènes par déshydrochloration et leur réaction en cycloaddition [2+2] en flux

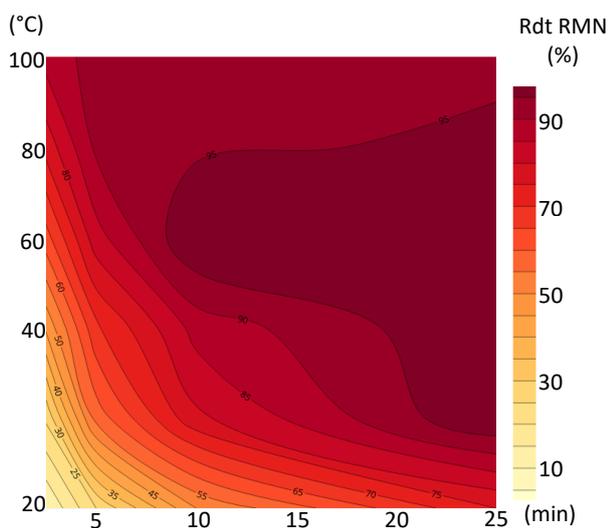


Figure 62 : Réactivité globale du diphenylcétène

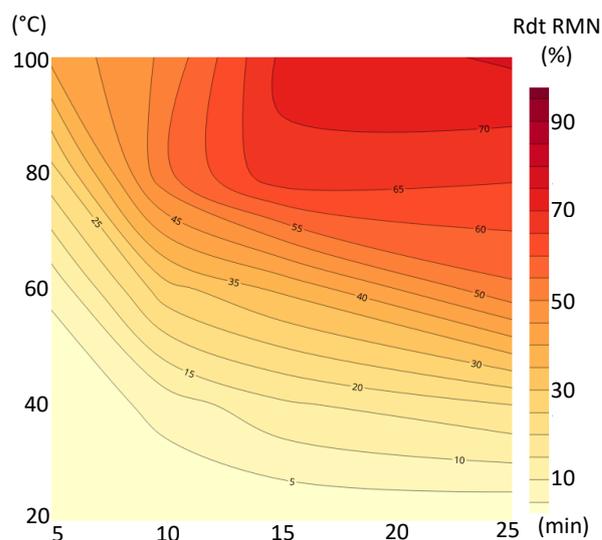
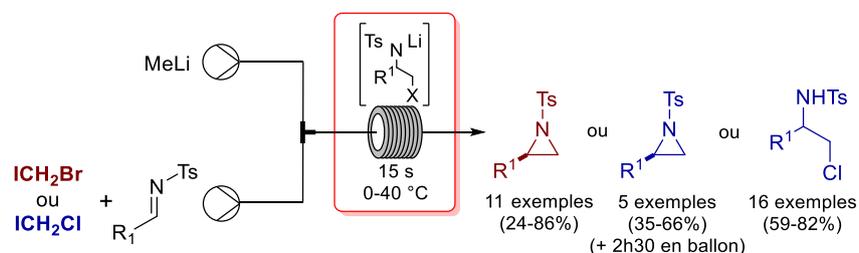


Figure 61 : Réactivité globale du diméthylcétène

I.2 Synthèse d'aziridines en chimie en flux

La synthèse d'aziridines *via* l'addition d'un carbénoïde sur une imine, développée par le groupe de Concellón,⁵⁴ a été optimisée en flux. Le temps de résidence, la stabilité et la réactivité de différents précurseurs de carbénoïdes ainsi que la température ont été étudiés. L'utilisation de CH_2I_2 ou de CH_2Cl_2 s'est avérée plus efficace (excellentes conversions), robuste et compatible avec des conditions « non-cryogéniques » (0 °C à 40 °C) que l'emploi de CH_2I_2 à basse température en « batch ». Trois procédés différents ont été développés pour la synthèse d'aziridines et d'amines β -chlorées à partir de CH_2I_2 ou de CH_2Cl_2 de 0 °C à 40 °C. Ces réactions ont été étendues à de nombreuses aziridines et chloroamines aromatiques et aliphatiques. L'aziridination demandant des conditions cryogéniques fortes et peu reproductibles en « batch » a pu être réalisée à une température de 40 °C de façon reproductible grâce aux capacités de transfert de chaleur et de matière améliorées en chimie en flux. La réaction est robuste avec une productivité de 2,5 $\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ (productivité volumique de 1,25 $\text{kg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) pour la synthèse de la *N*-tosylphénylaziridine (1,3 g, 76% sur 30 minutes).


 Schéma 106 : Synthèse d'aziridines ou d'amines β -chlorées en flux

I.3 Cycloaddition (3+2) de cétènes et d'aziridines

Les résultats de la génération de cétènes *in situ* pour la cycloaddition (3+2) de cétènes avec des aziridines sont plutôt encourageants pour les essais réalisés avec le diphénylcétène. En « batch », un bon rendement de 69% a été obtenu, puis en flux, les rendements ont diminués à 47% (cycloaddition (3+2)) et 41% pour la réaction de cycloaddition (2+1+2) (aziridine non isolée). Cependant, la diversification de la réaction à des cétènes non isolables est compromise à cause non seulement des sels d'ammoniums générés par la formation du cétène par déshydrohalogénéation, mais aussi des équilibres complexes entre les différentes espèces pouvant être formées lors de cette génération de cétènes.

II. Perspectives

II.1 Génération de cétènes en flux

a) Etude de la formation de cétène par déshydrochloration

Lors de notre étude de la réactivité des cétènes, nous avons remarqué que la formation de cétène par déshydrohalogénéation était plus complexe qu'attendu. Une forte différence a été observée, non seulement entre la génération et la réactivité du diphénylcétène et du diméthylcétène pour un même couple solvant/base, mais également lors des différents couples solvant/base utilisés pour la génération du diméthylcétène. Différentes espèces peuvent être formées durant la formation du cétène (Schéma 107) et dépendent des substituants R¹ et R² portés par le chlorure d'acyle/cétène. Ces espèces sont en équilibres dans le milieu réactionnel et rendent le cétène plus ou moins disponible. Le suivi de la formation du cétène pourrait être réalisé par spectroscopie IR, puisqu'il possède une bande caractéristique aux alentours de 2100 cm⁻¹. Pour cela, des expériences avec une sonde IR (silicium) *in situ* pourraient être envisagées afin de pouvoir étudier l'effet de différentes bases et solvants sur la formation de cétènes selon les chlorures d'acyles utilisés.

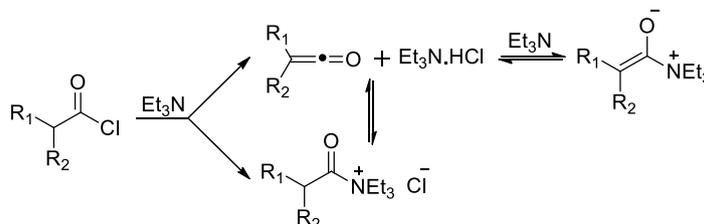


Schéma 107 : Équilibres entre les différentes espèces formées par déshydrochloration de chlorure d'acyle

b) Etude de différentes voies de formation de cétones

De nombreuses voies de formation de cétones sont envisageables en flux. La déshydrohalogénéation permet par exemple de générer des cétones mono- ou disubstituées à partir d'halogénures d'acyles. Diverses techniques de déshydrohalogénéation peuvent être utilisées. Les halogénures d'acyles peuvent réagir avec une amine tertiaire formant le cétène correspondant et des sels d'ammoniums ($R_3N.HX$). La nucléophilie des amines tertiaires pouvant poser un problème de disponibilité de l'espèce cétène en elle-même (Schéma 107), son utilisation en tant que base relai (Schéma 108), en s'inspirant des travaux du groupe de Leckta, pourrait être une alternative à explorer. Effectivement, Leckta et ses collègues ont utilisé des dérivés de quinine en quantité catalytique (base cinétique) associées à une base thermodynamique qui capte le proton et régénère la base cinétique.^{85b,128} Différentes bases thermodynamiques ont été utilisées comme l'« éponge à proton » (1,8-bis(diméthylamino)naphthalène), le K_2CO_3 ou encore le NaH et l'éther 15-couronne-5 (aide à la solubilisation du NaH) pour conduire à la formation de cétones/énolates zwitterioniques (par addition de la quinine sur le chlorure d'acyle) employés dans une cycloaddition de Staudinger asymétrique.

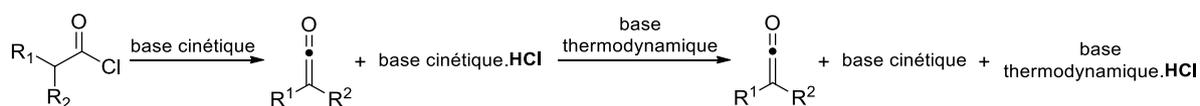


Schéma 108 : Utilisation de base relai pour la génération de cétène

Dans notre cas, l'utilisation de base solide comme NaH associée à une amine supportée pourrait être réalisée en flux à l'aide d'un réacteur colonne rempli (Schéma 109). L'équipe de Leckta a notamment développé l'utilisation de base phosphazène supportée (BEMP), contenue dans une colonne, pour la génération de cétones monosubstituées.^{128a,128b,129} Bien que le BEMP supporté sur résine est une base coûteuse (367 €/5 g), cette méthode pourrait aussi être transposée en flux avec l'utilisation d'un réacteur colonne.

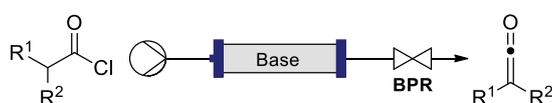


Schéma 109 : Utilisation d'une base supportée pour la génération de cétones en flux

L'utilisation de réactif solide pour la génération de cétones en flux a notamment été étudiée par le groupe de Ley.⁷⁵ Ils ont utilisés du zinc conditionné en colonne pour réaliser la déshalogénéation d'halogénures d'acyles α -bromés, formant des sels de $ZnXBr$. Cette méthode de formation des cétones bien qu'utilisée dans cet exemple seulement pour la génération de cétones monosubstitués est aussi

¹²⁸ (a) S. France, H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, T. R. Wagerle, M. H. Shah, C. L. Dusich, T. Leckta, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4245–4255. (b) S. France, A. Weatherwax, A. E. Taggi, T. Leckta, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592–600.

¹²⁹ A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Dudding, T. Leckta, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853–10859.

adaptée à la formation de cétènes disubstitués.¹³⁰ Cependant, peu de précurseurs acides α -bromés, dont la chloration est facile (en une étape avec $(\text{COCl})_2$), sont commerciaux. Pour plus de diversités de substitution, les halogénures d'acyles α -bromés doivent être synthétisés à l'aide d'espèces toxiques (NBS , Br_2) et sont difficiles à purifier (sensibles à l'eau et aux conditions acides).

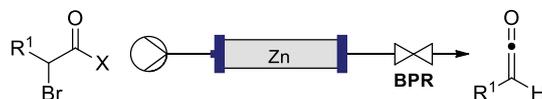


Schéma 110 : Génération de cétènes en flux par déshalogénéation d'halogénures d'acyles α -bromés

L'utilisation de réactifs solides en flux présente tout de même des contraintes car la quantité fixe de réactif contenue dans les colonnes peut nécessiter de régénérer ou changer son contenu après chaque expérience.

Les cétènes monosubstitués ou les acylcétènes peuvent être générés par thermolyse d'alcoyalcynes ou de dérivés de dioxinones, respectivement. Cette méthode permet de ne pas utiliser d'autre réactif que le substrat de départ, et les sous-produits générés sont un alcène terminal à partir d'alcoyalcyne ou de l'acétone dans le cas des dioxinones. Toutefois, dans le cas des dioxinones la formation de cétène est réversible (réaction d'hétéro Diels-Alder avec l'acétone) et les conditions de températures élevées de thermolyse peuvent nuire à la stabilité des cétènes.

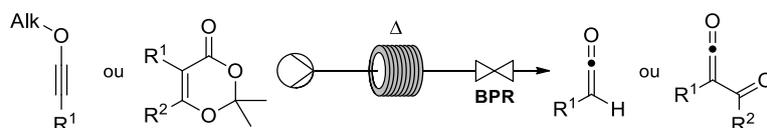


Schéma 111 : Génération de cétènes en flux par thermolyse d'alcoyalcynes ou de dioxinones

Le réarrangement de Wolff, photochimique ou thermique, est une autre alternative pour la génération de cétènes mono- ou disubstitués. Le seul sous-produit généré est un gaz inerte (N_2). Malgré la dangerosité des composés diazo et la toxicité des réactifs utilisés pour leur génération, leur formation suivie de leur réaction directement en flux permettrait de réduire les risques. Kappe et coll. ont, par exemple, démontré la synthèse d' α -diazocétone en flux, à partir de diazald®, à l'aide d'un réacteur à double parois dont une est perméable au gaz.^{18,73}

¹³⁰ in *Ketenes II*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2006, pp. 55–191.

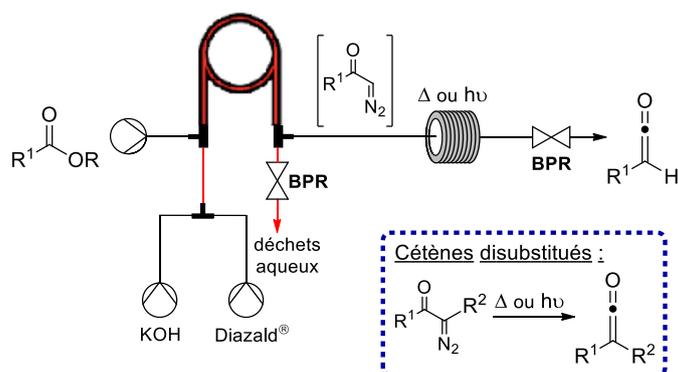


Schéma 112 : Génération de cétènes par réarrangement de Wolff

Parmi les différentes méthodes de formation de cétènes présentées, aucune n'est idéale puisque celles-ci peuvent être limitées à un type de cétène (monosubstitué ou acylcétène par thermolyse), nécessiter l'utilisation de réactifs dangereux et/ou toxiques, ou encore former des sous-produits pouvant gêner la mise en œuvre de ces techniques *in situ* lors des réactions impliquant les cétènes. Néanmoins, la génération des cétènes par réarrangement de Wolff, ne générant qu'un gaz inerte et le cétène désiré, semblerait pouvoir être couplée avec une plus grande variété de réaction mettant en jeu les cétènes que d'autres techniques.

II.2 Cycloaddition (3+2) en flux

Le test de différentes conditions de génération du cétène *in situ* lors de la cycloaddition (3+2) nous permettrait de déterminer lesquelles sont le plus favorables à l'obtention d'une cycloaddition régiosélective (formation du lactame). Ainsi, nous pourrions observer l'influence des sels d'ammoniums (formés par déshydrohalogénéation) sur la cycloaddition entre un cétène et une aziridine et éventuellement diversifier les cétènes utilisés lors de cette réaction.

II.3 Synthèse d'oxazolidines en flux

Les dérivés d'oxazolidines sont présents dans de nombreux composés biologiquement actifs de synthèse ou naturels et peuvent servir d'intermédiaires pour la synthèse de composés plus complexes.¹²⁷ La synthèse de l'oxazolidine **117a** à partir de l'intermédiaire chloré **111-Cl** issu de l'addition de carbénoïde sur une imine a été réalisée durant les travaux de thèse du Dr Viceriat.¹³¹ Etant donné que l'addition de [LiCH₂Cl] sur différentes imines a été réalisée en flux, pour la synthèse de chloroamines, ce procédé pourrait facilement être étendu à la synthèse de dérivés d'oxazolidines variées à partir de cétènes isolés ou générés *in situ*, en explorant de nouveau une voie de formation des cétènes compatible avec cette réaction.

¹³¹ A. Viceriat, Cycloaddition [3+2] de cétènes avec des aziridines, Université Grenoble Alpes, 2015.

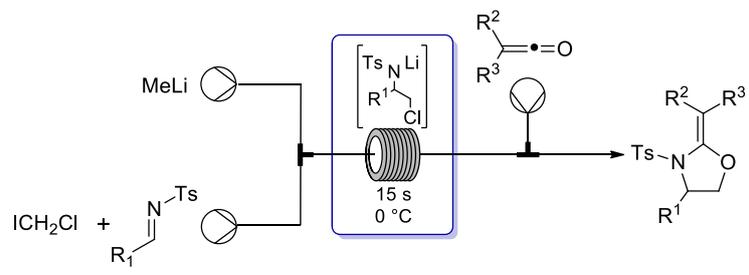


Schéma 113 : Synthèse d'oxazolidines à partir d'imines et de cétènes en flux

Partie expérimentale

I.	General remarks	145
II.	Procedures and characterisations	146
II.1	Syntheses of acyl chlorides and ketenes	146
	a) Syntheses of acyl chlorides	146
	b) Syntheses of ketenes	149
II.2	[2+2] cycloaddition	150
II.3	Syntheses of aziridines and β-chloroamines	161
	a) Batch synthesis of imines	161
	b) Syntheses of aziridines	170
	c) Syntheses of β -chloroamines	181
II.4	(3+2) cycloaddition	190

Partie expérimentale

I. General remarks

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

Solvents and reagents: Anhydrous dichloromethane, toluene and acetonitrile were obtained with a MBRAUN dry solvent device by filtration through activated aluminium oxide. Tetrahydrofuran and diethyl ether were distilled over sodium/benzophenone. Diglyme was distilled over sodium. Triethylamine, tributylamine and pyridine were distilled on calcium hydride and stored over potassium hydroxide. Titanium tetrachloride was freshly distilled before use on calcium hydride. Dichloroacetyl chloride, isobutyryl chloride, 2-chloropropionyl chloride and valeryl chloride were distilled on calcium chloride. Commercial MeLi solution (1.6 M in Et₂O) was titrated before use by Watson and Eastham method using 2,2'-bipyridine as coloured indicator.^{132,133} Other commercial solvents or reagents were used without further purification.

Flow equipment: The flow system equipment includes a Vapourtec R2C Plus and R2S Plus pumping module, constituted respectively of two HPLC pumps and two peristaltic pumps and a R4 reactor heater/cooler module. Flow reactions were carried out in PFA coiled reactor of 1 mm i.d. (variable volume) using an adjustable BPR to prevent the boiling of solvent. Mixers used are Y-mixers of 1 mm i.d. (PTFE), quad-mixers of 1 mm i.d. (PTFE) or T-mixers of 250 µm i.d. (inox). The flow set up is controlled by the Vapourtec software. All bottles of solvent and stock solution were kept under a 40 mbar pressure of argon.

Software: Contour plots were made using the online software (*Plotly | Make charts and dashboards online, s. d.-b*).

Chromatography: Flash chromatography were performed with VWR Chemicals Silica Gel 60 (40-63 µm).

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

Nomenclature: Molecules were named according to IUPAC nomenclature generated with ChemDraw 12.0.2.

¹³² S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organometal. Chem.* **1967**, *9*, 165–168.

¹³³ R. E. Ireland, R. S. Meissner, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4566–4568.

Product characterisation: ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 298 K on either a Brüker AV 400 or 500 MHz apparatus. Chemical shifts for ^1H and ^{13}C spectra are reported in ppm and were referenced to the residual solvent peak. Coupling constants J are given in Hertz (Hz). The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, hept = heptuplet, m = multiplet, br = broad, ps = pseudo. When ambiguous, proton and carbon assignments were established through COSY, HSQC and/or NOESY experiments. Infrared spectra (IR) were recorded on a Nicolet Impact-400 Fourier transform infrared spectrometer using ATR (Attenuated Total Reflexion) mode. Mass spectra were recorded by using ESI techniques on an UHPLC/MS apparatus Agilent 1290 Infinity/6120 Quadrupole device or by using ESI or APCI techniques on an UHPLC/MS apparatus Brüker amaZon speed device by the "Institut de Chimie Moléculaire de Grenoble" PSM platform. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Brüker Q-Tof maXis mass spectrometer by the "Fédération de Recherche ICOA/CBM" (FR2708) platform.

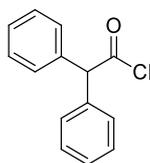
II. Procedures and characterisations

II.1 Syntheses of acyl chlorides and ketenes

a) Syntheses of acyl chlorides

General procedure A for the synthesis of acyl chlorides^{85b}

Oxalyl chloride (1.5 eq) was slowly added to a solution of the requisite acid (1 eq) in DCM (0.5 M) at 0 °C. Then, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and gas evolved. It was stirred to room temperature until no more gas evolved and solvent was evaporated under reduced pressure to afford the acyl chloride. The crude was used without further purification.



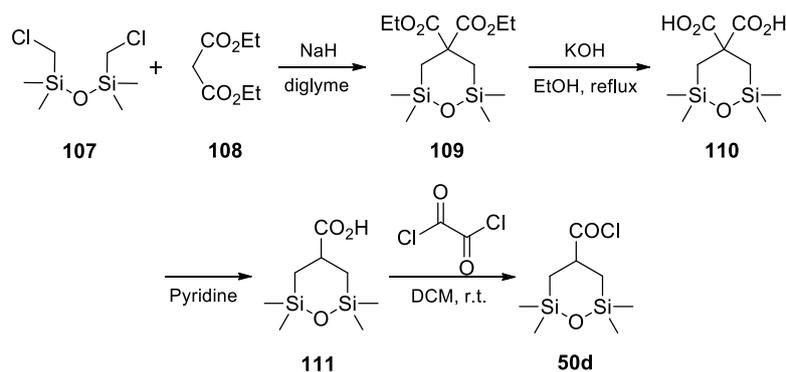
50a

2,2-Diphenylacetyl chloride (50a)

Procedure A: 2,2-diphenylacetic acid (2.52 g, 11.9 mmol), afforded 2.74 g (quantitative yield) of acyl chloride **50a** as a pale yellow solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.34-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 7.26-7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.40 (s, 1H, CH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 173.6 (COCl), 136.4 (C_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 68.8 (CH).

Procedure for the synthesis of 2,2,6,6-Tetramethyl-1,2,6-oxadisilane-4-carbonyl chloride 50d¹³⁴

Diethyl 2,2,6,6-tetramethyl-1,2,6-oxadisilane-4,4-dicarboxylate (109)¹³⁴

To a suspension of NaH (60% wt in oil, 4.19 g, 105 mmol, 2 eq) in diglyme (45 mL) at 0 °C was slowly added diethyl malonate **108** (17 mL, 111 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min. After warming to 40 °C, 1,3-bis(chloromethyl)-1,1,3,3-tetramethyldisiloxane **107** (12 mL, 55 mmol, 1 eq) was added. Then the mixture was heated to 150 °C for 18 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a celite pad and washed with EtOAc. EtOAc was removed under reduced pressure and diglyme was distilled under reduced pressure (bp = 60 °C, 20 mbar). The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 98:2) to afford 11.90 g (69%) of diester **109** as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, 2CH₂CH₃), 1.25 (t, *J* = 7.1, 6H, 2CH₂CH₃), 1.20 (s, 4H, 2CH₂), 0.17 (s, 12H, 4SiCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.8 (CO₂Et), 61.4 (CH₂CH₃), 53.5 (C_{IV}), 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₂CH₃), 2.1 (SiCH₃).

2,2,6,6-Tetramethyl-1,2,6-oxadisilane-4,4-dicarboxylic acid (110)¹³⁴

To a solution of diester **109** (6.28 g, 19.7 mmol, 1 eq) in EtOH (25 mL) was added KOH (4.57 g, 81.4 mmol, 4 eq). Reaction mixture was heated to reflux for 2 hours. After cooling to -15 °C with a salt/ice bath, the mixture was acidified with concentrated HCl until pH = 1. Aqueous phase was saturated with NaCl and extracted with Et₂O. Combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 5.10 g (98%) of diacid **110** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) 1.18 (s, 4H, 2CH₂), 0.16 (s, 12H, 4CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ (ppm) 177.2 (CO₂H), 54.3 (C_{IV}), 23.7 (CH₂), 2.1 (CH₃).

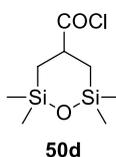
¹³⁴ J. Grisel, Des cyclobutanones chirales vers la (-)-Salinosporamide A, Université Grenoble Alpes, 2012.

2,2,6,6-Tetramethyl-1,2,6-oxadisilinan-4-carboxylic acid (**111**)¹³⁴

The solution of diacid **110** (5.10 g, 19.4 mmol, 1 eq) in pyridine (55 mL) was heated to reflux for 1 hour. Then, it was allowed to warm to room temperature and cooled to -15 °C with a salt/ice bath. The reaction mixture was acidified with concentrated HCl until pH = 1. Aqueous phase was saturated with solid NaCl and extracted with Et₂O. Combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 4.10 g (97%) of acid **111** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.28 (br s, 1H, OH), 2.72 (tt, *J* = 13.1, 2.6 Hz, 1H, CH), 1.06-0.91 (m, 2H, 2CHH), 0.91-0.75 (m, 2H, 2CHH), 0.17 (s, 12H, 4CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 184.5 (CO₂H), 36.0 (CH), 20.1 (CH₂), 1.3 (CH₃), 0.3 (CH₃).

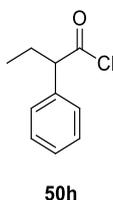


2,2,6,6-Tetramethyl-1,2,6-oxadisilinan-4-carbonyl chloride (**50d**)¹³⁴

To a solution of acid **111** (1.77 g, 8.09 mmol, 1 eq) in DCM (16 mL) at 0 °C was slowly added oxalyl chloride (2.2 mL, 26 mmol, 3 eq). Then the reaction mixture was left to warm to room temperature and gas evolved. It was stirred to room temperature until no more gas evolved. Solvent was evaporated under reduced pressure to afford 2.0 g of pale yellow oil as a mixture of acyl chloride **50d** (93%) and the corresponding anhydride (7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.03 (tt, *J* = 13.4, 2.5 Hz, 1H, CH), 1.19-1.07 (m, 2H, 2CHH), 0.98-0.78 (m, 2H, 2CHH), 0.20 (s, 6H, 2CH₃), 0.19 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 178.9 (COCl), 48.6 (CH), 20.4 (CH₂), 1.2 (CH₃), 0.2 (CH₃).

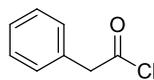


2-Phenylbutanoyl chloride (**50h**)

Procedure **A**: 2-phenylbutanoic acid (1.54 g, 9.35 mmol), afforded 1.67 g (98%) of acyl chloride **50h** as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.41-7.32 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 3.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH), 2.22 (ps hept, *J* = 7.35 Hz, 1H, CHH), 1.87 (ps hept, *J* = 7.35 Hz, 1H, CHH), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 175.1 (COCl), 136.0 (C_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 65.3 (CH), 26.8 (CH_2), 11.9 (CH_3).



50i

2-Phenylacetyl chloride (50i)

Procedure **A**: 2-phenylacetic acid (3.12 g, 22.9 mmol), afforded 3.49 g (99%) of acyl chloride **50i** as a yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.40-7.33 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 4.15 (s, 2H, CH_2).

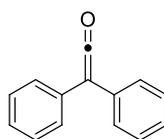
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 172.1 (COCl), 131.4 (C_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 53.2 (CH_2).

I. Syntheses of ketenes

Ketenes were prepared according to literature procedures¹³⁵ and all analytical data are in accordance with the published values.

General procedure B for the synthesis of ketenes

Et_3N (1.2 eq) was slowly added to a solution of the requisite acyl chloride (1 eq) in Et_2O (0.7 M) at 0 °C and $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ salt precipitated. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. Then it was allowed to warm to room temperature and filtered through a frit glass under argon and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude was distilled under reduced pressure (10^{-2} mbar) at 80 °C to afford ketene. Product was kept under argon and stored at -20 °C for a few days.



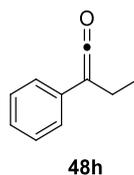
48a

2,2-diphenylethanone (48a)¹³⁵

Procedure **B**: 2,2-diphenylacetyl chloride **50a** (5.53 g, 23.95 mmol), afforded 2.68 g (58%) of ketene **48a** as a yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.41-7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 7.28-7.21 (m, 5H, H_{Ar}).

¹³⁵ J. M. Goll, E. Fillion, *Organometallics* **2008**, *27*, 3622–3625.



2-phenylbut-1-en-1-one (48h)¹³⁶

Procedure **B**: 2-phenylbutanoyl chloride **50h** (2.25 g, 12.3 mmol), afforded 1.20 g (67%) of ketene **48h** as a yellow oil.

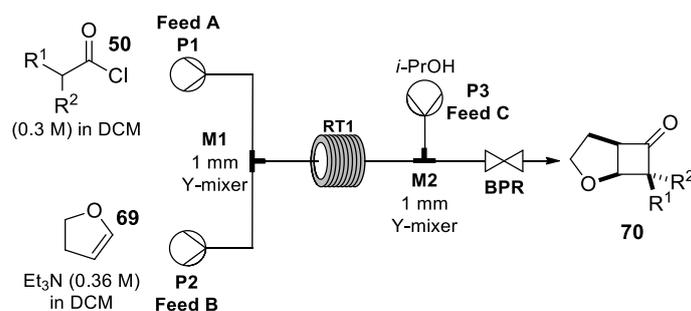
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.35-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.11-7.05 (m, 3H, H_{Ar}), 2.46 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 1.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

II.2 [2+2] cycloaddition

General procedure C for the [2+2] cycloaddition of ketenes with olefins in batch

Triethylamine (3.6 eq) was added to a solution of 2,3-dihydrofuran (1 eq) and acyl chloride (3 eq) in DCM. Reaction was heated overnight (20-80 °C). The solution was quenched with water. Reaction mixture was washed with HCl (1 N) and aqueous phase was extracted with Et₂O. Combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel afforded the pure cyclobutanone.

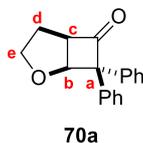
General procedure D for the [2+2] cycloaddition of ketenes with olefins in flow



Feed A, a solution of acyl chloride (0.3 M) in DCM, and feed B, a solution of 2,3-dihydrofuran, triethylamine (0.36 M) and anthracene (internal standard) in DCM, were pumped into a Y-mixer (**M1**, 1 mm i.d.) by two HPLC pumps at the same flow rate (0.2-2 mL.min⁻¹). The combined mixture went through the temperature-controlled coil reactor **RT1** (5 or 10 mL). Outflow of **RT1** was mixed in a Y-mixer (**M2**, 1 mm i.d.) with *i*-PrOH, feed C, pumped by a peristaltic pump (0.2-2 mL.min⁻¹). After a steady state was reached the resulting stream was collected in a flask. The reaction mixture was washed with HCl (1N). Aqueous phase was extracted with Et₂O. Combined organic layers were washed

¹³⁶ V. V. Krongauz, H. Y. Kim, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13808–13815.

with saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Yield was calculated by ¹H NMR thanks to anthracene as internal standard.



(1S,5R)-7,7-diphenyl-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-6-one (70a)

Procedure **C**: acyl chloride **50a** (1.50 mmol) in DCM (0.2 M) was heated at 35 °C. Flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 95:5) afforded 132 mg (99%) of cyclobutanone **70a** as a white solid.

Procedure **D**: $V_{RT1} = 10$ mL; 2,3-dihydrofuran concentration = 0.1 M; for reactions at 0 °C, 50 cm of tube were pre-cooled before mixers **M1** and **M2**, for each feed. Steady state was collected and concentrated under reduced pressure.

Flow rate – each pump (mL.min ⁻¹)	Residence time (min)	Temperature (°C)	NMR Yield (%)
2	2.5	0	10
		20	26
		40	46
		60	63
		80	77
		100	87
1	5	0	25
		20	57
		40	69
		60	83
		80	91
		100	92
0.5	10	0	50
		20	79
		40	87
		60	100
		80	94
		100	93
0.2	25	0	75
		20	100
		40	100
		60	95
		80	96
		100	94

Procedure D: Solvent = THF; base = *n*-Bu₃N; V_{RT1} = 5 mL; volume of solution injected: feed A = 5.00 mL, feed B = 5.05 mL and feed C = 4.62 mL; transitional and steady state were collected; 2,3-dihydrofuran concentration = 0.1 M; feed C = water.

Flow rate – each pump (mL.min ⁻¹)	Residence time (min)	Temperature (°C)	NMR Yield (%)
0.5	5	20	12
		40	27
		60	47
		80	60
		100	65
		120	83
		140	62
0.25	10	20	27
		40	53
		60	69
		80	71
		100	79
		120	82
		140	68
0.167	15	20	38
		40	66
		60	77
		80	77
		100	78
		120	76
		140	61

m.p. 120-121 °C [litt. 124-126 °C].¹³⁷

IR ν_{\max} (neat): 3081, 3026, 2980, 2958, 2925, 2868, 1769, 1582, 1490, 1448, 1087, 1074, 1052, 750, 706 cm⁻¹.

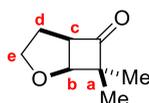
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.24 (m, 4H, H_{Ar}), 7.24-7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 5.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH_b), 4.07-3.88 (m, 2H, CH_c and CH_e), 3.44-3.30 (m, 1H, CH_e), 2.30-2.20 (m, 1H, CH_d), 2.07-1.91 (m, 1H, CH_d).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 212.1 (CO), 140.4 (C_{IV}), 138.2 (C_{IV}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 80.0 (CH_b), 69.2 (CH_{2e}), 62.1 (CH_c), 29.0 (CH_{2d}).

MS (ESI) *m/z* 265.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₇O₂: 265.1223 [M+H]⁺. Found: 265.1223.

¹³⁷ R. D. Kimbrough, R. W. Askins, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3683–3685.



70c

(1S,5R)-7,7-dimethyl-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-6-one (70c)

Procedure **C**: isobutyryl chloride (**50c**) (0.16 mL, 1.5 mmol) in THF (0.15) was heated to 80 °C in a sealed tube. Cyclobutanone **70c** was too volatile, the yield (78%) was determined by ¹H NMR thanks to anthracene (89.3 mg, 0.501 mmol, 1 eq) as internal standard. Only a small fraction was isolated by distillation for the characterisation.

Procedure **D**: 2,3-dihydrofuran concentration = 0.1 M. Steady state was collected and ¹H NMR was done on this solution without further treatment.

V _{RT1} (mL)	Flow rate – each pump (mL.min ⁻¹)	Residence time (min)	Temperature (°C)	NMR Yield (%)
5	0.5	5	20	0
			40	0
			60	3
			80	23
			100	35
	0.25	10	20	0
			40	4
			60	19
			80	39
			100	48
10	0.333	15	20	0
			40	11
			60	32
			80	36
			100	49
	0.2	25	20	0
			40	20
			60	48
			80	65
			100	60

Procedure D: $V_{RT1} = 10$ mL; 2,3-dihydrofuran concentration = 0.03 M. Steady state was collected and ^1H NMR was done on this solution without further treatment.

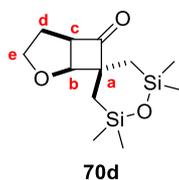
Flow rate – each pump (mL.min ⁻¹)	Residence time (min)	Temperature (°C)	NMR Yield (%)
1	5	20	0
		40	0
		60	6
		80	23
		100	41
0.5	10	20	0
		40	7
		60	28
		80	54
		100	51
0.333	15	20	0
		40	14
		60	36
		80	69
		100	71
0.2	25	20	0
		40	20
		60	54
		80	66
		100	76

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.39 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_b), 4.15-4.04 (m, 1H, CH_e), 4.00-3.87 (m, 1H, CH_c), 3.86-3.72 (m, 1H, CH_e), 2.26-2.11 (m, 1H, CH_d), 1.98-1.82 (m, 1H, CH_d), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.04 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 218.2 (CO), 80.2 (C_bH), 70.2 (C_eH_2), 61.6 (C_{IVa}), 61.3 (C_cH), 28.4 (C_dH_2), 19.0 (CH_3), 14.8 (CH_3).

MS (APCI) m/z 141.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$: 141.0910 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Found: 141.0907.



(1S,5R)-2',2',6',6'-tetramethyl-2-oxaspiro[bicyclo[3.2.0]heptane-7,4'-[1,2,6]oxadisilinan]-6-one (70d)

Procedure C: A solution of acyl chloride **50d** (100 mg, 0.422 mmol, 1 eq), 2,3-dihydrofuran (3 eq), Et_3N (1.3 eq) in DCM (0.2 M) was heated to reflux overnight. Flash chromatography on silica gel (pentane/ Et_2O , 95:5) afforded 109 mg (95%) of pure cyclobutanone **70d** as a white solid.

Procedure D: $V_{RT1} = 10$ mL; 2,3-dihydrofuran concentration = 0.1 M.

Flow rate – each pump (mL.min ⁻¹)	Residence time (min)	Temperature (°C)	NMR Yield (%)
1	5	20	2
		40	5
		60	18
		80	39
		100	72
0.5	10	20	4
		40	17
		60	44
		80	73
		100	84
0.2	25	20	22
		40	58
		60	68
		80	99
		100	98

m.p. 62-64 °C

IR ν_{max} (neat): 2959, 2911, 2871, 2352, 2316, 1761, 1248, 1072, 999, 847, 790 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH_b), 4.15-4.04 (m, 1H, CH_e), 4.04-3.94 (m, 1H, CH_c), 3.84-3.73 (m, 1H, CH_e), 2.23-2.11 (m, 1H, CH_d), 1.98-1.83 (m, 1H, CH_d), 0.98-0.69 (m, 4H, 2CH₂), 0.23 (s, 3H, CH₃), 0.22 (s, 3H, CH₃), 0.20 (s, 3H, CH₃), 0.14 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 217.9 (CO), 81.0 (C_bH), 70.3 (C_eH₂), 64.5 (C_{IVa}), 60.7 (C_cH), 28.4 (C_dH₂), 22.6 (CH₂), 15.4 (CH₂), 2.9 (CH₃), 2.2 (CH₃), 2.0 (CH₃), 1.9 (CH₃).

MS (ESI) m/z 271.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₂₃O₃Si₂: 271.1180 [M+H]⁺. Found: 271.1182.



(1S,5R)-7,7-dichloro-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-6-one (70e)

Procedure C: dichloroacetyl chloride (**50e**) (0.43 mL, 4.6 mmol) in DCM (0.15 M) was heated at 20 °C for 1 h and 30 min. Flash chromatography on silica gel (SiO₂/2.5% Et₃N, pentane/EtOAc, 95:5) afforded 219 mg (83%) of cyclobutanone **70e** as a brown oil.

Procedure D: $V_{RT1} = 10$ mL; 2,3-dihydrofuran concentration = 0.1 M; for reactions at 0 °C, 50 cm of tube were pre-cooled before mixers **M1** and **M2**, for each feed. Steady state was collected and ¹H NMR was done on this solution without further treatment.

Flow rate – each pump (mL.min ⁻¹)	Residence time (min)	Temperature (°C)	NMR Yield (%)
2	2.5	0	49
		20	68
		40	79
		60	77
		80	77
		100	72
1	5	0	46
		20	71
		40	79
		60	80
		80	60
		100	67
0.5	10	0	56
		20	68
		40	70
		60	77
		80	76
		100	79

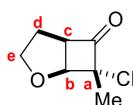
IR ν_{\max} (neat): 2987, 2959, 2877, 1803, 1147, 1096, 920, 808.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H, CH_b), 4.33-4.18 (m, 2H, CH_c and CH_e), 3.91 (ddd, J = 11.6, 9.3, 5.7 Hz, 1H, CH_e), 2.37 (ps dd, J = 13.0, 5.7 Hz, 1H, CH_d), 2.16-1.97 (m, 1H, CH_d).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 197.2 (CO), 87.7 (C_{IVa}), 83.0 (C_bH), 70.3 (C_eH₂), 62.1 (C_cH), 29.5 (C_dH₂).

MS (ESI) m/z 178.9 [M-H]⁻.

HRMS (ESI) calcd for C₆H₇Cl₂O₂: 180.9818 [M+H]⁺. Found: 180.9817.



cis-70f

(1*S*,5*R*,7*R*)-7-chloro-7-methyl-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-6-one (*cis*-70f)

Procedure C: 2-chloropropionyl chloride (**50f**) (0.44 mL, 4.5 mmol) in DCM (0.15 M) was heated at 20 °C for 1 h and 30 min. Flash chromatography on silica gel (SiO₂/2.5% Et₃N, pentane/EtOAc, 95:5 to 90:10) afforded 178 mg of the unpure major diastereoisomer (1*S*,5*R*,7*R*) *cis*-70f as a pale yellow oil and 134 mg of the unpure minor diastereoisomer (1*S*,5*R*,7*S*) *trans*-70f as a yellow oil.

Procedure D: V_{RT1} = 10 mL; 2,3-dihydrofuran concentration = 0.1 M; for reactions at 0 °C, 50 cm of tube were pre-cooled before mixers **M1** and **M2**, for each feed. After work up, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure (200 mbar, 40 °C).

Flow rate – each pump (mL.min ⁻¹)	Residence time (min)	Temperature (°C)	NMR Yield (%)	dr
2	2.5	0	75	55 : 45
		20	81	56 : 44
		40	74	59 : 41
		60	78	59 : 41
		80	79	57 : 43
		100	79	58 : 42
1	5	0	78	55 : 45
		20	83	57 : 43
		40	85	56 : 44
		60	80	60 : 40
		80	83	59 : 41
		100	86	59 : 41

IR ν_{\max} (neat): 2981, 2929, 2868, 1788, 1439, 1241, 1063, 1020, 935.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.68 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH_b), 4.28 (ddd, $J = 9.3, 5.9, 1.7$ Hz, 1H, CH_c), 4.14 (ddd, $J = 9.1, 8.0, 2.8$ Hz, 1H, CH_e), 3.84 (ddd, $J = 9.8, 9.1, 6.3$ Hz, 1H, CH_e), 2.33-2.20 (m, 1H, CH_d), 2.08-1.91 (m, 1H, CH_d), 1.54 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 205.9 (CO), 81.6 (C_bH), 76.9 (C_{IVa}), 70.8 (C_eH₂), 63.1 (C_cH), 28.5 (C_dH₂), 16.5 (CH₃).

MS (APCI) m/z 161.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₇H₁₀ClO₂: 161.0364 [M+H]⁺. Found: 161.0361.

Other diastereoisomer: **(1*S*,5*R*,7*S*)-7-chloro-7-methyl-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-6-one (trans-70f)**

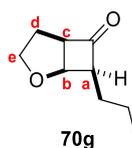
IR ν_{\max} (neat): 2968, 2865, 1782, 1439, 1245, 1078, 1038, 948, 650.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.58 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_b), 4.20 (ddd, $J = 9.3, 7.9, 1.4$ Hz, 1H, CH_e), 4.04-3.83 (m, 2H, CH_c and CH_e), 2.30 (ps dd, $J = 12.7, 5.5$ Hz, 1H, CH_d), 2.08-1.92 (m, 1H, CH_d), 1.69 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 207.9 (CO), 79.8 (C_bH), 75.4 (C_{IVa}), 69.8 (C_eH₂), 61.1 (C_cH), 29.9 (C_dH₂), 23.0 (CH₃).

MS (APCI) m/z 161.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₇H₁₀ClO₂: 161.0364 [M+H]⁺. Found: 161.0362.



(1*R*,5*R*,7*S*)-7-propyl-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-6-one (70g)

Procedure **D**: $V_{RT1} = 10$ mL; 2,3-dihydrofuran concentration = 0.1 M.

Flow rate – each pump (mL.min ⁻¹)	Residence time (min)	Temperature (°C)	NMR Yield (%)
0.2	25	20	9
		40	21
		60	44
		80	58
		100	62

Procedure D: $V_{RT1} = 10$ mL; 2,3-dihydrofuran concentration = 0.03 M.

Flow rate – each pump (mL.min ⁻¹)	Residence time (min)	Temperature (°C)	NMR Yield (%)
1	5	20	3
		40	12
		60	24
		80	38
		100	48
0.5	10	20	9
		40	20
		60	32
		80	52
		100	64
0.2	25	20	13
		40	47
		60	83
		80	100
		100	100

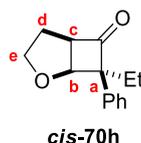
Only a small fraction was isolated by flash chromatography on silica gel for the characterisation.

IR ν_{max} (neat): 3053, 2958, 2930, 2866, 1774, 1264, 736, 701.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH_b), 4.09 (ddd, $J = 9.1, 7.8, 2.6$ Hz, 1H, CH_e), 3.85-3.70 (m, 2H, CH_c and CH_e), 3.24-3.10 (m, 1H, CH_a), 2.26-2.11 (m, 1H, CH_d), 2.00-1.81 (m, 1H, CH_d), 1.60-1.48 (m, 2H, CH₂CH₂), 1.48-1.36 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 215.2 (CO), 73.6 (C_bH), 70.1 (C_eH₂), 63.4 (C_aH), 63.2 (C_cH), 28.8 (C_dH₂), 25.0 (CH₂), 21.0 (CH₂), 14.1 (CH₃).

HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₅O₂: 155.1067 [M+H]⁺. Found: 155.1068.



(1*S*,5*R*,7*S*)-7-ethyl-7-phenyl-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-6-one (*cis*-70h)

Procedure C: acyl chloride **50h** (284 mg, 1.56 mmol) in THF (0.1 M) heated to 20 °C, purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 95:5) afforded 68 mg (60%) of (1*S*,5*R*,7*S*)-cyclobutanone

cis-70h as a yellow oil and 43 mg (38%) of (1*S*,5*R*,7*R*)-cyclobutanone **trans-70h** as a yellow oil (crude ratio 72 : 28).

Procedure **D**: V_{RT1} = 10 mL; 2,3-dihydrofuran concentration = 0.1 M.

Flow rate – each pump (mL.min ⁻¹)	Residence time (min)	Temperature (°C)	NMR Yield (%)	dr
0.2	25	40	16	63 : 37
		60	35	60 : 40
		80	57	50 : 50
		100	76	46 : 54

Procedure **D**: V_{RT1} = 10 mL; 2,3-dihydrofuran concentration = 0.03 M.

Flow rate – each pump (mL.min ⁻¹)	Residence time (min)	Temperature (°C)	NMR Yield (%)	dr
1	5	20	0	
		40	0	
		60	0	
		80	12	58 : 42
		100	24	50 : 50
0.5	10	20	0	
		40	7	100 : 0
		60	10	100 : 0
		80	34	47 : 53
		100	48	50 : 50
0.333	15	20	0	
		40	8	100 : 0
		60	21	50 : 50
		80	39	46 : 54
		100	48	50 : 50
0.2	25	20	0	
		40	31	48 : 52
		60	42	50 : 50
		80	65	51 : 49
		100	99	47 : 53

IR ν_{max} (neat): 2968, 2929, 2865, 2362, 1767, 1494, 1442, 1230, 1087, 1060, 747, 702.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.44-7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 4.81 (d, J = 5.7 Hz, 1H, CH_b), 3.96-3.89 (m, 1H, CH_c), 3.86 (ddd, J = 9.4, 7.8, 1.7 Hz, 1H, CH_e), 3.18 (ddd, J = 11.3, 9.2, 5.6 Hz, 1H, CH_e), 2.19-2.08 (m, 1H, CH_d), 1.98-1.91 (m, 1H, CH_d), 1.87 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 214.7 (CO), 136.3 (C_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 79.3 (C_bH), 73.2 (C_{IVa}), 68.6 (C_eH₂), 60.7 (C_cH), 32.1 (CH₂), 29.0 (C_dH₂), 8.9 (CH₃).

MS (ESI) m/z 217.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₇O₂: 217.1223 [M+H]⁺. Found: 217.1224.

Other diastereoisomer: **(1*S*,5*R*,7*R*)-7-ethyl-7-phenyl-2-oxabicyclo[3.2.0]heptan-6-one (trans-70h)**

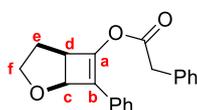
IR ν_{\max} (neat): 2965, 2935, 2871, 2859, 1770, 1445, 1062, 750, 702.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.35-7.25 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.25-7.18 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.97 (d, J = 6.3 Hz, 1H, CH_b), 4.11 (ddd, J = 9.0, 8.0, 3.1 Hz, 1H, CH_e), 3.93 (ps td, J = 9.2, 6.3 Hz, 1H, CH_e), 3.77 (ddd, J = 9.2, 6.3, 1.8 Hz, 1H, CH_c), 2.27-2.15 (m, 1H, CH_d), 1.95-1.82 (m, 1H, CH_d), 1.82-1.67 (m, 2H, CH₂), 0.70 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 215.1 (CO), 138.1 (C_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 79.7 (C_bH), 75.0 (C_{IVa}), 71.1 (C_eH₂), 61.6 (C_cH), 28.1 (C_dH₂), 25.3 (CH₂), 8.9 (CH₃).

MS (ESI) m/z 217.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₇O₂: 217.1223 [M+H]⁺. Found: 217.1225.



72

(1*S*,5*R*)-7-phenyl-2-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-en-6-yl 2-phenylacetate (72)

Procedure **C**: phenylacetyl chloride (**50i**) (0.53 mL, 4.0 mmol) in DCM (0.2 M) was heated at 25 °C. Flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 97:3 to 95:5) afforded 57 mg (23%) of compound **72** as a white solid.

Procedure **D**: V_{RT1} = 10 mL; 2,3-dihydrofuran concentration = 0.03 M.

Flow rate – each pump (mL.min ⁻¹)	Residence time (min)	Temperature (°C)	NMR Yield (%)
0.5	10	20	4
		40	14
		60	15
		80	20
		100	13
0.333	15	20	9
		40	12
		60	17
		80	19
		100	15
0.2	25	20	11
		40	15
		60	21
		80	29
		100	21

m.p. 117-119 °C.

IR ν_{\max} (neat): 3030, 2961, 2875, 1760, 1675, 1494, 1338, 1292, 1123, 1093, 1065, 1017, 695 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.43-7.33 (m, 7H, H_{Ar}), 7.33-7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 5.13 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, CH_c), 4.09 (dd, *J* = 9.1, 7.6 Hz, 1H, CH_f), 3.97-3.86 (m, 2H, CH_d and CH_f), 3.83 (s, 2H, CH₂), 2.00 (dd, *J* = 13.0, 5.1 Hz, 1H, CH_e), 1.74-1.59 (m, 1H, CH_e).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.8 (COO), 141.5 (C_{IVb}), 133.1 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 121.7 (C_{IVa}), 75.7 (C_cH), 66.4 (C_fH₂), 51.5 (C_dH), 41.5 (CH₂), 26.7 (C_eH₂).

MS (ESI) *m/z* 324.1 [M+NH₄]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₉O₃: 307.1329 [M+H]⁺. Found: 307.1333.

II.3 Syntheses of aziridines and β-chloroamines

a) Batch synthesis of imines

N-tosylimines were prepared according to literature procedures^{138,139,140,141} and all analytical data are in accordance with the published values. The following syntheses have not been optimised.

General procedure E for the synthesis of imines¹³⁸

A microwave-tube was charged with 4-methylbenzenesulfonamide (1 eq), dimethylacetal (1.2 eq) and a magnetic stirrer. A leaky septum filled with 4 Å M. S. was placed 3 cm above the top of the tube and the reaction was heated to 180 °C for 20 min. The crude imine was filtered and triturated with pentane. The solid was recrystallised in EtOAc to afford the pure *N*-sulfonylimine.

General procedure F for the synthesis of imines¹³⁹

Freshly distilled titanium tetrachloride was added dropwise to a solution of 4-methylbenzenesulfonamide (1eq), aldehyde (1.2 eq) and Et₃N (4 eq) in DCM (0.15 M) at 0 °C. The reaction mixture was stirred to 0 °C for 1 hour, filtered through a celite pad and filtrate was concentrated under reduced pressure. The solid obtained was diluted in toluene (0.15 M) and stirred at room temperature for 30 min and filtered. Filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was recrystallized in EtOAc to afford the pure *N*-sulfonylimine.

General procedure G for the synthesis of imines¹⁴⁰

A mixture of 4-methylbenzenesulfonamide (1 eq), aldehyde (1 eq) and tetraethyl orthosilicate (1.2 eq) was heated to 160 °C for 4h. Ethanol was distilled during the reaction thanks to a distillation apparatus. After cooling at room temperature, the crude solid was filtered and triturated with pentane. The crude material was recrystallised in EtOAc to afford the pure *N*-sulfonylimine.

¹³⁸C. Verrier, S. Carret, J.-F. Poisson, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 8563–8569.

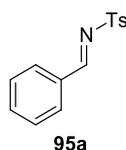
¹³⁹ B. Jennings, C. J. Lovely, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725–3728.

¹⁴⁰ B. E. Love, J. Ren, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5556–5557.

¹⁴¹ F. Chemla, V. Hebbe, J.-F. Normant, *Synthesis* **2000**, 75–77.

General procedure H for the synthesis of imines¹⁴¹

A mixture of 4-methylbenzenesulfonamide (1 eq), aldehyde (1.1 eq) and sodium *p*-toluenesulfinate (1.1 eq) in formic acid/H₂O (1:1) (0.33 M) was stirred for 12 hours at room temperature. The precipitate was filtered, washed with water, pentane and dissolved in DCM (0.1 M). A solution of saturated aqueous NaHCO₃ (7 mL/1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. Then, aqueous phase was extracted with DCM and combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding *N*-sulfonylimine.



(*E*)-*N*-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide (95a)¹³⁸

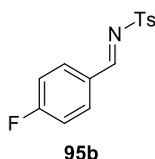
Procedure E: 4-methylbenzenesulfonamide (5.00 g, 29.2 mmol) and benzaldehyde dimethylacetal (7.0 mL, 41 mmol) afforded 6.20 g (81%) of imine **95a** as a white solid.

IR ν_{max} (neat): 2356, 2334, 1593, 1573, 1302, 1154, 1087, 781, 753, 668 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.03 (s, 1H, CH), 7.99-7.84 (m, 4H, H_{Ar}), 7.66-7.57 (m, 1H, H_{Ar}), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.3 (CH), 144.7 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 135.1 (CH_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) *m/z* 260.1 [M+H]⁺.



(*E*)-*N*-(4-fluorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (95b)¹³⁸

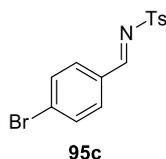
Procedure F: 4-methylbenzenesulfonamide (2.00 g, 11.7 mmol) and 4-fluorobenzaldehyde (1.5 mL, 14 mmol) afforded 1.86 g (58%) of imine **95b** as a white solid.

IR ν_{max} (neat): 2356, 2331, 1579, 1506, 1312, 1227, 1148, 1081, 811, 775, 580 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.00 (s, 1H, CH), 8.01-7.92 (m, 2H, H_{Ar}), 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.7 (CH), 167.0 (d, *J*_{F-C} = 258 Hz, CF), 144.8 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 133.9 (d, *J*_{F-C} = 10 Hz, CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.0 (d, *J*_{F-C} = 3 Hz, C_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 116.8 (d, *J*_{F-C} = 22 Hz, CH_{Ar}), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 278.1 [M+H]⁺.



(E)-N-(4-bromobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (95c)¹³⁸

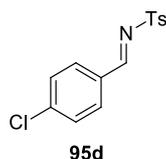
Procedure F: 4-methylbenzenesulfonamide (2.00 g, 11.7 mmol) and 4-bromobenzaldehyde (2.16 g, 11.7 mmol, 1 eq) afforded 1.30 g (34%) of imine **95c** as a white solid.

IR ν_{max} (neat): 3059, 3026, 2359, 2328, 1585, 1554, 1318, 1160, 1084, 869, 811, 784, 644 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.98 (s, 1H, CH), 7.93-7.84 (m, 2H, H_{Ar}), 7.84-7.74 (m, 2H, H_{Ar}), 7.67-7.61 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.9 (CH), 144.9 (C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 338.0 [M+H]⁺.



(E)-N-(4-chlorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (95d)

Procedure G: 4-methylbenzenesulfonamide (1.46 g, 8.53 mmol) and 4-chlorobenzaldehyde (1.79 g, 12.7 mmol, 1.5 eq) afforded 2.07 g (83%) of imine **95d** as a white solid.

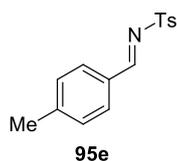
IR ν_{max} (neat): 3351, 3266, 3059, 1597, 1557, 1315, 1297, 1157, 1081, 820, 787, 681 cm^{-1} .

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.99 (s, 1H, CH), 7.93-7.82 (m, 4H, H_{Ar}), 7.52-7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.8 (CH), 144.9 (C_{Ar}), 141.6 (C_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 21.82 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 294.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₃ClNO₂S: 294.0350 [M+H]⁺. Found: 294.0353.



(E)-4-methyl-N-(4-methylbenzylidene)benzenesulfonamide (95e)

Procedure **G**: 4-methylbenzenesulfonamide (1.00 g, 5.84 mmol) and 4-methylbenzaldehyde (0.7 mL, 6 mmol) afforded 0.90 g (55%) of imine **95e** as an off-white solid.

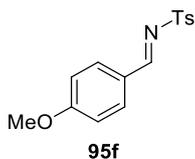
IR ν_{\max} (neat): 3357, 3257, 2990, 2908, 2356, 1591, 1557, 1314, 1300, 1153, 1084, 790, 759, 675, 583 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.99 (s, 1H, CH), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.1 (CH), 146.5 (C_{Ar}), 144.6 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 22.2 (CH_3), 21.8 (CH_3/Ts).

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: 274.0900.



(E)-N-(4-methoxybenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (95f)¹³⁸

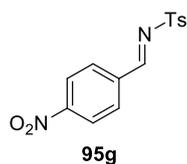
Procedure **E**: 4-methylbenzenesulfonamide (1.00 g, 5.84 mmol) and anisaldehyde dimethylacetal (1.5 mL, 8.8 mmol) afforded 1.48 g (70%) of imine **95f** as a white solid.

IR ν_{\max} (neat): 2990, 2901, 2356, 2331 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.94 (s, 1H, CH), 7.98-7.79 (m, 4H, H_{Ar}), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 169.3 (CH), 165.4 (C_{Ar}), 144.4 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 133.9 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 114.8 (CH_{Ar}), 55.8 (OCH_3), 21.9 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 290.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

**(E)-4-methyl-N-(4-nitrobenzylidene)benzenesulfonamide (95g)¹⁴²**

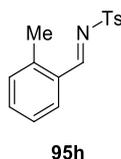
Procedure **F**: 4-methylbenzenesulfonamide (2.00 g, 11.7 mmol) and 4-nitrobenzaldehyde (1.77 g, 11.7 mmol, 1 eq) afforded 0.31 g (8%) of imine **95g** as a yellow solid.

IR ν_{max} (neat): 3117, 1591, 1521, 1345, 1315, 1157, 1084, 838, 778 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.10 (s, 1H, CH), 8.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 2.46 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.4 (CH), 151.3 (CNO₂), 145.5 (C_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 21.9 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 305.1 [M+H]⁺.

**(E)-4-methyl-N-(2-methylbenzylidene)benzenesulfonamide (95h)¹³⁸**

Procedure **G**: 4-methylbenzenesulfonamide (1.46 g, 8.53 mmol) and 2-methylbenzaldehyde (1.2 mL, 10 mmol, 1.2 eq) afforded 0.67 g (29%) of imine **95h** as an off-white solid.

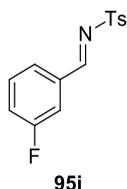
IR ν_{max} (neat): 3035, 2981, 2926, 1587, 1315, 1284, 1154, 805, 750, 665 cm^{-1} .

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.35 (s, 1H, CH), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.44 (m, 1H, H_{Ar}), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 2.61 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.8 (CH), 144.6 (C_{Ar}), 142.4 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 134.7 (CH_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 21.8 (CH₃/Ts), 19.8 (CH₃).

MS (ESI) m/z 274.1 [M+H]⁺.

¹⁴² M. Barbarotto, J. Geist, S. Choppin, F. Colobert, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2780–2787.



(E)-N-(3-fluorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (95i)¹³⁸

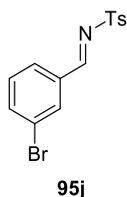
Procedure F: 4-methylbenzenesulfonamide (2.00 g, 11.7 mmol) and 3-fluorobenzaldehyde (1.5 mL, 14 mmol) afforded 1.84 g (57%) of imine **95i** as a white solid.

IR ν_{\max} (neat): 2990, 2902, 2356, 2343, 1572, 1318, 1287, 1251, 1151, 1087, 808, 662 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.00 (s, 1H, CH), 7.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.71-7.62 (m, 1H, H_{Ar}), 7.52-7.44 (m, 1H, H_{Ar}), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 2.45 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.8 (CH), 163.0 (d, $J_{F-C} = 249$ Hz, CF), 145.0 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 134.7 (d, $J_{F-C} = 8$ Hz, C_{Ar}), 131.0 (d, $J_{F-C} = 8$ Hz, CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.0 (d, $J_{F-C} = 3$ Hz, CH_{Ar}), 122.1 (d, $J_{F-C} = 22$ Hz, CH_{Ar}), 116.8 (d, $J_{F-C} = 23$ Hz, CH_{Ar}), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 278.1 [M+H]⁺.



(E)-N-(3-bromobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (95j)¹³⁸

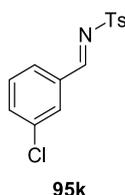
Procedure F: 4-methylbenzenesulfonamide (2.00 g, 11.7 mmol) and 3-bromobenzaldehyde (1.6 mL, 14 mmol) afforded 2.80 g (71%) of imine **95j** as a white solid.

IR ν_{\max} (neat): 3059, 2975, 2916, 2359, 1603, 1317, 1157, 1088, 778 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.96 (s, 1H, CH), 8.10 (s, 1H, H_{Ar}), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.85-7.77 (m, 1H, H_{Ar}), 7.77-7.69 (m, 1H, H_{Ar}), 7.43-7.31 (m, 3H, H_{Ar}), 2.45 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168.6 (CH), 145.1 (C_{Ar}), 137.7 (CH_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 123.5 (C_{Ar}), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 338.0 [M+H]⁺.

**(E)-N-(3-chlorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (95k)**

Procedure **H**: 4-methylbenzenesulfonamide (1.46 g, 8.53 mmol) and 3-chlorobenzaldehyde (1.1 ml, 9.7 mmol, 1.1 eq) afforded 1.38 g (55%) of imine **95k** as a white solid.

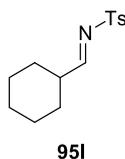
IR ν_{max} (neat): 3059, 1594, 1560, 1315, 1287, 1151, 1087, 787, 662 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.98 (s, 1H, CH), 7.98-7.92 (m, 1H, H_{Ar}), 7.92-7.87 (m, 2H, H_{Ar}), 7.82-7.73 (m, 1H, H_{Ar}), 7.63-7.53 (m, 1H, H_{Ar}), 7.44 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 2.45 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 168.7 (CH), 145.1 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 134.8 (CH_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 21.8 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 294.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2\text{S}$: 294.0350 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Found: 294.0354.

**(E)-N-(cyclohexylmethylene)-4-methylbenzenesulfonamide (95l)¹⁴¹**

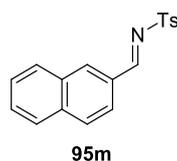
Procedure **H**: 4-methylbenzenesulfonamide (1.46 g, 8.53 mmol) and cyclohexanecarboxaldehyde (1.1 mL, 9.1 mmol, 1.1 eq) afforded 1.51 g (67%) of imine **95l** as a white solid.

IR ν_{max} (neat): 2926, 2853, 1618, 1593, 1309, 1284, 1160, 1084, 793, 778, 671, 556 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 2.44 (s, 3H, CH_3/Ts), 2.43-2.37 (m, 1H, CH), 1.92-1.81 (m, 2H, CH_2), 1.81-1.71 (m, 2H, CH_2), 1.71-1.62 (m, 1H, CHH), 1.38-1.25 (m, 4H, 2CH_2), 1.25-1.14 (m, 1H, CHH).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 181.2 ($\text{N}=\text{CH}$), 144.7 (C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 43.8 (CH), 28.5 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.2 (CH_2), 21.8 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 266.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.



(E)-4-methyl-N-(naphthalen-2-ylmethylene)benzenesulfonamide (95m)¹³⁸

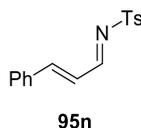
Procedure **G**: 4-methylbenzenesulfonamide (2.00 g, 11.7 mmol) and 2-naphtaldehyde (1.82 g, 11.7 mmol) afforded 2.64 g (73%) of imine **95m** as a white solid.

IR ν_{max} (neat): 3053, 2978, 2893, 1582, 1560, 1315, 1306, 1157, 1087, 805, 747, 583 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.18 (s, 1H, CH), 8.37-8.31 (m, 1H, H_{Ar}), 8.08-8.01 (m, 1H, H_{Ar}), 8.01-7.84 (m, 5H, H_{Ar}), 7.68-7.53 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 2.45 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.2 (CH), 144.7 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 136.2 (CH_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 132.8 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.32 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 310.1 [M+H]⁺.



(E)-4-methyl-N-((E)-3-phenylallylidene)benzenesulfonamide (95n)¹³⁸

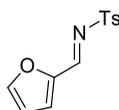
Procedure **F**: 4-methylbenzenesulfonamide (2.00 g, 11.7 mmol) and cinnamaldehyde (1.8 mL, 14 mmol) afforded 1.90 g (60%) of imine **95n** as a yellow solid.

IR ν_{max} (neat): 3041, 2359, 2340, 1618, 1579, 1560, 1309, 1151, 1087, 750, 671 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.78 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, N=CH), 7.91-7.80 (m, 2H, H_{Ar}), 7.55 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52-7.47 (m, 1H, PhCH=CH), 7.46-7.39 (m, 3H, H_{Ar}), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.99 (dd, $J = 15.8, 9.4$ Hz, 1H, PhCH=CH), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.0 (N=CH), 153.9 (PhCH=CH), 144.7 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 124.9 (PhCH=CH), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 286.2 [M+H]⁺.



95o

(E)-N-(furan-2-ylmethylene)-4-methylbenzenesulfonamide (95o)¹⁴³

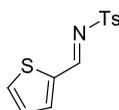
Procedure **G**: 4-methylbenzenesulfonamide (2.00 g, 11.7 mmol) and 2-furaldehyde (1.8 mL, 22 mmol, 1.9 eq) afforded 0.58 g (20%) of imine **95o** as a brown solid.

IR ν_{max} (neat): 3144, 3063, 2980, 2908, 2359, 2343, 1603, 1536, 1284, 1142, 808, 759, 668 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.81 (s, 1H, N=CH), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.78-7.70 (m, 1H, CH_{furyl}), 7.37-7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 6.70-6.59 (m, 1H, CH_{furyl}), 2.43 (s, 3H, CH_3/Ts).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 155.8 (N=CH), 149.8 (CH_{furyl}), 149.3 (C_{Ar}), 144.7 (C_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{furyl}), 113.8 (CH_{furyl}), 21.8 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 250.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



95p

(E)-4-methyl-N-(thiophen-2-ylmethylene)benzenesulfonamide (95p)

Procedure **G**: 4-methylbenzenesulfonamide (1.46 g, 8.53 mmol) and 2-thiophenecarboxaldehyde (1.2 mL, 13 mmol, 1.5 eq) afforded 2.22 g (99%) of imine **95p** as a brown solid.

IR ν_{max} (neat): 3114, 1564, 1415, 1318, 1294, 1281, 1151, 1084, 796, 747, 711, 668 cm^{-1} .

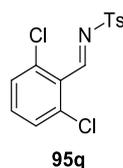
¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.11 (s, 1H, N=CH), 7.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.77 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.16 (m, 1H, H_{Ar}), 2.43 (s, 3H, CH_3/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.2 (N=CH), 144.5 (C_{Ar}), 139.0 ($\text{CH}_{\text{thiophene}}$), 138.2 (C_{Ar}), 136.7 ($\text{CH}_{\text{thiophene}}$), 135.5 (C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 128.9 ($\text{CH}_{\text{thiophene}}$), 128.0 (CH_{Ar}), 21.7 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 266.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}_2$: 266.0304 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Found: 266.0305.

¹⁴³ Z. Li, X. Ren, P. Wei, H. Wan, Y. Shi, P. Ouyang, *Green Chem.* **2006**, *8*, 433.


(E)-N-(2,6-dichlorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (95q)

Procedure **G**: 4-methylbenzenesulfonamide (1.46 g, 8.53 mmol) and 2,6-dichlorobenzaldehyde (2.23 g, 12.8 mmol, 1.5 eq) afforded 1.38 g (49%) of imine **95q** as a white solid.

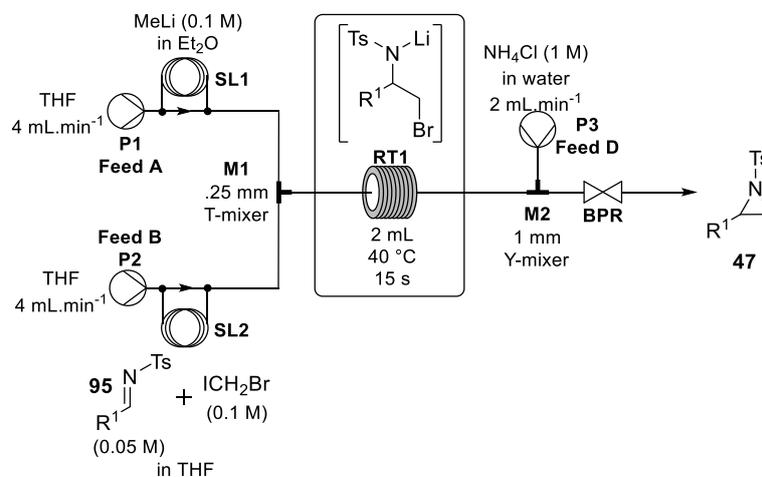
IR ν_{\max} (neat): 3360, 3257, 3078, 1606, 1573, 1433, 1318, 1290, 1151, 1084, 790, 759, 684 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.41 (s, 1H, CH), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42-7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 2.45 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 166.5 (CH), 145.1 (2C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 134.6 (C_{Ar}), 133.5 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 21.9 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 328.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$: 327.9960 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Found: 327.9959.

b) Syntheses of aziridines
General procedure I for the synthesis of N-tosylaziridines


Feed A, a solution of MeLi (0.1 M) in Et_2O , and feed B, a solution of imine (0.05 M) and bromiodomethane (0.1 M) in THF, were pumped into a T-mixer (**M1**, 0.25 mm i.d.) by two HPLC pumps at flow rates of $4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ each. Feed B was engaged at a width of 0.8 compared to feed A (see Figure 63). The combined mixture went through the coil reactor (**RT1**, 2 mL, 15 s) at 40°C . Outflow of **RT1** was mixed in a Y-mixer (**M2**, 1 mm i.d.) with feed D, an aqueous solution of NH_4Cl (1 M) pumped at $2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ by a peristaltic pump. After a steady state was reached the resulting stream was collected in a flask. The reaction mixture was saturated with solid NaCl and aqueous phase was extracted with Et_2O . Combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude mixture. Trimethylphenylsilane was added to the crude as internal

standard to calculate yield by ^1H NMR. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/EtOAc) to afford the pure *N*-tosylaziridine.

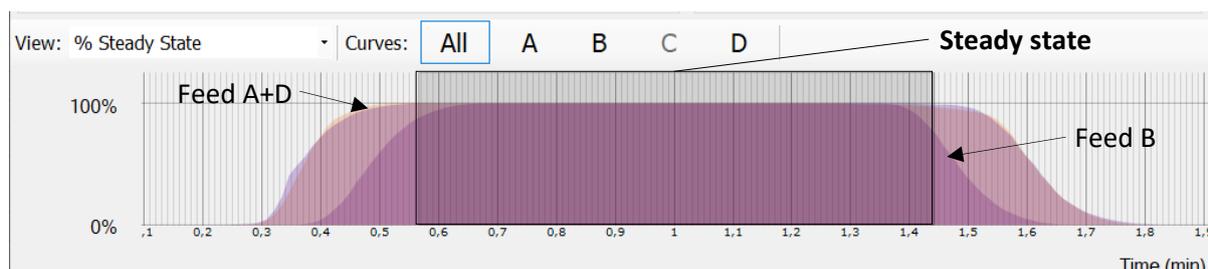
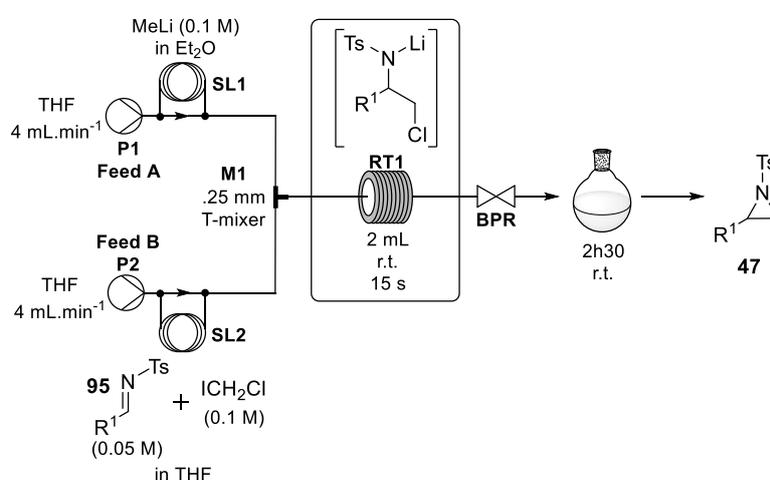


Figure 63: Relative ratio of the different reagents and steady state for the synthesis of *N*-tosylaziridines, procedure I (Vapourtec software)

General procedure J for the synthesis of *N*-tosylaziridines



Feed A, a solution of MeLi (0.1 M) in Et₂O, and feed B, a solution of imine (0.05 M) and chloriodomethane (0.1 M) in THF, were pumped into a T-mixer (**M1**, 0.25 mm i.d.) by two HPLC pumps at flow rates of 4 mL.min⁻¹ each. Feed B was engaged at a width of 0.8 compared to feed A (see Figure 64). The combined mixture went through the coil reactor (**RT1**, 2 mL, 15 s) at room temperature. After reaching a steady state, outflow of **RT1** was collected in a flask (under inert atmosphere) and was stirred at room temperature for 2 h and 30 min. Then, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and aqueous phase was extracted with Et₂O. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude mixture. Trimethylphenylsilane was added to the crude as internal standard to calculate yield by ^1H NMR. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/EtOAc) to afford the pure *N*-tosylaziridine.

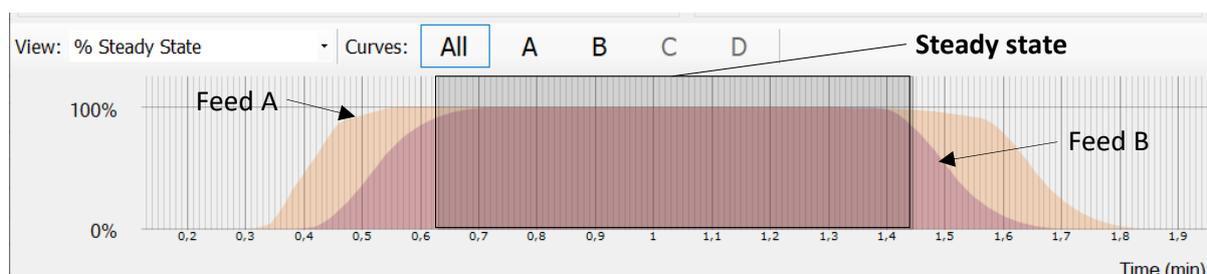
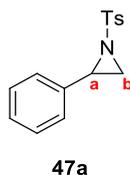


Figure 64: Relative ratio of the different reagents and steady state for the synthesis of *N*-tosylaziridines, procedure J (Vapourtec software)



2-phenyl-1-tosylaziridine (**47a**)¹⁴⁴

Batch synthesis of *N*-tosylaziridine **47a** was performed following a modified literature procedure^{54a} described in a precedent article:⁵² imine **95a** (100 mg, 0.386 mmol) afforded 93 mg (88%) of pure *N*-tosylaziridine **47a** as a white solid.

Procedure I: steady state was collected: 18.81 mL over 1.881 min; imine **95a** gave 104 mg of crude yellow oil (aziridine **47a** (75%), bromoamine (2%), starting material (8%), Me addition product (3%)). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 99:1 to 80:20) it afforded 65 mg (63%) of *N*-tosylaziridine **47a** as a white solid.

Procedure I was slightly modified to synthesise *N*-tosylaziridine **47a** on gram scale: Stock solutions were pumped from bottles (kept under a 40 mbar pressure of argon) instead of using sample loops (**SL1**, **SL2**). Feed A was pumped by a peristaltic pump. T-mixer, **M1**, was 0.5 mm i.d. and no BPR was used. Steady state was collected: 320 mL over 32 min. Imine **95a** afforded 1.33 g (76%) of *N*-tosylaziridine **47a** as a white solid.

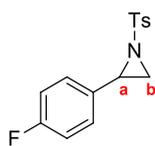
IR ν_{max} (neat): 3041, 2929, 1597, 1454, 1315, 1151, 1087, 908, 784, 690.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.37-7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31-7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 7.24-7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 3.78 (dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1H, CH_a), 2.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_b), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.39 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, CH_b).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144.8 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 41.2 (C_aH), 36.1 (C_bH₂), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 274.1 [M+H]⁺.

¹⁴⁴ G.-Y. Gao, J. D. Harden, X. P. Zhang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191–3193.



47b

2-(4-fluorophenyl)-1-tosylaziridine (47b)¹⁴⁴

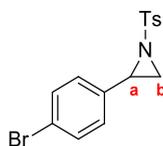
Procedure I: steady state was collected: 18.81 mL over 1.881 min; imine **95b** gave 115 mg of crude yellow oil (aziridine **47b** (77%), starting material (7%), Me addition product (1%)). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 99:1 to 80:20) it afforded 80 mg (73%) of *N*-tosylaziridine **47b** as a white solid.

IR ν_{max} (neat): 3044, 2926, 1509, 1321, 1233, 1157, 1090, 908, 820.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.23-7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 7.03-6.93 (m, 2H, H_{Ar}), 3.75 (dd, $J = 7.1, 4.4$ Hz, 1H, CH_a), 2.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_b), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.35 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, CH_b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 162.8 (d, $J_{F-C} = 247$ Hz, CF), 144.9 (C_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 131.0 (d, $J_{F-C} = 3$ Hz, (C_{Ar})), 129.9 (CH_{Ar}), 128.4 (d, $J_{F-C} = 8$ Hz, CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 115.7 (d, $J_{F-C} = 22$ Hz, CH_{Ar}), 40.4 (C_aH), 36.1 (C_bH₂), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (APCI) m/z 292.0 [M+H]⁺.



47c

2-(4-bromophenyl)-1-tosylaziridine (47c)¹⁴⁴

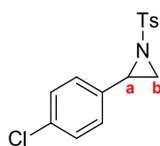
Procedure I: steady state was collected: 16.57 mL over 1.657 min; imine **95c** gave 148 mg of crude white solid (aziridine **47c** (75%), starting material (12%), Me addition product (1%)). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 99:1 to 80:20) it afforded 90 mg (68%) of *N*-tosylaziridine **47c** as a white solid.

IR ν_{max} (neat): 3092, 2929, 1593, 1487, 1315, 1157, 1090, 981, 905, 811, 732.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.72 (dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1H, CH_a), 2.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_b), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.34 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, CH_b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 145.0 (C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 131.9 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 40.5 (C_aH), 36.2 (C_bH₂), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 352.1 [M+H]⁺.



47d

2-(4-chlorophenyl)-1-tosylaziridine (47d)¹⁴⁴

Procedure I: steady state was collected: 8.25 mL over 0.825 min; imine **95d** gave 51 mg of crude yellow oil (aziridine **47d** (54%), bromoamine (2%), starting material (23%), Me addition product (3%)). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 98:2 to 80:20) it afforded 26 mg (51%) of *N*-tosylaziridine **47d** as a yellow oil.

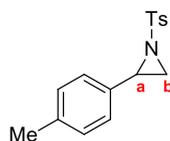
IR ν_{max} (neat): 3059, 1917, 1594, 1491, 1448, 1321, 1151, 1090, 908, 817.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19-7.10 (m, 2H, H_{Ar}), 3.73 (dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1H, CH_a), 2.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_b), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.34 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, CH_b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 145.0 (C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 40.4 (C_aH), 36.1 (C_bH₂), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 308.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₅ClNO₂S: 308.0507 [M+H]⁺. Found: 308.0507.



47e

2-(p-tolyl)-1-tosylaziridine (47e)¹⁴⁴

Procedure I: steady state was collected: 18.81 mL over 1.881 min; imine **95e** gave 105 mg of crude yellow oil (aziridine **47e** (80%), starting material (10%), Me addition product (1%)). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 99:1 to 80:20) it afforded 72 mg (67%) of *N*-tosylaziridine **47e** as a white solid.

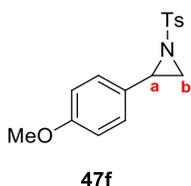
IR ν_{max} (neat): 3257, 2920, 2850, 1318, 1157, 1093, 911, 808, 659.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.10 (s, 4H, H_{Ar}), 3.74 (dd, $J = 7.2, 4.5$ Hz, 1H, CH_a), 2.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_b), 2.43 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.37 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH_b), 2.31 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144.7 (C_{Ar}), 138.26 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 41.2 (C_aH), 35.9 (C_bH₂), 21.7 (CH₃/Ts), 21.2 (CH₃).

MS (ESI) m/z 288.1 [M+H]⁺.

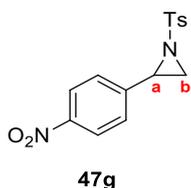
HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₈NO₂S: 288.1053 [M+H]⁺. Found: 288.1055.



2-(4-methoxyphenyl)-1-tosylaziridine (**47f**)¹⁴⁵

Procedure I: steady state was collected: 18.26 mL over 1.826 min; imine **95f** gave 102 mg of crude yellow oil (aziridine **47f** (86%), starting material (5%), Me addition product (1%)). Product was degraded during the chromatography on silica gel.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.89-7.84 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34-7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16-7.10 (m, 2H, H_{Ar}), 6.85-6.80 (m, 2H, H_{Ar}), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.76-3.71 (m, 1H, CH_a), 2.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH_b), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH_b).



2-(4-nitrophenyl)-1-tosylaziridine (**47g**)¹⁴⁵

Procedure I: steady state was collected: 16.57 mL over 1.657 min; imine **95g** gave 224 mg of crude yellow oil (aziridine **47g** (24%), starting material (4%), Me addition product (5%)). Flash chromatography on silica gel afforded 31 mg (25%) of unpure *N*-tosylaziridine **47g**.

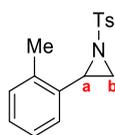
IR ν_{max} (neat): 3087, 2923, 1600, 1511, 1348, 1315, 1157, 1087, 896, 850.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.84 (dd, *J* = 7.2, 4.3 Hz, 1H, CH_a), 3.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH_b), 2.45 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.37 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, CH_b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.0 (CNO₂), 145.3 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 39.9 (C_aH), 36.7 (C_bH₂), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) *m/z* 319.1 [M+H]⁺.

¹⁴⁵ D. A. Evans, M. T. Bilodeau, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742–2753.



47h

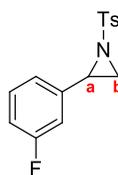
2-(*o*-tolyl)-1-tosylaziridine (47h)¹⁴⁶

Procedure I: steady state was collected: 8.25 mL over 0.825 min; imine **95h** gave 47 mg of crude yellow oil (aziridine **47h** (85%), bromoamine (2%), starting material (4%), Me addition product (8%)). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 98:2 to 80:20) it afforded 88 mg (80%) of *N*-tosylaziridine **47h** as a colorless oil.

IR ν_{max} (neat): 3029, 2923, 1597, 1315, 1290, 1157, 1096, 908, 723, 568.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.11 (m, 2H, H_{Ar}), 7.11-7.08 (m, 2H, H_{Ar}), 3.87 (dd, $J = 7.2, 4.5$ Hz, 1H, CH_a), 2.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_b), 2.45 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.31 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH_b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144.8 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 39.7 (C_aH), 35.2 (C_bH₂), 21.8 (CH₃/Ts), 19.2 (CH₃).



47i

2-(3-fluorophenyl)-1-tosylaziridine (47i)⁵²

Procedure I: steady state was collected: 18.26 mL over 1.826 min; imine **95i** gave 101 mg of crude yellow solid (aziridine **47i** (47%), bromoamine (3%), starting material (40%), Me addition product (3%)). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 98:2 to 90:10) it afforded 45 mg (42%) of *N*-tosylaziridine **47i** as a pale yellow oil.

Procedure J: steady state was collected: 6.5 mL over 0.65 min; imine **95i** gave 88 mg of crude pale yellow oil (aziridine **47i** (71%), chloroamine (2%), starting material (8%), Me addition product (4%)). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 99:1 to 80:20) it afforded 30 mg (63%) of *N*-tosylaziridine **47i** as a pale yellow oil.

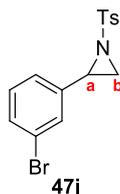
IR ν_{max} (neat): 3063, 2920, 1587, 1321, 1151, 1093, 932, 872, 720, 681.

¹⁴⁶ C.-Y. D. Huang, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9541–9544.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 7.08-7.00 (m, 1H, H_{Ar}), 7.00-6.93 (m, 1H, H_{Ar}), 6.93-6.87 (m, 1H, H_{Ar}), 3.76 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H, CH_a), 2.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH_b), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.35 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, CH_b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 163.1 (d, *J*_{F-C} = 247 Hz, CF), 145.0 (C_{Ar}), 137.9 (d, *J*_{F-C} = 8 Hz, C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 130.3 (d, *J*_{F-C} = 8 Hz, CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 122.6 (d, *J*_{F-C} = 3 Hz, CH_{Ar}), 115.5 (d, *J*_{F-C} = 21 Hz, CH_{Ar}), 113.5 (d, *J*_{F-C} = 23 Hz, CH_{Ar}), 40.4 (d, *J* = 2 Hz, C_aH), 36.3 (C_bH₂), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) *m/z* 292.1 [M+H]⁺.



2-(3-bromophenyl)-1-tosylaziridine (**47j**)¹⁴⁷

Procedure I: steady state was collected: 18.26 mL over 1.826 min; imine **95j** gave 136 mg of crude yellow oil (aziridine **47j** (55%), bromoamine (4%), starting material (33%), Me addition product (4%). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 98:2 to 90:10) it afforded 62 mg (48%) of *N*-tosylaziridine **47j** as a yellow oil.

Procedure J: steady state was collected: 6.5 mL over 0.65 min; imine **95j** gave 60 mg of crude yellow oil (aziridine **47j** (70%), starting material (6%), Me addition product (5%). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 95:5 to 90:10) it afforded 37 mg (64%) of *N*-tosylaziridine **47j** as a yellow oil.

IR *v*_{max} (neat): 3063, 2996, 1593, 1327, 1157, 1087, 914, 717, 687.

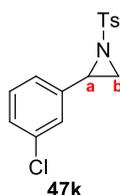
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.90-7.84 (m, 2H, H_{Ar}), 7.43-7.37 (m, 1H, H_{Ar}), 7.37-7.31 (m, 3H, H_{Ar}), 7.19-7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 3.72 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H, CH_a), 2.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH_b), 2.45 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, CH_b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 145.0 (C_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 40.2 (C_aH), 36.3 (C_bH₂), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) *m/z* 352.0 [M+H]⁺.

MS (ESI) *m/z* 288.2 [M+H]⁺.

¹⁴⁷ I. Arenas, M. Á. Fuentes, E. Álvarez, Y. Díaz, A. Caballero, S. Castillón, P. J. Pérez, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 3991–3999.



2-(3-chlorophenyl)-1-tosylaziridine (**47k**)

Procedure I: steady state was collected: 8.25 mL over 0.825 min; imine **95k** gave 56 mg of crude yellow oil (aziridine **47k** (46%), starting material (22%), Me addition product (4%)).

Procedure J: steady state was collected: 6.75 mL over 0.675 min; imine **95k** gave 59 mg of crude yellow oil (aziridine **47k** (74%), starting material (10%), Me addition product (20%)). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 98:2 to 80:20) it afforded 34 mg (66%) of *N*-tosylaziridine **47k** as a colorless oil.

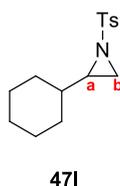
IR ν_{\max} (neat): 3069, 2914, 1597, 1318, 1157, 1090, 914, 781, 678.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29-7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 7.16-7.09 (m, 1H, H_{Ar}), 3.73 (dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1H, CH_a), 2.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_b), 2.45 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.35 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, CH_b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 145.0 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 40.3 (C_aH), 36.3 (C_bH₂), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 308.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₅ClNO₂S: 308.0507 [M+H]⁺. Found: 308.0510.



2-cyclohexyl-1-tosylaziridine (**47l**)^{54a}

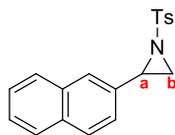
Procedure I: steady state was collected: 8.25 mL over 0.825 min; imine **95l** gave 54 mg of crude yellow oil (aziridine **47l** (87%), bromoamine (9%), starting material (4%), Me addition product (4%)). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 98:2 to 80:20) it afforded 35 mg (76%) of *N*-tosylaziridine **47l** as a colorless oil.

IR ν_{\max} (neat): 2926, 2850, 1560, 1445, 1321, 1300, 1157, 1087, 942, 881, 805, 720, 662.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 2.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH_b), 2.57-2.50 (m, 1H, CH_a), 2.45 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.10 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH_b), 1.76-1.56 (m, 4H, 2CH₂), 1.54-1.45 (m, 1H, CH), 1.24-1.01 (m, 4H, 2CH₂), 1.01-0.83 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144.5 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 45.3 (CH), 39.5 (C_aH), 32.8 (C_bH₂), 30.3 (CH₂), 29.8 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.5 (CH₂), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 280.2 [M+H]⁺.



47m

2-(naphthalen-2-yl)-1-tosylaziridine (47m)¹⁴⁴

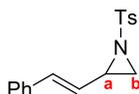
Procedure I: steady state was collected: 18.95 mL over 1.895 min; imine **95m** gave 129 mg of crude yellow oil (aziridine **47m** (67%), bromoamine (16%), starting material (6%)). After purification on flash chromatography column (pentane/DCM, 100:0 to 0:100) it afforded 82 mg (63%) of *N*-tosylaziridine **47m** as a white solid.

IR ν_{\max} (neat): 3056, 2923, 1597, 1300, 1154, 1090, 923, 817, 717.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.82-7.74 (m, 3H, H_{Ar}), 7.74-7.71 (m, 1H, H_{Ar}), 7.51-7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 3.93 (dd, $J = 7.1, 4.5$ Hz, 1H, CH_a), 3.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_b), 2.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH_b), 2.43 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144.8 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 126.58 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 123.8 (CH_{Ar}), 41.5 (C_aH), 36.1 (C_bH₂), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 324.1 [M+H]⁺.



47n

(*E*)-2-styryl-1-tosylaziridine (47n)¹⁴⁸

Procedure I: steady state was collected: 18.94 mL over 1.894 min; imine **95n** gave 129 mg of crude yellow solid (aziridine **47n** (70%), bromoamine (6%), starting material (5%)). Product degradation occurred during the flash chromatography on silica gel it afforded only 33 mg (28%) of aziridine **47n** as an off-white solid.

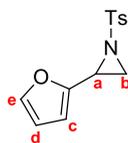
IR ν_{\max} (neat): 3272, 3056, 3029, 2920, 1597, 1451, 1318, 1151, 1087, 966, 932, 714, 656.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.90-7.81 (m, 2H, H_{Ar}), 7.39-7.29 (m, 7H, H_{Ar}), 6.73 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH=CH), 5.84 (dd, $J = 15.9, 7.9$ Hz, 1H, CH=CH), 3.53-3.39 (m, 1H, CH_a), 2.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_b), 2.44 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.32 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH_b).

¹⁴⁸ R. A. Craig, N. R. O'Connor, A. F. G. Goldberg, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4806–4813.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 144.8 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 135.2 (PhCH=CH), 129.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 124.2 (PhCH=CH), 41.3 (C_{aH}), 34.8 (C_{bH_2}), 21.8 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 300.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



47o

2-(furan-2-yl)-1-tosylaziridine (47o)

Procedure I: steady state was collected: 18.26 mL over 1.826 min; imine **95o** gave 113 mg of crude yellow oil (aziridine **47o** (37%), bromoamine (2%), starting material (35%), Me addition product (2%)). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 95:5 to 80:20) it afforded 41 mg (42%) of *N*-tosylaziridine **47o** as a pale brown solid.

Procedure J: steady state was collected: 6.5 mL over 0.65 min; imine **95o** gave 49 mg of crude yellow solid (aziridine **47o** (56%), chloroamine (2%), starting material (12%), Me addition product (2%)). After purification on flash chromatography column (pentane/EtOAc, 90:10 to 80:20) it afforded 28 mg (66%) of *N*-tosylaziridine **47o** as a pale brown solid.

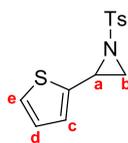
IR ν_{max} (neat): 3232, 2981, 2914, 1675, 1597, 1457, 1424, 1321, 1157, 1072, 1005, 938, 808, 726, 662.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 6.23 (dd, $J = 3.3$, 1.9 Hz, 1H, CH_{furyl}), 6.17-6.09 (m, 1H, CH_{furyl}), 5.12 (ps d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH_{furyl}), 4.8-4.65 (m, 1H, CH_{a}), 3.85 (dd, $J = 11.2$, 4.7 Hz, 1H, CH_{b}), 3.72 (dd, $J = 11.2$, 5.9 Hz, 1H, CH_{b}), 2.41 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 150.0 (C_{Ar}), 143.9 (C_{Ar}), 142.7 (CH_{furyl}), 137.3 (C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 110.6 (CH_{furyl}), 108.7 (CH_{furyl}), 52.6 (C_{aH}), 46.2 (C_{bH_2}), 21.7 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 293.3 $[\text{M}+\text{H}+\text{MeOH}]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$: 264.0689 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Found: 264.0685.



47p

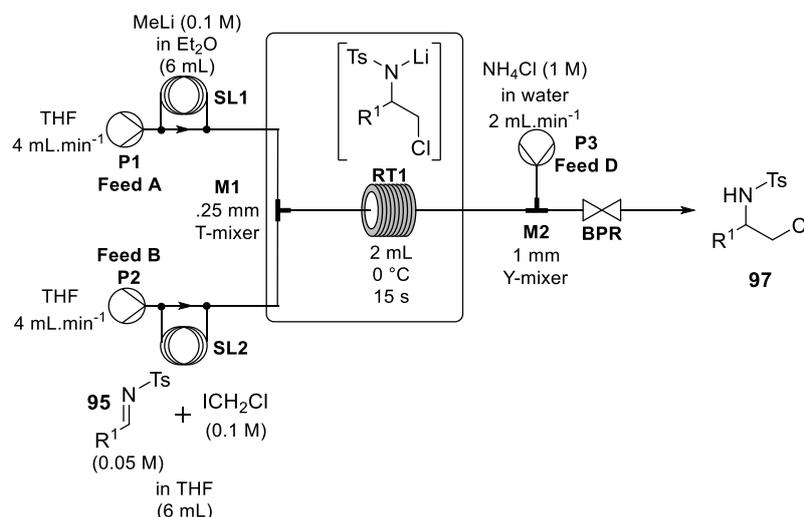
2-(thiophen-2-yl)-1-tosylaziridine (47p)

Procedure J: steady state was collected: 6.75 mL over 0.675 min; imine **95p** gave 49 mg of crude brown oil (aziridine **47p** (35%), starting material (5%), Me addition product (4%)). Product was degraded during the chromatography on silica gel.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.89-7.85 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19 (dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz, 1H, CH_a), 7.02-6.97 (m, 1H, H_c), 6.92 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H, H_d), 3.97 (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H, CH_a), 3.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH_b), 2.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, CH_b), 2.44 (s, 3H, CH_3/Ts).

c) Syntheses of β -chloroamines

General procedure K for the synthesis of β -chloroamines



Feed A, a solution of MeLi (0.1 M) in Et₂O, and feed B, a solution of imine (0.05 M) and chloriodomethane (0.1 M) in THF, were pumped into a T-mixer (**M1**, 0.25 mm i.d.) by two HPLC pumps at flow rates of 4 mL.min⁻¹ each. Feed B was engaged at a width of 0.8 compared to feed A (see Figure 65). The combined mixture went through the coil reactor (**RT1**, 2 mL, 15 s) at 0 °C. Outflow of **RT1** was mixed in a Y-mixer (**M2**, 1 mm i.d.) with feed D, an aqueous solution of NH₄Cl (1 M) pumped at 2 mL.min⁻¹ by a peristaltic pump. After a steady state was reached the resulting stream was collected in a flask (8.75 mL over 0.875 min). The reaction mixture was saturated with solid NaCl and aqueous phase was extracted with Et₂O. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude mixture. Trimethylphenylsilane was added to the crude as internal standard to calculate yield by $^1\text{H NMR}$. The crude was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 90:10 to 80:20) to afford the chloroamine.

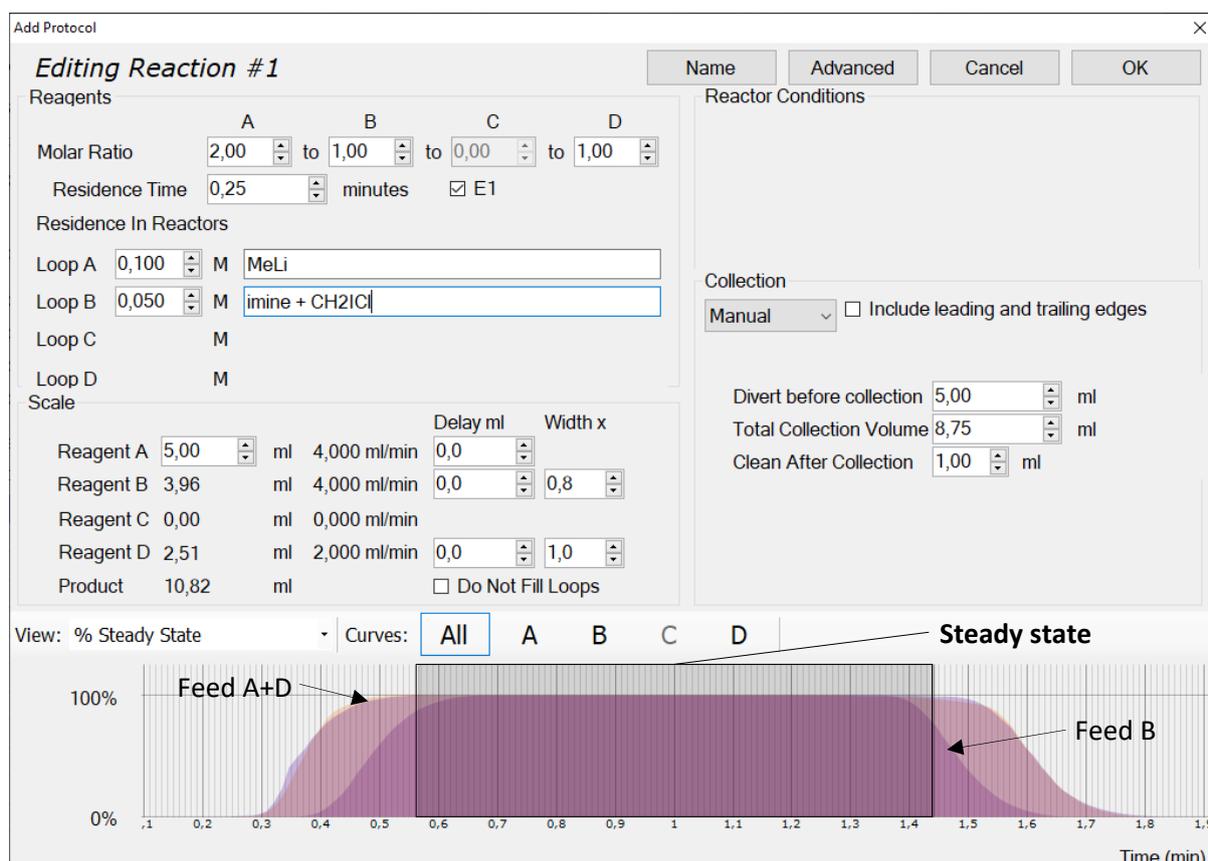
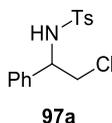


Figure 65: Flow reaction conditions for the synthesis of β -chloroamines, procedure K (Vapourtec software)



***N*-(2-chloro-1-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97a)**

Procedure **K**: imine **95a** gave 56 mg of crude white solid (chloroamine **97a** (86%), starting material (4%), Me addition product (6%)). After purification on flash chromatography column it afforded 45 mg of a white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97a** (78% yield) and the corresponding Me addition product (5% yield).

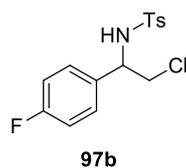
IR ν_{\max} (neat): 3251, 3044, 2923, 1709, 1591, 1460, 1302, 1151, 1072, 941, 717, 668.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.66-7.59 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29-7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.17-7.09 (m, 2H, H_{Ar}), 5.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 4.58 (ps q, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH), 3.86-3.62 (m, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 143.8 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 58.4 (C_{H}), 48.1 (CH_2), 21.7 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 327.1 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2\text{S}$: 310.0663 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Found: 310.0667.



N-(2-chloro-1-(4-fluorophenyl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97b)

Procedure **K**: imine **95b** gave 54 mg of crude white solid (chloroamine **97b** (81%), starting material (2%), Me addition product (3%)). After purification on flash chromatography column it afforded 42 mg of a white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97b** (67% yield) and the corresponding Me addition product (6% yield).

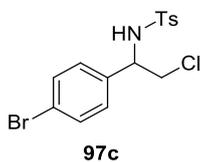
IR ν_{max} (neat): 3257, 3063, 3041, 2920, 1606, 1506, 1306, 1151, 1081, 805, 662.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.65-7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 7.15-7.08 (m, 2H, H_{Ar}), 6.97-6.89 (m, 2H, H_{Ar}), 5.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 4.58 (ps q, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH), 3.69 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162.7 (d, $J_{\text{F-C}} = 248$ Hz, CF), 144.0 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 133.2 (d, $J_{\text{F-C}} = 3$ Hz, C_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 128.8 (d, $J_{\text{F-C}} = 8$ Hz, CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 115.8 (d, $J_{\text{F-C}} = 22$ Hz, CH_{Ar}), 57.7 (CH), 48.1 (CH_2), 21.7 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 362.0 [$\text{M}+\text{Cl}$] $^-$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClFNO}_2\text{S}$: 328.0569 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Found: 328.0572.



N-(1-(4-bromophenyl)-2-chloroethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97c)

Procedure **K**: imine **95c** gave 67 mg of crude white solid (chloroamine **97c** (81%), starting material (11%), Me addition product (6%)). After purification on flash chromatography column it afforded 51 mg of a white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97c** (68% yield) and the corresponding Me addition product (8% yield).

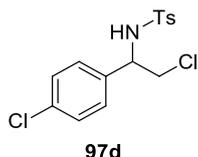
IR ν_{max} (neat): 3245, 3066, 2917, 1315, 1157, 808, 675.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.15 (br s, 1H, NH), 4.61-4.50 (m, 1H, CH), 3.75-3.58 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 144.1 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 131.9 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 122.6 (C_{Ar}), 57.8 (CH), 47.9 (CH_2), 21.7 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 352.0 [$\text{M}-\text{Cl}$] $^-$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrClNO}_2\text{S}$: 387.9768 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Found: 387.9769.



N-(2-chloro-1-(4-chlorophenyl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97d)

Procedure **K**: steady state collected: 8.5 mL; imine **95d** gave 53 mg of crude white solid (chloroamine **97d** (73%), starting material (6%), Me addition product (8%)). After purification on flash chromatography column it afforded 42 mg of a white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97d** (68% yield) and the corresponding Me addition product (4% yield).

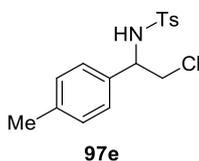
IR ν_{max} (neat): 3235, 2914, 1336, 1318, 1154, 1081, 811.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.64-7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.19 (m, 4H, H_{Ar}), 7.11-7.05 (m, 2H, H_{Ar}), 5.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, NH), 4.59 (ps q, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH), 3.69 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 144.0 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 57.8 (CH), 48.0 (CH_2), 21.7 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 308.0 [$\text{M}-\text{Cl}$] $^-$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$: 344.0273 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Found: 344.0279.



N-(2-chloro-1-(p-tolyl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97e)

Procedure **K**: imine **95e** gave a crude white solid (chloroamine **97e** (86%), starting material (7%), Me addition product (9%)). After purification on flash chromatography column it afforded 45 mg of a white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97e** (74% yield) and the corresponding Me addition product (6% yield).

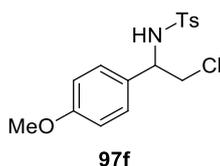
IR ν_{max} (neat): 3245, 3041, 2941, 2914, 2356, 1424, 1306, 1160, 1078, 808, 735, 665.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.10-6.96 (m, 4H, H_{Ar}), 5.09 (br s, 1H, NH), 4.52 (ps q, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH), 3.82-3.60 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3/Ts), 2.30 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 143.7 (C_{Ar}), 138.4 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 58.3 (CH), 48.1 (CH_2), 21.7 (CH_3/Ts), 21.2 (CH_3).

MS (ESI) m/z 358.0 [$\text{M}+\text{Cl}$] $^-$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2\text{S}$: 324.0820 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Found: 324.0825.

**N-(2-chloro-1-(4-methoxyphenyl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97f)**

Procedure **K**: imine **95f** gave 59 mg of crude white solid (chloroamine **97f** (78%), starting material (2%), Me addition product (2%)). After purification on flash chromatography column it afforded 47 mg of a white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97f** (79% yield) and the corresponding Me addition product (2% yield).

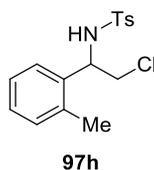
IR ν_{max} (neat): 3269, 2356, 2337, 1505, 1320, 1248, 1157, 814.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.65-7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 7.07-7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 6.80-6.74 (m, 2H, H_{Ar}), 5.03 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, NH), 4.50 (ps q, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.75-3.65 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 159.8 (COCH_3), 143.7 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 114.2 (CH_{Ar}), 58.0 (CH), 55.4 (OCH_3), 48.1 (CH_2), 21.7 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 373.9 [$\text{M}+\text{Cl}$] $^-$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_3\text{S}$: 362.0588 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. Found: 362.0592.

**N-(2-chloro-1-(o-tolyl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97h)**

Procedure **K**: steady state collected: 8.5 mL; imine **95h** gave 55 mg of crude white solid (chloroamine **97h** (79%), starting material (2%), Me addition product (6%)). After purification on flash chromatography column it afforded 45 mg of a white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97h** (82% yield) and the corresponding Me addition product (1% yield).

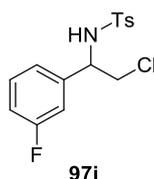
IR ν_{max} (neat): 3242, 3066, 2920, 1324, 1151, 1078, 735, 668.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.15-7.10 (m, 2H, H_{Ar}), 7.10-7.03 (m, 2H, H_{Ar}), 5.04 (br s, 1H, NH), 4.81 (ps q, $J = 6.2$ Hz, 1H, CH), 3.77-3.62 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3/Ts), 2.19 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 143.7 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 54.7 (CH), 47.3 (CH_2), 21.6 (CH_3/Ts), 19.2 (CH_3).

MS (ESI) m/z 341.1 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2\text{S}$: 324.0820 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Found: 324.0823.



N-(2-chloro-1-(3-fluorophenyl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97i)

Procedure **K**: imine **95i** gave 55 mg of crude white solid (chloroamine **97i** (77%), starting material (6%), Me addition product (6%). After purification on flash chromatography column it afforded 43 mg of a white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97i** (71% yield) and the corresponding Me addition product (5% yield).

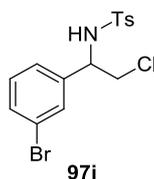
IR ν_{\max} (neat): 3257, 3063, 2917, 2359, 1594, 1460, 1306, 1154, 1081, 729, 668.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.66-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 6.98-6.90 (m, 2H, H_{Ar}), 6.85-6.78 (m, 1H, H_{Ar}), 5.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, NH), 4.61 (ps q, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH), 3.78-3.62 (m, 2H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 162.9 (d, $J_{F-C} = 247$ Hz, CF), 144.0 (C_{Ar}), 139.9 (d, $J_{F-C} = 7$ Hz, C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 130.4 (d, $J_{F-C} = 8$ Hz, CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 122.7 (d, $J_{F-C} = 3$ Hz, CH_{Ar}), 115.5 (d, $J_{F-C} = 21$ Hz, CH_{Ar}), 114.2 (d, $J = 23$ Hz, CH_{Ar}), 57.8 (CH), 48.0 (CH₂), 21.7 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 292.1 [M-Cl]⁻.

HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₆ClFNO₂S: 328.0569 [M+H]⁺. Found: 328.0572.



N-(1-(3-bromophenyl)-2-chloroethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97j)

Procedure **K**: imine **95j** gave 68 mg of crude white solid (chloroamine **97j** (61%), starting material (14%), Me addition product (6%). After purification on flash chromatography column it afforded 49 mg of a white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97j** (66% yield) and the corresponding Me addition product (7% yield).

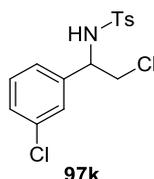
IR ν_{\max} (neat): 3263, 3050, 2911, 2359, 1332, 1151, 1081.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.62-7.56 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38-7.33 (m, 1H, H_{Ar}), 7.24-7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16-7.08 (m, 3H, H_{Ar}), 5.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, NH), 4.59 (ps q, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH), 3.79-3.59 (m, 2 Hz, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144.1 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 57.8 (CH), 48.0 (CH₂), 21.7 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 353.9 [M-Cl]⁻.

HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{16}BrClNO_2S$: 387.9768 $[M+H]^+$. Found: 387.9765.



***N*-(2-chloro-1-(3-chlorophenyl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97k)**

Procedure **K**: steady state collected: 8.5 mL over 0.85 min; imine **95k** gave 57 mg of crude white solid (chloroamine **97k** (76%), starting material (7%), Me addition product (6%)). After purification on flash chromatography column it afforded 43 mg of a white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97k** (74% yield) and the corresponding Me addition product (1% yield).

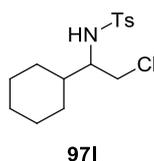
IR ν_{max} (neat): 3260, 3047, 2917, 2350, 1300, 1151, 1072, 662.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.63-7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.18 (m, 4H, H_{Ar}), 7.05 (dt, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.03-7.00 (m, 1H, H_{Ar}), 5.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 4.59 (ps q, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH), 3.77-3.63 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 144.1 (C_{Ar}), 139.23 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 57.8 (CH), 48.0 (CH_2), 21.7 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 308.1 $[M-Cl]^-$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{16}Cl_2NO_2S$: 344.0273 $[M+H]^+$. Found: 344.0277.



***N*-(2-chloro-1-cyclohexylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97l)**

Procedure **K**: steady state collected: 8.5 mL over 0.85 min; imine **95l** gave 55 mg of crude white solid (chloroamine **97l** (91%), starting material (6%), Me addition product (1%)). After purification on flash chromatography column it afforded 42 mg (79%) of chloroamine **97l** as a white solid.

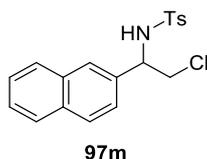
IR ν_{max} (neat): 3268, 2938, 2914, 2847, 1424, 1321, 1281, 1157, 948, 805, 662.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.81-7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 4.64 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 3.59 (dd, $J = 11.5, 3.0$ Hz, 1H, ClCHH), 3.37 (dd, $J = 11.5, 4.3$ Hz, 1H, ClCHH), 3.28-3.18 (m, 1H, NCH), 2.43 (s, 3H, CH_3/Ts), 1.91-1.74 (m, 1H), 1.74-1.47 (m, 4H), 1.29-1.00 (m, 2H), 0.98-0.64 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 143.7 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 58.7 (NCH), 46.0 (ClCH₂), 38.7 (CH), 29.4 (CH_2), 28.9 (CH_2), 26.2 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 21.7 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 316.1 $[M+H]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{23}ClNO_2S$: 316.1133 $[M+H]^+$. Found: 316.1137.



***N*-(2-chloro-1-(naphthalen-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97m)**

Procedure **K**: imine **95m** gave 58 mg of crude off-white solid (chloroamine **97m** (65%), starting material (9%), Me addition product (3%)). After purification on flash chromatography column it afforded 42 mg of an off-white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97m** (64% yield) and the corresponding Me addition product (3% yield).

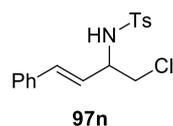
IR ν_{max} (neat): 3299, 3254, 3050, 2914, 1421, 1330, 1306, 1160, 1075, 817, 671.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.81-7.75 (m, 1H, H_{Ar}), 7.75-7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 7.55-7.52 (m, 1H, H_{Ar}), 7.51-7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.19 (m, 1H, H_{Ar}), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.28 (br s, 1H, NH), 4.76 (ps q, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH), 3.91-3.74 (m, 2H, CH_2), 2.28 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 143.8 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 58.6 (CH), 48.0 (CH_2), 21.5 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 394.0 $[M+Cl]^-$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{19}ClNO_2S$: 360.0820 $[M+H]^+$. Found: 360.0824.



***(E)*-N-(1-chloro-4-phenylbut-3-en-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (97n)**

Procedure **K**: imine **95n** gave 62 mg of crude yellow oil (chloroamine **97n** (81%), starting material (5%), Me addition product (4%)). After purification on flash chromatography column it afforded 50 mg of a yellow oil as an inseparable mixture of chloroamine **97n** (82% yield) and the corresponding Me addition product (5% yield).

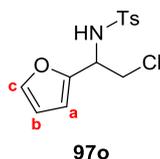
IR ν_{max} (neat): 3263, 3026, 1427, 1327, 1154, 1093, 732, 668.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.85-7.65 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34-7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 7.21-7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 6.38 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $PhCH=CH$), 5.90 (dd, $J = 15.9, 6.8$ Hz, 1H, $PhCH=CH$), 4.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 4.35-4.19 (m, 1H, CH), 3.81-3.47 (m, 2H, CH_2), 2.35 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 143.9 (C_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 133.9 (PhCH=CH), 129.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 125.0 (PhCH=CH), 56.2 (CH), 48.3 (CH_2), 21.6 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 370.0 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_2\text{S}$: 358.0639 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Found: 358.0640.



***N*-(2-chloro-1-(furan-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97o)**

Procedure K: imine **95o** gave 49 mg of crude brown solid (chloroamine **97o** (66%), starting material (9%), Me addition product (3%)). After purification on flash chromatography column it afforded 35 mg of an off-white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97o** (62% yield) and the corresponding Me addition product (6% yield).

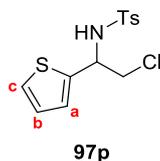
IR ν_{max} (neat): 3226, 3044, 2968, 2920, 2868, 2365, 1318, 1157, 1072, 723, 665.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.75-7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 6.23 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H, CH_b), 6.13 (dt, $J = 3.3, 0.9$ Hz, 1H, CH_a), 5.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH), 4.74 (dt, $J = 8.5, 5.2$ Hz, 1H, CH), 3.85 (dd, $J = 11.2, 4.6$ Hz, 1H, CHH), 3.72 (dd, $J = 11.2, 5.9$ Hz, 1H, CH_H), 2.42 (s, 3H, CH_3/Ts).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 150.0 (C_{Ar}), 143.9 (C_{Ar}), 142.7 (CH_{furyl}), 137.3 (C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 110.6 (CH_{furyl}), 108.7 (CH_{furyl}), 52.6 (CH), 46.2 (CH_2), 21.7 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 318.3 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_3\text{S}$: 322.0275 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Found: 322.0278.



***N*-(2-chloro-1-(thiophen-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97p)**

Procedure K: steady state collected: 8.5 mL over 0.85 min; imine **95p** gave 53 mg of crude yellow solid (chloroamine **97p** (63%), starting material (5%), Me addition product (2%)). After purification on flash chromatography column it afforded 40 mg (74%) of chloroamine **97p** as a pale yellow solid.

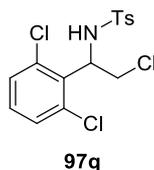
IR ν_{max} (neat): 3232, 2914, 1457, 1421, 1306, 1151, 1075, 942, 808, 690, 665.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.73-7.66 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29-7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 7.19 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H, CH_c), 6.91-6.81 (m, 2H, CH_{thiophene}), 5.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 5.01-4.88 (m, 1H, CH), 3.91-3.71 (m, 2H, CH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144.0 (C_{Ar}), 140.8 (C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{thiophene}), 126.1 (CH_{thiophene}), 125.9 (CH_{thiophene}), 54.2 (CH), 48.5 (CH₂), 21.7 (CH₃/Ts).

MS (ESI) *m/z* 279.8 [M-Cl]⁻.

HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₄ClNNaO₂S₂: 338.0047 [M+Na]⁺. Found: 338.0049.



N-(2-chloro-1-(2,6-dichlorophenyl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (97q)

Procedure **K**: steady state collected: 8.5 mL over 0.85 min; imine **95q** gave 63 mg of crude white solid (chloroamine **97q** (60%), starting material (7%), Me addition product (5%)). After purification on flash chromatography column it afforded 40 mg of a white solid as an inseparable mixture of chloroamine **97q** (59% yield) and the corresponding Me addition product (2% yield).

IR ν_{max} (neat): 3293, 2917, 1439, 1424, 1342, 1324, 1160, 1096, 671.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.66-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.17 (br s, 2H, H_{Ar}), 7.12-7.07 (m, 2H, H_{Ar}), 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, NH), 5.53 (dt, *J* = 10.4, 7.9 Hz, 1H, CH), 4.01-3.78 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 143.6 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 132.1 (2C_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 55.3 (CH), 43.7 (CH₂), 21.6 (CH₃/Ts).

MS (ESI) *m/z* 378.0 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₅Cl₃NO₂S: 377.9884 [M+H]⁺. Found: 377.9879.

II.4 (3+2) cycloaddition

General procedure L for the synthesis of γ -lactams with *in situ* ketene generation in batch

A solution of acyl chloride (0.360 mmol, 2 eq) in THF (0.4 M) was added dropwise over 1 h on a solution of aziridine **47a** (49.2 mg, 0.180 mmol, 1 eq), Lil (24.1 mg, 0.180 mmol, 1 eq) and triethylamine (55 μ L, 0.395 mmol, 2.2 eq) in THF (0.2 M). Reaction mixture was stirred at 25 °C for 2 h. Then it was quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution. Aqueous phase was extracted with EtOAc. Combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a mixture of **47a** (%), **49** (%), **102** (%), **103** (%), **104** (%), **105** (%), **106** (%) in % crude ratio.

For diphenylacetyl chloride (**50a**): **47a** (0%), **49a** (65%), **102a** (9%), **103a** (5%), **104** (6%), **105** (7%) in % crude ratio.

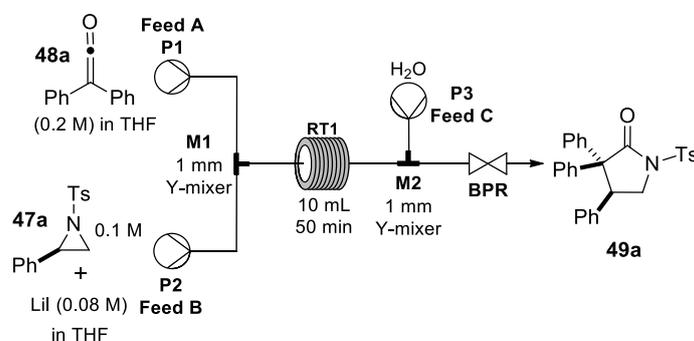
For isobutyryl chloride (**50c**): **47a** (17%), **49c** (5%), **102c** (n.o.), **103c** (32%), **104** (25%), **105** (6%), **106** (9%) in % crude ratio.

For 2-chloropropionyl chloride (**50f**): **47a** (0%), **49f** (19%), **102f** (n.o.), **103f** (25%), **104** (19%), **105** (n.o.) in % crude ratio.

For ethylphenylacetyl chloride (**50h**): **47a** (6%), **49h** (47%), **102h** (n.o.), **103h** (15%), **104** (16%), **105** (n.o.) in % crude ratio.

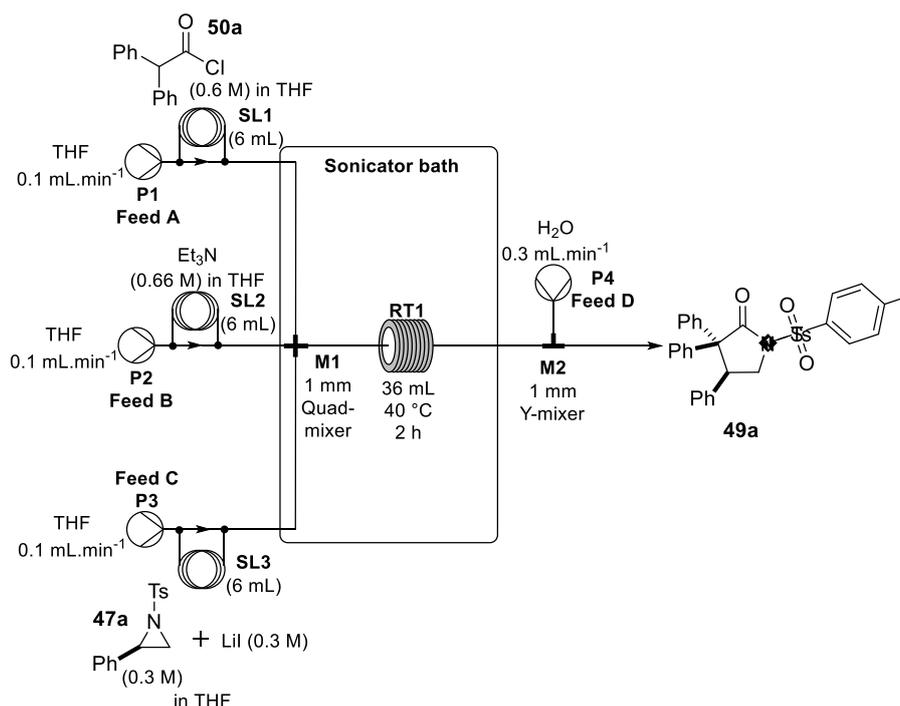
For phenylacetyl chloride (**50i**): **47a** (15%), **49i** (6%), **102i** (29%), **103i** (18%), **104** (29%), **105** (n.o.) in % crude ratio.

General procedure M for the synthesis of γ -lactam **49a** from isolated ketene **48a** and aziridine **47a** in flow

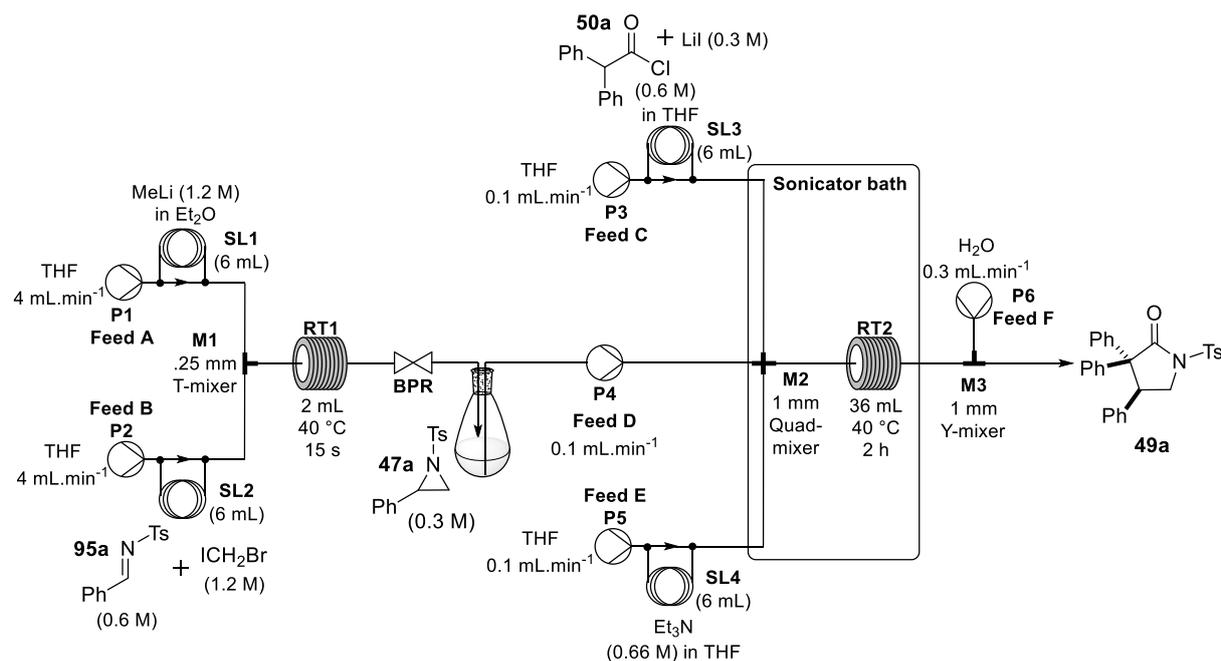


Feed A, a solution of diphenylketene (**48a**) (0.2 M) in THF, and feed B, a solution of aziridine **47a** (0.1 M) and lithium iodide (0.08M) in THF, were pumped into a Y-mixer (**M1**, 1 mm i.d.) by a HPLC pump (feed A) and a peristaltic pump (feed B) at 0.1 mL.min⁻¹ each. The combined mixture went through the coil reactor (**RT1** 10 mL, 50 min). Outflow of **RT1** was mixed in a Y-mixer (**M2**, 1 mm i.d.) with water, feed C, pumped by a peristaltic pump at 0.2 mL.min⁻¹. After a steady state was reached the resulting stream was collected in a flask (11.25 mL over 4.5 min). Reaction mixture was washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution. Aqueous phase was extracted with EtOAc. Combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a mixture of γ -lactam **49a** (%), oxazolidine **102** (%) and aziridine **47a** (%) in % crude ratio.

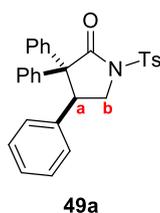
Temperature (°C)	γ -lactam 49a	Oxazolidine 102a	Aziridine 47a
20	41	26	33
40	68	8	24
60	15	8	76

Procedure N for the synthesis of γ -lactam **49a** from acyl chloride **50a** and aziridine **47a** in flow

Feed A (6 mL), a solution of diphenylacetyl chloride (**50a**) (0.6 M) in THF, feed B (6 mL), a solution of triethylamine (0.66 M) in THF and feed C (6 mL), a solution of aziridine **47a** (0.3 M) and lithium iodide (0.3 M) were pumped into a quad-mixer (**M1**, 1 mm i.d.) by HPLC pumps (feed A and B) and a peristaltic pump (feed C) at 0.1 mL.min⁻¹ each. The combined mixture went through the coil reactor (**RT1** 36 mL, 2 h) immersed in a sonicator bath at 40 °C. Sonication helped Et₃N.HCl salts to go through **M1**, **RT1** and **M2** without clogging the system. Outflow of **RT1** was mixed in a Y-mixer (**M2**, 1 mm i.d.) with water (11.26 mL), feed D, pumped by a peristaltic pump at 0.3 mL.min⁻¹. All the flowstream (transitional and stationary state) was recovered in a flask. Reaction mixture was washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution. Aqueous phase was extracted with EtOAc. Combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 98:2 to 85:15) afforded the pure γ -lactam **49a**.

Procedure O for the synthesis of γ -lactam **49a** from acyl chloride **50a** and imine **95a** in flow

Feed A, a solution of MeLi (1.2 M) in Et₂O, and feed B, a solution of imine (0.6 M) and bromiodomethane (1.2 M) in THF, were pumped into a T-mixer (**M1**, 0.25 mm i.d.) by two HPLC pumps at flow rates of 4 mL.min⁻¹ each. The combined mixture went through the coil reactor (**RT1**, 2 mL, 15 s) at 40 °C. After reaching a steady state, outflow of **RT1** was collected in a flask (under inert atmosphere). Content of the flask (5.18 mL) was pumped at 0.1 mL.min⁻¹ by a peristaltic pump and mixed in a quad-mixer **M2** (1 mm i.d.) with feed C (5 mL), a solution of diphenylacetyl chloride (**50a**) (0.6 M) and lithium iodide (0.3 M) in THF and feed E (5 mL), a solution of triethylamine (0.66 M) in THF pumped by two HPLC pumps at 0.1 mL.min⁻¹ each. The combined mixture went through the coil reactor (**RT2** 36 mL, 2 h) immersed in a sonicator bath at 40 °C. Sonication helped Et₃N.HCl salts to go through **M2**, **RT2** and **M3** without clogging the system. The mixture leaving **RT2** was mixed in a Y-mixer (**M3**, 1 mm i.d.) with water (3.37 mL), feed F, pumped by a peristaltic pump at 0.3 mL.min⁻¹. All the flowstream (transitional and stationary state) was recovered in a flask. Reaction mixture was washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution. Aqueous phase was extracted with EtOAc. Combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 98:2 to 80:20) afforded the pure γ -lactam **49a**.



3,3,4-triphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (49a)⁵²

Batch synthesis of γ -lactam **49a** was following a not modified literature procedure:^{54a} aziridine **47a** (60 mg, 0.22 mmol) and diphenylketene (**48a**) (85 mg, 0.44 mmol) afforded 85 mg (83%) of γ -lactam **49a** as a white solid.

Procedure **L**: diphenylacetyl chloride **50a** (83 mg, 0.36 mmol) and aziridine **47a** (49 mg, 0.18 mmol) afforded 29 mg (69%) of γ -lactam **49a** as a white solid.

Procedure **N**: diphenylacetyl chloride **50a** (3.00 mmol) and aziridine **47a** (1.80 mmol) afforded 394 mg (47%) of γ -lactam **49a** as a white solid.

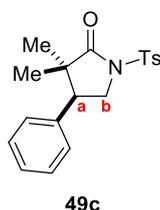
Procedure **O**: diphenylacetyl chloride **50a** (3.60 mmol) and imine **95a** (1.55 mmol) afforded 297 mg (41%) of γ -lactam **49a** as a white solid.

IR ν_{\max} (neat): 3058, 2922, 1738, 1596, 1496, 1367, 1172 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42-7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29-7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 7.15-7.09 (m, 1H, H_{Ar}), 7.08-7.00 (m, 3H, H_{Ar}), 6.90 (ps t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.45 (ps t, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH_a), 4.22 (dd, $J = 10.0, 6.7$ Hz, 1H, CH_b), 4.00 (dd, $J = 10.0, 6.7$ Hz, 1H, CH_b), 2.48 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.8 (CO), 145.5 (C_{Ar}), 139.3 (C_{Ar}), 138.7 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 134.6 (C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 64.2 (C_V), 49.5 (C_bH₂), 47.0 (C_aH), 21.9 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 490.3 [M+Na]⁺.



3,3-dimethyl-4-phenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (52d)

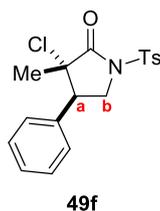
Procedure **L**: isobutyryl chloride **50c** (38 μL , 0.36 mmol) and aziridine **47a** (49 mg, 0.18 mmol) afforded 3.5 mg of pale yellow oil as a mixture of of γ -lactam **49c** (3% yield) and compound **104**.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32-7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 7.13-7.06 (m, 2H, H_{Ar}), 4.15 (dd, $J = 10.1, 7.6$ Hz, 1H, CH_b), 4.01 (ps t, $J = 9.3$ Hz, 1H, CH_b), 3.21 (ps t, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_a), 2.46 (s, 3H, CH₃/Ts), 1.16 (s, 3H, CH₃), 0.66 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 177.6 (CO), 145.4 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 49.2 (C_{aH}), 48.3 (C_{bH_2}), 46.5 (C_{IV}), 23.5 (CH_3), 21.9 (CH_3/Ts), 19.3 (CH_3).

MS (ESI) m/z 344.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$: 344.1315 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Found: 344.1308.



3-chloro-3-methyl-4-phenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (49f)

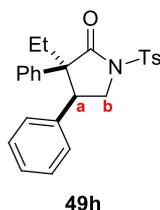
Procedure L: 2-chloropropionyl chloride **50f** (35 μL , 0.36 mmol) and aziridine **47a** (49 mg, 0.18 mmol) afforded 9 mg (14%) of γ -lactam **49f** as a yellow solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.02-7.94 (m, 2H, H_{Ar}), 7.43-7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 7.30-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 4.19-4.12 (m, 1H, CH_{b}), 4.12-4.02 (m, 1H, CH_{b}), 3.41 (dd, $J = 10.4, 6.9$ Hz, 1H, CH_{a}), 2.46 (s, 3H, CH_3/Ts), 1.64 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 169.2 (CO), 145.9 (C_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 70.4 (C_{IV}), 50.8 (C_{aH}), 47.7 (C_{bH_2}), 23.2 (CH_3), 21.9 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 364.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNO}_3\text{S}$: 364.0769 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Found: 364.0761.



3-ethyl-3,4-diphenyl-1-tosylpyrrolidin-2-one (49h)⁵²

Procedure L: acyl chloride **50h** (66 mg, 0.36 mmol) and aziridine **47a** (49 mg, 0.18 mmol) afforded 9 mg (47%) of γ -lactam **49h** as a colourless oil.

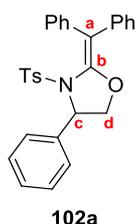
IR ν_{max} (neat): 3035, 2995, 1733, 1596, 1498, 1363, 1176, 1088 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.18 (ps t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.10 (ps t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.05 (ps t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.88 (ps t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.16 (dd, $J = 10.0, 7.5$ Hz, 1H, CH_{b}), 3.80

(ps t, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH_a), 3.65 (dd, $J = 10.0, 7.5$ Hz, 1H, CH_b) 2.53 (s, 3H, CH₃/Ts), 2.03-1.95 (m, 2H, CH₂), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175.7 (CO), 145.6 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 59.3 (C_{IV}), 48.3 (C_bH₂), 47.8 (C_aH), 28.1 (CH₂), 21.9 (CH₃/Ts), 9.1 (CH₃).

MS (ESI) m/z 419.8 [M+H]⁺, 441.8 [M+Na]⁺.



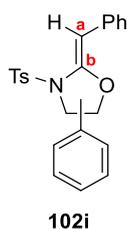
2-(diphenylmethylene)-4-phenyl-3-tosyloxazolidine (102a)⁵²

IR ν_{\max} (neat): 3056, 2920, 2853, 1742, 1647, 1492, 1494, 1359, 1164, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.40-7.35 (m, 3H, H_{Ar}), 7.33-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.28-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 7.22-7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 7.12-7.09 (m, 3H, H_{Ar}), 6.98-6.96 (m, 2H, H_{Ar}), 5.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH_c), 4.25 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H, CH_d), 3.90 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H, CH_d), 2.43 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144.7 (C_{IVb}), 140.4 (C_{Ar}), 139.9 (2C_{Ar}), 138.4 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 112.2 (C_{IVa}), 70.4 (C_dH₂), 62.3 (C_cH), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 467.9 [M+H]⁺.



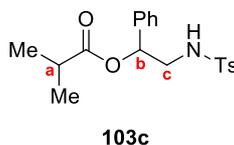
(Z)-2-benzylidene-4-phenyl-3-tosyloxazolidine (102i)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.55-7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33-7.23 (m, 8H, H_{Ar}), 7.17-7.11 (m, 2H, H_{Ar}), 5.98 (s, 1H, CH_a), 5.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH), 4.29 (dd, $J = 10.8, 7.3$ Hz, 1H, CHH), 3.67 (dd, $J = 10.8, 7.3$ Hz, 1H, CHH), 2.42 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.4 (C_{IVb}), 145.0 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 88.8 (C_aH), 78.6 (CH), 54.1 (CH₂), 21.8 (CH₃/Ts).

MS (ESI) m/z 392.2 $[M+H]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{22}NO_3S$: 392.1315 $[M+H]^+$. Found: 392.1310.



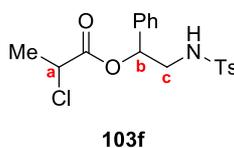
2-(4-methylphenylsulfonamido)-1-phenylethyl isobutyrate (**103c**)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.72-7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 7.24-7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 5.70 (dd, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 1H, CH_b), 4.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, NH), 3.38-3.29 (m, 2H, CH_{2c}), 2.55 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH_a), 2.43 (s, 3H, CH_3/Ts), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 176.2 (CO), 143.8 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 73.8 (C_bH), 48.0 (C_cH_2), 34.1 (C_aH), 21.7 (CH_3/Ts), 19.0 (CH_3), 18.9 (CH_3).

MS (ESI) m/z 379.2 $[M+NH_4]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{24}NO_4S$: 362.1421 $[M+H]^+$. Found: 362.1417.



2-(4-methylphenylsulfonamido)-1-phenylethyl 2-chloropropanoate (**103f**)

Compound **103f** was obtained as a mixture of two diastereoisomers.

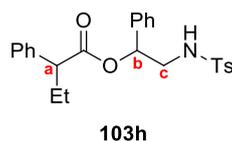
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.76-7.67 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 7.28-7.21 (m, 3H, H_{Ar}), 5.74 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_b), 4.66 (br m, 1H, NH), 4.44-4.32 (m, 1H, CH_a), 3.38 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_{2c}), 2.43 (s, 3H, CH_3/Ts), 1.67 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H, CH_3).

Diastereoisomer 2: same signals, 1.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 169.0 (dia $\frac{1}{2}$, CO), 143.9 (dia 1/2, C_{Ar}), 137.1 (dia 1 or 2, C_{Ar}), 137.1 (dia 1 or 2, C_{Ar}), 136.3 (dia 1 or 2, C_{Ar}), 136.3 (dia 1 or 2, C_{Ar}), 130.0 (dia 1/2, CH_{Ar}), 129.2 (dia 1 or 2, CH_{Ar}), 129.1 (dia 1 or 2, CH_{Ar}), 129.0 (dia 1 or 2, CH_{Ar}), 129.0 (dia 1 or 2, CH_{Ar}), 127.2 (dia 1 or 2, CH_{Ar}), 127.2 (dia 1 or 2, CH_{Ar}), 126.6 (dia 1 or 2, CH_{Ar}), 126.4 (dia 1 or 2, CH_{Ar}), 75.8 (dia 1 or 2, C_bH), 75.8 (dia 1 or 2, C_bH), 52.5 (dia 1 or 2, C_aH), 52.3 (dia 1 or 2, C_aH), 47.8 (dia 1 or 2, C_cH_2), 47.7 (dia 1 or 2, C_cH_2), 21.7 (dia 1/2, CH_3/Ts), 21.4 (dia 1 or 2, CH_3), 21.3 (dia 1 or 2, CH_3).

MS (ESI) m/z 399.2 $[M+NH_4]^+$.

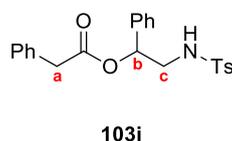
HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{24}ClN_2O_4S$: 399.1140 $[M+NH_4]^+$. Found: 399.1134.



2-(4-methylphenylsulfonamido)-1-phenylethyl 2-phenylbutanoate (103h)

Compound **103h** was obtained as a mixture of two diastereoisomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.68-7.62 (m, 2H, dia maj/min, H_{Ar}), 7.33-7.24 (m, 4H, dia maj/min, H_{Ar}), 7.21-7.13 (m, 6H, dia maj/min, H_{Ar}), 6.97-6.90 (m, 2H, dia maj/min, H_{Ar}), 5.63 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H, dia maj, CH_b), 5.61-5.57 (m, 1H, dia min, CH_b), 4.48 (t, *J* = 6.33 Hz, 1H, dia maj/min, NH), 3.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, dia maj/min, CH_a), 3.32-3.20 (m, 2H, dia maj/min, CH_{2c}), 2.43 (s, 3H, dia maj/min, CH₃/Ts), 2.16-1.99 (m, 2H, dia maj, CH₂), 1.88-1.72 (m, 2H, dia min, CH₂), 0.93-0.89 (m, 3H, dia maj, CH₃), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, dia min, CH₃).



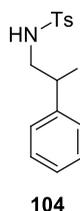
2-(4-methylphenylsulfonamido)-1-phenylethyl 2-phenylacetate (103i)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.36-7.30 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30-7.22 (m, 7H, H_{Ar}), 7.16-7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 5.67 (dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H, CH_b), 4.45 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 3.63 (s, 2H, CH_{2a}), 3.33-3.27 (m, 2H, CH_{2c}), 2.42 (s, 3H, CH₃/Ts).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.5 (CO), 143.8 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 74.6 (C_bH), 47.9 (C_cH₂), 41.5 (C_aH₂), 21.7 (CH₃/Ts).

MS (ESI) *m/z* 427.2 [M+NH₄]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₇N₂O₄S: 427.1686 [M+NH₄]⁺. Found: 427.1677.



N-(2-iodo-2-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (104)¹⁴⁹

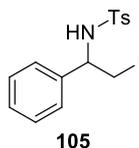
IR ν_{max} (neat): 3280, 2920, 1597, 1454, 1329, 1328, 1159, 1092 cm⁻¹.

¹⁴⁹ G.-Q. Liu, Y.-M. Li, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10094–10109.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30-7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 5.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH), 4.67 (br t, $J = 6.4$ Hz, 1H, NH), 3.74-3.67 (m, 1H, CHH), 3.55-3.47 (m, 1H, CHH), 2.46 (s, 3H, CH_3/Ts).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 144.0 (C_{Ar}), 140.0 (C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 51.5 (CH_2), 30.0 (CH), 21.7 (CH_3/Ts).

MS (ESI) m/z 424.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.



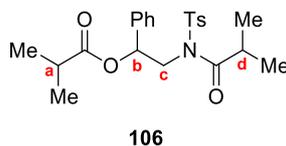
***N*-(2-iodo-1-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (105)¹⁵⁰**

IR ν_{max} (neat): 3269, 3030, 1600, 1456, 1328, 1160, 1092, 701, 669 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 7.11-7.08 (m, 2H, H_{Ar}), 5.05 (br d, $J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 4.40 (ps q, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH), 3.48-3.38 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3/Ts).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 143.8 (C_{Ar}), 138.6 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 58.1 (CH), 21.7 (CH_3/Ts), 11.7 (CH_2).

MS (APCI) m/z 274.1 [$\text{M}-\text{I}$] $^+$.



1-phenyl-2-(*N*-tosylisobutyramido)ethyl isobutyrate (106)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40-7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.28 (m, 3H, H_{Ar}), 6.09 (dd, $J = 9.4, 3.7$ Hz, 1H, CH_b), 4.29 (dd, $J = 14.7, 9.4$ Hz, 1H, CH_c), 4.15 (dd, $J = 14.7, 3.7$ Hz, 1H, CH_c), 3.16 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_a or CH_d), 2.60 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH_a or CH_d), 2.43 (s, 3H, CH_3/Ts), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 178.1 (CO), 176.1 (CO), 144.9 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 73.4 (C_bH), 50.6 (C_cH_2), 34.3 (C_aH or C_bH), 34.2 (C_aH or C_bH), 21.8 (CH_3/Ts), 19.7 (CH_3), 19.1 (2 CH_3), 18.8 (CH_3).

MS (ESI) m/z 344.2 [M -isobutyrate] $^+$.

¹⁵⁰ S. Minakata, J. Hayakawa, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1905–1907.

Bibliographie

Bibliographie

- ¹ F. Darvas, G. Dormán, V. Hessel, *Flow Chemistry, Fundamentals*, De Gruyter, Berlin, Boston, **2014**.
- ² B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688–6728.
- ³ M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
- ⁴ R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502–7519.
- ⁵ C. A. Hone, C. O. Kappe, *Chem. Methods* **2021**, *1*, 454–467.
- ⁶ D. Dallinger, C. O. Kappe, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2017**, *7*, 6–12.
- ⁷ T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956–11968.
- ⁸ Y. S. M. Vaske, M. E. Mahoney, J. P. Konopelski, D. L. Rogow, W. J. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11379–11385.
- ⁹ D. L. Browne, *Ecole Thématique Synt_Flux – CNRS* **2018**.
- ¹⁰ T. Schwalbe, V. Autze, M. Hohmann, W. Stirner, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 440–454.
- ¹¹ G. Panke, T. Schwalbe, W. Stirner, S. Taghavi-Moghadam, G. Wille, *Synthesis* **2003**, 2827–2830.
- ¹² V. Hessel, H. Löwe, F. Schönfeld, *Chem. Eng. Sci.* **2005**, *60*, 2479–2501.
- ¹³ (a) N. Kockmann, H. Becker, C. Föll, P. Woias, *Proc. of SPIE* **2003**, *4983*, 319–329. (b) J. Haber, H. Ausserwoeger, C. Lehmann, L. Pillet, B. Schenkel, B. Guélat, *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 2456–2463. (c) J. M. Reckamp, A. Bindels, S. Duffield, Y. C. Liu, E. Bradford, E. Ricci, F. Susanne, A. Rutter, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 816–820. (d) S. Camarri, A. Mariotti, C. Galletti, E. Brunazzi, R. Mauri, M. V. Salvetti, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2020**, *59*, 3669–3686.
- ¹⁴ J. R. Bourne, O. M. Kut, J. Lenzner, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1992**, *31*, 949–958.
- ¹⁵ M.-C. Fournier, L. Falk, J. Villermaux, *Chem. Eng. Sci.* **1996**, *51*, 5053–5064.
- ¹⁶ Z. Dong, Z. Wen, F. Zhao, S. Kuhn, T. Noël, *Chem. Eng. Sci.* **2021**, *10*, 100097–100129.
- ¹⁷ (a) M. Baumann, I. Baxendale, S. Ley, *Synlett* **2008**, *14*, 2111–2114. (b) M. Baumann, I. R. Baxendale, L. J. Martin, S. V. Ley, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6611–6625.
- ¹⁸ F. Mastronardi, B. Gutmann, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5590–5593.
- ¹⁹ T. P. Petersen, M. R. Becker, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7933–7937.
- ²⁰ T. Jong, M. Bradley, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 422–425.
- ²¹ P. Musci, M. Colella, A. Sivo, G. Romanazzi, R. Luisi, L. Degennaro, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3623–3627.
- ²² (a) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17–57. (b) N. C. Neyt, D. L. Riley, *React. Chem. Eng.* **2021**, *6*, 1295–1326.
- ²³ F. R. Bou-Hamdan, P. H. Seeberger, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1612–1616.
- ²⁴ M.-H. Larraufie, R. Pellet, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, E. Lacôte, M. Malacria, C. Ollivier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4463–4466.
- ²⁵ F. Ullah, T. Samarakoon, A. Rolfe, R. D. Kurtz, P. R. Hanson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10959–10962.
- ²⁶ G. Laudadio, E. Barmpoutsis, C. Schotten, L. Struik, S. Govaerts, D. L. Browne, T. Noël, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5664–5668.
- ²⁷ Informations tirées des sites de différents fournisseurs de systèmes en flux : Chemtrix, ThalesNano, Vapourtec, Corning, Syrris
- ²⁸ D. Cantillo, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10567–10571.
- ²⁹ D. A. Klein, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3050–3051.
- ³⁰ T. Ouchi, R. J. Mutton, V. Rojas, D. E. Fitzpatrick, D. G. Cork, C. Battilocchio, S. V. Ley, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 1912–1916.
- ³¹ F. M. Akwi, P. Watts, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13894–13928.
- ³² M. Rodriguez-Zubiri, F.-X. Felpin, *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1766–1793.
- ³³ B. J. Reizman, K. F. Jensen, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1786–1796.
- ³⁴ B. J. Reizman, K. F. Jensen, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1770–1782.
- ³⁵ R. L. Hartman, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 870–887.
- ³⁶ K. Olivon, F. Sarrazin, *Chem. Eng. J.* **2013**, *227*, 97–102.
- ³⁷ C. Battilocchio, J. M. Hawkins, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1060–1063.
- ³⁸ Y. Mo, K. F. Jensen, *React. Chem. Eng.* **2016**, *1*, 501–507.
- ³⁹ L. Zhang, M. Geng, P. Teng, D. Zhao, X. Lu, J.-X. Li, *Ultrasonics Sonochemistry* **2012**, *19*, 250–256.
- ⁴⁰ F. J. Agostino, S. N. Krylov, *Trends in Analytical Chemistry* **2015**, *72*, 68–79.
- ⁴¹ R.-J. Yang, C.-C. Liu, Y.-N. Wang, H.-H. Hou, L.-M. Fu, *Chem. Eng. J.* **2017**, *313*, 1509–1520.
- ⁴² I. Vural Gürsel, N. Kockmann, V. Hessel, *Chem. Eng. Sci.* **2017**, *169*, 3–17.

- ⁴³ M. B. Yadav, S. Kulkarni, R. A. Joshi, A. A. Kulkarni, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1621–1625.
- ⁴⁴ R. L. Hartman, J. R. Naber, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 911–915.
- ⁴⁵ R. L. Hartman, H. R. Sahoo, B. C. Yen, K. F. Jensen, *Lab Chip* **2009**, *9*, 1843.
- ⁴⁶ M. Escribà-Gelonch, V. Hessel, M. C. Maier, T. Noël, M. F. N. d'Angelo, H. Gruber-Woelfler, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 178–189.
- ⁴⁷ S. Jezierski, V. Tehsmer, S. Nagl, D. Belder, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11644–11646.
- ⁴⁸ (a) P. Rullière, S. Carret, A. Milet, J.-F. Poisson, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3876–3881. (b) P. Rullière, J. Grisel, C. Poittevin, P. Cividino, S. Carret, J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2824–2827.
- ⁴⁹ (a) B. Darses, A. E. Greene, J.-F. Poisson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1710–1721. (b) B. Darses, A. E. Greene, S. C. Coote, J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 821–824.
- ⁵⁰ J.-P. Deprés, P. Delair, J.-F. Poisson, A. Kanazawa, A. E. Greene, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 252–261.
- ⁵¹ (a) P. Rullière, A. Cannillo, J. Grisel, P. Cividino, S. Carret, J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4558–4561. (b) J. Ceccon, G. Danoun, A. E. Greene, J.-F. Poisson, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029–2031. (c) J. Ceccon, A. E. Greene, J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739–4742. (d) P. Nebois, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210–5211.
- ⁵² A. Viceriat, I. Marchand, S. Carret, J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2449–2454.
- ⁵³ H. R. Smallman, J. A. Leitch, T. McBride, S. V. Ley, D. L. Browne, *Tetrahedron* **2021**, *93*, 132305.
- ⁵⁴ (a) J. M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, C. Simal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4457–4460. (b) J. M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, P. L. Bernad, C. Simal, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2452–2459.
- ⁵⁵ E. Wedekind, *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2070–2077.
- ⁵⁶ L. Wolff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *325*, 129–195.
- ⁵⁷ G. Schroeter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2336–2349.
- ⁵⁸ H. Staudinger, *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 1735–1739.
- ⁵⁹ (a) M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757–771. (b) M. Gomberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3150–3163.
- ⁶⁰ N. T. M. Wilsmore, *J. Chem. Soc.* **1907**, *91*, 1938–1941.
- ⁶¹ A. D. Allen, T. T. Tidwell, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1081–1096.
- ⁶² T. T. Tidwell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5778–5785.
- ⁶³ P. Nechita, M. Roman, A. Cantaragiu Ceoromila, A. V. Dediu Botezatu, *Sustainability* **2022**, *14*, 16255.
- ⁶⁴ (a) A. Reiser, H.-Y. Shih, T.-F. Yeh, J.-P. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2428–2440. (b) A. Reiser, J. P. Huang, X. He, T. F. Yeh, S. Jha, H. Y. Shih, M. S. Kim, Y. K. Han, K. Yan, *European Polymer Journal* **2002**, *38*, 619–629.
- ⁶⁵ X. Y. Mak, A. L. Crombie, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1852–1873.
- ⁶⁶ L. Tenud, M. Weilenmann, E. Dallwigk, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 975–977.
- ⁶⁷ H. Staudinger, H. W. Klever, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 968–971.
- ⁶⁸ in *Ketenes II*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2006**, pp. 193–435.
- ⁶⁹ (a) W. T. Brady, H. G. Liddell, W. L. Vaughn, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 626–628. (b) W. T. Brady, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2676–2678.
- ⁷⁰ C. Henry, D. Bolien, B. Ibanescu, S. Bloodworth, D. C. Harrowven, X. Zhang, A. Craven, H. F. Sneddon, R. J. Whitby, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1491–1499.
- ⁷¹ R. Galaverna, T. McBride, J. C. Pastre, D. L. Browne, *React. Chem. Eng.* **2019**, *4*, 1559–1564.
- ⁷² T. P. Willumstad, O. Haze, X. Y. Mak, T. Y. Lam, Y.-P. Wang, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11450–11469.
- ⁷³ V. D. Pinho, B. Gutmann, C. O. Kappe, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37419–37422.
- ⁷⁴ B. Musio, F. Mariani, E. Śliwiński, M. Kabeshov, H. Odajima, S. V. Ley, *Synthesis* **2016**, *48*, 3515–3526.
- ⁷⁵ A. Hafner, S. V. Ley, *Synlett* **2015**, *26*, 1470–1474.
- ⁷⁶ S. Karlsson, R. Bergman, C. Löfberg, P. R. Moore, F. Pontén, J. Tholander, H. Sörensen, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 2067–2074.
- ⁷⁷ S. Fuse, Y. Otake, H. Nakamura, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6466–6473.
- ⁷⁸ (a) G. S. Singh, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7631–7649. (b) F. P. Cossío, A. Arrieta, M. A. Sierra, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 925–936. (c) M. I. Konaklieva, B. J. Plotkin, in *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry* (Ed.: A.B. Hughes), Wiley, **2011**, pp. 293–319.
- ⁷⁹ R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046–2048.
- ⁸⁰ R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781–853.
- ⁸¹ J. E. Baldwin, J. A. Kapecki, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4874–4879.
- ⁸² R. Huisgen, L. A. Feiler, P. Otto, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3444–3459.
- ⁸³ R. Huisgen, P. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5342–5343.
- ⁸⁴ T. Ishikawa, Ed., *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines and Phosphazenes and Related Organocatalysts*, Wiley, Chichester, **2009**.

- ⁸⁵ (a) A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Lectka, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4114–4119. (b) A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, D. Ferraris, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626–6635.
- ⁸⁶ (a) W. E. Truce, P. S. Bailey, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1341–1345. (b) W. T. Brady, G. A. Scherubel, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7447–7449.
- ⁸⁷ Informations recueillies auprès de Mettler Toledo.
- ⁸⁸ il existe uniquement quelques exemples de cétènes disubstitués formés par déshalogénéation ou réarrangement de Wolff ; voir ref 53
- ⁸⁹ S. R. Chemler, M. T. Bovino, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1076–1091.
- ⁹⁰ G. Li, S. R. S. S. Kotti, C. Timmons, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2745–2758.
- ⁹¹ H. Nakamura, Y. Ohizumi, J. Kobayashi, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2475–2478.
- ⁹² A. Nakagawa, Y. Iwai, H. Hashimoto, N. Miyazaki, R. Oiwa, Y. Takahashi, A. Hirano, N. Shibukawa, Y. Kojima, S. Omura, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1408–1415.
- ⁹³ R. B. Kinnel, H. P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376–3377.
- ⁹⁴ (a) J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247–258. (b) I. D. G. Watson, L. Yu, A. K. Yudin, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194–206. (c) A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5733–5733. (d) L. Degennaro, P. Trincherà, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881–7929.
- ⁹⁵ G. E. Ham, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3052–3055.
- ⁹⁶ S. Stanković, M. D'hooghe, S. Catak, H. Eum, M. Waroquier, V. Van Speybroeck, N. De Kimpe, H.-J. Ha, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 643–665.
- ⁹⁷ N. Hsueh, G. J. Clarkson, M. Shipman, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3632–3635.
- ⁹⁸ N. Hsueh, G. J. Clarkson, M. Shipman, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4908–4911.
- ⁹⁹ M. Ošeka, G. Laudadio, N. P. van Leest, M. Dyga, A. de A. Bartolomeu, L. J. Gooßen, B. de Bruin, K. T. de Oliveira, T. Noël, *Chem* **2021**, *7*, 255–266.
- ¹⁰⁰ M. Prieschl, D. Cantillo, C. O. Kappe, *J. Flow Chem.* **2021**, *11*, 117–125.
- ¹⁰¹ M. Andresini, L. Degennaro, R. Luisi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 203–209.
- ¹⁰² G. L. Closs, R. A. Moss, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4042–4053.
- ¹⁰³ (a) V. Pace, W. Holzer, N. De Kimpe, *The Chemical Record* **2016**, *16*, 2061–2076. (b) V. H. Gessner, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12011–12023.
- ¹⁰⁴ L. Degennaro, F. Fanelli, A. Giovine, R. Luisi, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 21–27.
- ¹⁰⁵ M. Colella, A. Tota, Y. Takahashi, R. Higuma, S. Ishikawa, L. Degennaro, R. Luisi, A. Nagaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10924–10928.
- ¹⁰⁶ T. von Keutz, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 10094–10098.
- ¹⁰⁷ (a) O. Okwundu, M. Fuseini, A. El-Shazly, M. Elkady, *J. Serb. Chem. Soc.* **2020**, *85*, 381–394. (b) N. Kockmann, C. Föll, P. Woias, in (Eds.: H. Becker, P. Woias), San Jose, CA, **2003**, p. 319.
- ¹⁰⁸ Voir Introduction, p.25-26
- ¹⁰⁹ R. Appel, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8240–8251.
- ¹¹⁰ T. Janecki, *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- ¹¹¹ A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236.
- ¹¹² F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129.
- ¹¹³ H. Staudinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 1145–1148.
- ¹¹⁴ (a) E. C. Lee, B. L. Hodous, E. Bergin, C. Shih, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11586–11587. (b) M. Hans, J. Wouters, A. Demonceau, L. Delaude, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10870–10877.
- ¹¹⁵ J. Caruano, G. G. Muccioli, R. Robiette, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10134–10156.
- ¹¹⁶ (a) H. H. Schneider, R. Schmiechen, M. Brezinski, J. Seidler, *European Journal of Pharmacology* **1986**, *127*, 105–115. (b) C. Shao, H.-J. Yu, N.-Y. Wu, P. Tian, R. Wang, C.-G. Feng, G.-Q. Lin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 788–791.
- ¹¹⁷ J. Royer, *Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- ¹¹⁸ (a) R. E. Gawley, *The Beckmann Reactions: Rearrangements, Elimination–Additions, Fragmentations, and Rearrangement–Cyclizations. In Organic Reactions*, Wiley, **2004**. (b) A. H. Blatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 215–260. (c) K. Kaur, S. Srivastava, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 18530–18572.
- ¹¹⁹ (a) A. Nicolaidis, *Chem. Commun.* **1969**, 1077–1078. (b) M. A. Iglesias-Arteaga, J. Sandoval-Ramírez, M. Y. Mata-Esma, O. Viñas-Bravo, S. Bernès, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 4921–4926.
- ¹²⁰ (a) A. L. Cardoso, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6479–6501. (b) P. Dauban, G. Malik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9026–9029.
- ¹²¹ (a) W. McCoull, F. A. Davis, *Synthesis* **2000**, 1347–1365. (b) D. Tanner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599–619.
- ¹²² (a) E. Richmond, N. Duguet, A. M. Z. Slawin, T. Lébl, A. D. Smith, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2762–2765. (b) N. Çelebi-Ölçüm, Y. Lam, E. Richmond, K. B. Ling, A. D. Smith, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11478–11482.

- (c) A. R. Evans, R. Martin, G. A. Taylor, C. H. M. Yap, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1635–1640. (d) M. A. Abou-Gharbia, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2961–2966.
- ¹²³ Z. Wang, X. Bi, P. Liao, X. Liu, D. Dong, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1309–1311.
- ¹²⁴ (a) M. Mondal, K. A. Wheeler, N. J. Kerrigan, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4108–4111. (b) M. Presset, K. Mohanan, M. Hamann, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4124–4127. (c) J.-Q. Li, R.-Z. Liao, W.-J. Ding, Y. Cheng, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6266–6269. (d) M. Kobayashi, K. Kondo, T. Aoyama, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 7019–7021. (e) M. Kobayashi, M. Tanabe, K. Kondo, T. Aoyama, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 1469–1471. (f) T. Kato, T. Chiba, S. Tanaka, *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, *13*, 461–464.
- ¹²⁵ (a) P.-L. Shao, X.-Y. Chen, S. Ye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8412–8416. (b) M. Fujiwara, M. Imada, A. Baba, H. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5974–5977. (c) R. Oda, S. Muneimiya, M. Okano, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1341–1343.
- ¹²⁶ F. Texier, R. Carrié, J. Jaz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 199–200.
- ¹²⁷ X. Chen, Z. Huang, J. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3098–3108.
- ¹²⁸ (a) S. France, H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, T. R. Wagerle, M. H. Shah, C. L. Dusich, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4245–4255. (b) S. France, A. Weatherwax, A. E. Taggi, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592–600.
- ¹²⁹ A. M. Hafez, A. E. Taggi, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853–10859.
- ¹³⁰ in *Ketenes II*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2006**, pp. 55–191.
- ¹³¹ A. Viceriat, Cycloaddition [3+2] de cétènes avec des aziridines, Université Grenoble Alpes, **2015**.
- ¹³² S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organometal. Chem.* **1967**, *9*, 165–168.
- ¹³³ R. E. Ireland, R. S. Meissner, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4566–4568.
- ¹³⁴ J. Grisel, Des cyclobutanones chirales vers la (-)-Salinosporamide A, Université Grenoble Alpes, **2012**.
- ¹³⁵ J. M. Goll, E. Fillion, *Organometallics* **2008**, *27*, 3622–3625.
- ¹³⁶ V. V. Krongauz, H. Y. Kim, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13808–13815.
- ¹³⁷ R. D. Kimbrough, R. W. Askins, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3683–3685.
- ¹³⁸ C. Verrier, S. Carret, J.-F. ois Poisson, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 8563–8569.
- ¹³⁹ B. Jennings, C. J. Lovely, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3725–3728.
- ¹⁴⁰ B. E. Love, J. Ren, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5556–5557.
- ¹⁴¹ F. Chemla, V. Hebbe, J.-F. Normant, *Synthesis* **2000**, 75–77.
- ¹⁴² M. Barbarotto, J. Geist, S. Choppin, F. Colobert, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2780–2787.
- ¹⁴³ Z. Li, X. Ren, P. Wei, H. Wan, Y. Shi, P. Ouyang, *Green Chem.* **2006**, *8*, 433.
- ¹⁴⁴ G.-Y. Gao, J. D. Harden, X. P. Zhang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191–3193.
- ¹⁴⁵ D. A. Evans, M. T. Bilodeau, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742–2753.
- ¹⁴⁶ C.-Y. D. Huang, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9541–9544.
- ¹⁴⁷ I. Arenas, M. Á. Fuentes, E. Álvarez, Y. Díaz, A. Caballero, S. Castillón, P. J. Pérez, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 3991–3999.
- ¹⁴⁸ R. A. Craig, N. R. O'Connor, A. F. G. Goldberg, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4806–4813.
- ¹⁴⁹ G.-Q. Liu, Y.-M. Li, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10094–10109.
- ¹⁵⁰ S. Minakata, J. Hayakawa, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1905–1907.

Résumé

Le travail présenté dans ce manuscrit concerne l'étude en chimie en flux continu de la réactivité des cétènes ainsi que la synthèse d'aziridines, pour le développement de la synthèse de γ -lactames par cycloaddition (3+2) entre un cétène et une aziridine. En premier lieu, la génération en flux de cétènes par déshydrochloration, suivie de leur cycloaddition [2+2] avec un éther d'énol ont été étudiées. Ces travaux nous ont fourni des informations importantes sur la cinétique du processus global pour différents cétènes (symétriques, dissymétriques, mono- et disubstitués) ainsi que sur la compatibilité des solvants et bases utilisés pour la formation des cétènes. L'aziridination en « batch » d'imines *via* un carbénoïde, peu reproductible, a également été étudiée à l'aide de la chimie en flux. Les paramètres du procédé (temps de résidence, mélange, température, précurseur d'halogénocarbénoïde) ont été optimisés. La réaction a pu être réalisée dans des conditions non-cryogéniques (40 °C, contre -78 °C en « batch »), grâce aux capacités de transfert de chaleur et de matière du flux, améliorant aussi la reproductibilité de la réaction. La robustesse du procédé a été démontrée par une productivité de 2,6 g/h sur la synthèse de la *N*-tosylphénylaziridine. La synthèse a ensuite été étendue à diverses *N*-tosylaziridines et β -chloroamines. La combinaison de ces deux procédures pour effectuer consécutivement la cycloaddition (3+2) de cétènes avec des aziridines, totalement en flux, présente des résultats encourageants.

Mots clés : Chimie en flux, cétènes, cyclobutanones, aziridines, carbénoïdes, γ -lactames

Abstract

The work reported in this manuscript concerns the study in continuous flow chemistry of the reactivity of ketenes as well as the synthesis of aziridines for the development of the γ -lactam synthesis by (3+2) cycloaddition between a ketene and an aziridine. First, the flow generation of ketenes by dehydrochlorination, followed by their [2+2] cycloaddition with an enol ether have been studied. This work afforded crucial information on the overall process as the kinetic of the cycloaddition of several ketenes (symmetrical, unsymmetrical, mono- and disubstituted), solvent compatibility and base to be used for the ketene generation. The non-reliable aziridine batch synthesis *via* a carbenoid addition on imine was also studied using flow chemistry. Process parameters (residence time, mixing, temperature, halogenocarbenoid precursor) were optimised. Improved heat and mass transfer in flow allowed us to run the reaction under non-cryogenic conditions (40 °C compared to -78 °C in batch) with a really good reproducibility. Robustness of the process was also proved by a productivity of 2.6 g/h on the synthesis of the *N*-tosylphenylaziridine. The synthesis was extended to several *N*-tosylaziridines and β -chloroamines. The combination of the two procedures to consecutively perform the (3+2) cycloaddition of ketene with aziridine utterly in flow shows encouraging results.

Key words: Ketenes, cyclobutanones, aziridines, carbenoids, γ -lactam, flow chemistry