THESE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE

L'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE DE MONTPELLIER

En Ingénierie moléculaire

École doctorale ED459

Unité de recherche UMR5253

Synthèse asymétrique de petits cycles et leur réarrangement *via* des extensions cycliques

Présentée par **Kim SPIELMANN**
le 26 Novembre 2018

Sous la direction de **Jean Marc CAMPAGNE**
Et **Renata MARCIA DE FIGUEIREDO**

Devant le jury composé de

Dr. Gaëlle CHOURAQUI, Chargée de recherche, Université de Marseille	Rapporteur
Dr. Maxime VITALE, Chargé de recherche, Chimie ParisTech	Rapporteur
Pr. Hélène GERARD, Professeure, Université Pierre et Marie Curie	Examinateur
Dr. Xavier MOREAU, Maître de conférences, Université de Versailles	Examinateur
Pr. Vincent LISOWSKI, Professeur, Université de Montpellier	Président
Dr. Renata MARCIA DE FIGUEIREDO, Chargée de recherche, ENSCM	Co-encadrante de thèse
Pr. Jean-Marc CAMPAGNE, Professeur, ENSCM	Directeur de thèse

« Vaut mieux en rire que s’en foutre »

Didier Super

Remerciements

Je remercie Dr. Gaëlle Chouraqui, chargée de recherche au CNRS à l'université de Marseille, Dr. Maxime Vitale, chargé de recherche à Chimie ParisTech, Pr. Hélène Gérard, professeure à l'université de Pierre et Marie Curie, Dr. Xavier Moreau, maître de conférences à l'université de Versailles et Pr. Vincent Lisowski, professeur à l'université de montpellier pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de le juger.

Un grand merci aux Dr. Renata Marcia de Figueiredo et Pr. Jean Marc Campagne ainsi qu'à toute l'équipe d'AM2N pour ces trois jolies années.

Abréviations

Å	Angstrom
Ac	Acétate
Acac	Acétylacétonate
AL	Acide de Lewis
Alk	Alkyle
A.O.	Addition oxydante
Ar	Aryle
Aq.	Aqueux
BL	Base de Lewis
Bn	Benzyle
Boc	*Tert*-butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
Cat.	Catalytique
Cbz	Carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
COD	Cyclooctadiène
Conv.	Conversion
Cy	Cyclohéxyle
Cp	Cyclopentadiène
DBU	1,8-diazabicylo[5,4,0]undec-7-ène
De	Excès diastéréomèrique
Dba	Dibenzylidèneacétone
DCM	Dichlorométhane
DFT	Density functional theory
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
Dr	Ratio diastéréomèrique
EDG	Electron donating group
Ee	Excès énantiomérique
Ent	Enantiomère
Es	énantiospécificité
ESI	Electrospray ionization
Et	Ethyle
Eq.	Equivalent
Equiv.	Equivalent
E.R.	Elimination réductrice
GEA	Groupement électroattracteur
HetAr	Hétéroaryle
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation spectroscopy
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy
HPLC	High-resolution liquid chromatography
Hz	Hertz
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons

*i*Bu	Isobutyle
ImH	Imidazole
*i*Pr	Isopropyle
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
L	Ligand
LG	Leaving group
M	Métal
Maj	Majoritaire
*m*CPBA	*meta*-chloroperbenzoic acid
Me	Méthyle
Mp	Melting point
MVCA	Mukaiyama vinylogue catalytique et asymétrique
Naph	Naphtalène
ND	Non déterminé
Nep	neopentyl glycolato
NHC	*N*-hétérocyclique carbène
NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
*n*Pr	*n*-propyle
NR	No reaction
Nu	Nucléophile
PCP	*p*-chlorophényle
PG	Groupement protecteur
Ph	Phényle
pH	Potentiel hydrogène
Pin	Pinacol
PMB	*p*-methoxybenzyle
PMP	*p*-methoxyphenyle
Qt	Quantitatif
Rac	Racémique
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Rt	Room temperature
TA	Température ambiante
TBAT	Tétrabutylammonium difluorotriphénylsilicate
TBS/TBDMS	*Tert*-butyldiméthylsilyle
TBME	*Tert*-butylmethyléther
*t*Bu	*Tert*-butyle
TC	Thiophène carboxylate
TES	Triéthylsilyle
Tf	Triflate
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
Tol	Toluène
TS	Transition state
Ts	Tosyle
UV	Ultraviolet
VC	Voltamétrie cyclique

INTRODUCTION GENERALE **1**

CHAPITRE 1 ..... **3**

REACTION DE MUKAIYAMA VINYLOGUE CATALYTIQUE ET ASYMETRIQUE **3**

I. RAPPEL HISTORIQUE **4**

II. MUKAIYAMA VINYLOGUE CATALYTIQUE ET ASYMETRIQUE (MVCA) **5**

III. SYNTHESE ASYMETRIQUE DE LACTONES **7**

1. Etat de transition à 8 chainons (Cuivre en tant qu'acide de Lewis) **10**

2. Réaction d'hétéro Diels-Alder entre le diénolate de Cuivre et l'electrophile **10**

3. Passage par un π-allyl cuivre **11**

IV. ETUDE APPROFONDIE DU MECANISME DE FORMATION DE LA δ-LACTONE α,β-INSATUREE **12**

1. Formation de l'espèce pré-catalytique CuFL* (étape (a), Schéma 25) **14**
a. Analyse par RMN du fluor 14
b. Voltamétrie cyclique 16
i. Principe 16
ii. Résultat et discussion 17

2. Formation de l'espèce catalytique 22 (Etape (b), Schéma 27) **20**
a. Etude théorique 21
b. Etude experimentale 23

3. Structure de l'espèce catalytique 22 ..... **24**
a. Analyse expérimentale 25
b. Analyse théorique de la structure de 22 26

4. Condensation de l'aldéhyde avec l'espèce catalytique 22 (étape (c), Schéma 37) **28**
a. Mécanismes d'additions 29
b. Régiosélectivité γ *vs* α de la MVCA 30

5. Terminaison du cycle catalytique et régénération de l'espèce catalytique **31**
a. Etude DFT de l'étape de lactonisation 32
b. Régénération de l'espèce catalytique 22 33

6. Cycle catalytique complet de la MVCA **33**

7. Stéréosélectivité *Z*/*E* **35**

8. Sélectivité *syn*/*anti* et énantiosélectivité **36**

9. Conclusion et perspective 36

CHAPITRE 2 39

OUVERTURES STEREOSELECTIVES DE LACTONES BENZYLIQUES 39

I. REACTIONS DE COUPLAGES CROISES SUR DES CARBONES HYBRIDES SP^3 40

II. REACTIONS DE COUPLAGES CROISES EN POSITION BENZYLIQUE 42

1. Fonctionnalisations stéréospecifiques en position benzylique catalysées avec des complexes de Palladium 43
a. Mécanisme réactionnel 43
b. Réactions de couplages croisées énantiospécifiques 45
i. Nucléophiles mous 45
ii. Nucléophiles durs 47

2. Fonctionnalisations stéréospécifiques en positions benzyliques catalysées par des complexes de nickel 50
a. Mécanisme réactionnel 50
b. Réactions de couplages croisés énantiospécifiques 51
i. Couplage croisé de type Kumada-Corriu 51
ii. Couplages croisés de type Negishi 55
iii. Couplage croisé de type Suzuki 57
iv. Réaction de Heck 61

3. Bilan 64

III. FONCTIONNALISATION STEREOSPECIFIQUE DE δ-LACTONES ET APPLICATIONS POUR LA SYNTHESE DE SUBSTANCES NATURELLES 64

1. Point de départ 64

2. Couplages croisés sur des lactones tétrasubstituées 65
a. Couplages croisés catalysés au Nickel 65
b. Couplage croisé catalysé au Palladium 66
i. Nucléophiles mous 66
ii. Nucléophiles durs 67
a. Bilan 68

3. Hydrogénolyse stéréospécifique de lactones benzyliques 68

4. Synthèse de la lactone 80 69

5. Hydrogénolyse stéréospécifique de la lactone 80 70
a. Résultats préliminaires 70
b. Modification du substituant porté par l'oxygène 70
c. Ajout d'additifs lors de l'hydrogénolyse de la lactone 80 72

6. Synthèse du (*R*)-curcumène et du (*R*)-*ar*-himachalène 73
a. Synthèse du (*R*)-ar-himachalène 74
b. Synthèse du (*R*)-curcumène 75

IV. Conclusion 75

CHAPITRE 3 77

OUVERTURE PALLADO-CATALYSEE D'AZIRIDINES ET DE CYCLOPROPANES 77

I. POINT DE DEPART : 78

II. STRATEGIE DE FORMATION DE COMPLEXES η^3-ALLYLPALLADIUM NUCLEOPHILES 81

1. Introduction 81

2. Utilisation de réducteurs pour modifier l'environnement électronique du Palladium 81

3. Versions asymétriques 84

4. Mécanisme réactionnel 85

III. UMPOLUNG PALLADOCATALYSE SUR DES VINYL-AZIRIDINES ET DES VINYL-CYCLOPROPANES 88

1. Essais sur vinyl-cyclopropanes 89
a. Réaction avec les aldéhydes et cétones 89
i. Aldéhydes 90
ii. Cétones 90
- Réaction avec la cyclohexanone 90
- Réaction avec des cétones acycliques 91

b. Autres électrophiles 92

2. Essais sur les vinyl-aziridines 92
a. Réaction avec les aldéhydes et cétones 93
b. Réaction avec des imines 93

IV. CYCLOADDITION (3+2) PALLADOCATALYSEE 98

1. Vinyl-aziridines et vinyl-oxazolidinones 98
a. Réaction sur des hétérocumulènes 99
b. Réaction avec les alcènes appauvris en électron 101
c. Réaction sur les imines 107
d. Réactions sur d'autres electrophiles 107

2. Vinyl-cyclopropanes 108
a. Réactions diastéréosélectives et racémiques 109

b. Réactions diastéréo- et énantiosélectives 111
i. Mono-catalyse 111
ii. Catalyse duale 112

3. Bilan 113

V. CYCLOADDITION (3+2) PALLADOCATALYSEE ENTRE IMINES CYCLIQUES ET VINYL-AZIRIDINES 113

1. Etendue de la réaction en version racémique 114

2. Optimisation de la diastéréosélectivité 115

3. Extension de la transformation à d'autres substrats 117

4. Proposition d'un cycle catalytique 119

5. Post-transformation de l'imidazolidine 124 119

6. Développement d'une version asymétrique 121
a. Transfert de chiralité à partir d'une vinyl-aziridine énantioenrichie 121
b. Utilisation de catalyseurs chiraux 122
i. Mono-catalyse 122
- Phosphoramidites : 124
- Biphosphines : 124

ii. Catalyse duale 125
c. Optimisation de l'ee et du dr avec le ligand L12 127
d. Etendue de la synthèse énantiosélective d'imidazolidines dans ces conditions « optimisées » 128

VI. CYCLOADDITIONS (3+2) PALLADOCATALYSEES ENTRE IMINES CYCLIQUES ET VINYL-CYCLOPROPANES 129

1. Développement des conditions réactionnelles 129

2. Etendue de la réaction 131

3. Transfert de chiralité 132

4. Discussion mécanistique 133

5. Développement d'une version asymétrique 135

6. Post-transformation de la pyrrolidine 188 136

VII. CONCLUSION 137

CONCLUSION ET PERSPECTIVES 139

I. BILAN 140

II. PERSPECTIVE 141

1. Hydrogénolyse des aziridines 141

2. Synthèse de 3-pyrrolines 143

PARTIE EXPÉRIMENTALE 145

GENERAL CONSIDERATION 146

CHAPITRE 1 REACTION DE MUKAIYAMA VINYLOGUE CATALYTIQUE ET ASYMETRIQUE 147

CHAPITRE 2 OUVERTURES STEREOSELECTIVES DE LACTONES BENZYLIQUES 156

CHAPITRE 3 OUVERTURE PALLADO-CATALYSEE D'AZIRIDINES ET DE CYCLOPROPANES 170

1. Synthesis of vinylaziridine 117, 142, 144, 145, 162 and 163: 170

2. Synthesis of cyclic N-sulfonylimines 146-149: 175

3. Pallado-catalyzed umpolung reaction with vinyl-aziridines 177

4. Synthesis of imidazolidines 124, 150-161, 164 and 165 179

5. Post-transformation of 3-benzyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydro benzo[*e*]imidazo[1,2*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 124 197

6. Asymmetric synthesis of imidazolidines 124, 150, 151, 153, 157 and 161 202

7. Synthesis of vinyl-cyclopropanes 108 and 183-187 207

8. Synthesis of pyrrolidine 188-196 212

Introduction générale

L'inspiration, clef de voûte de l'innovation et de l'évolution, naît de l'observation. La nature, merveille d'esthétisme et d'efficacité, en est un modèle de choix. L'identification de substances naturelles sophistiquées a conduit les chimistes à développer des outils synthétiques de plus en plus perfectionnés pour y accéder. Le siècle dernier a notamment été témoin de progrès considérables tant dans le domaine de la catalyse que dans ses applications en synthèse totale. Ce jeu d'initié a permis une meilleure compréhension des mécanismes réactionnels et de la chimie en général.

Afin de synthétiser ces molécules d'interêts, l'une des stratégies employée est la fonctionnalisation de « briques moléculaires ». En effet, à partir de ces structures simples et polyvalentes, de nombreuses transformations peuvent être envisagées. Par ailleurs, une partie, voire l'intégralité, de l'information chirale peut être portée par ces « briques moléculaires » permettant la synthèse stéréocontrôlée de substances diverses et variées.

Ce travail est consacré à l'élaboration asymétrique de petits cycles et à leur fonctionnalisation. Dans un premier temps, des travaux antérieurs du laboratoire sur la synthèse énantiosélective de δ-lactone par une réaction de Mukaiyama vinylogue catalytique et asymétrique seront présentés. Ces δ-lactones énantioenrichies ont par la suite été utilisées pour le développement de nouvelles transformations et la synthèse asymétrique de produits naturels. (Schéma 1)

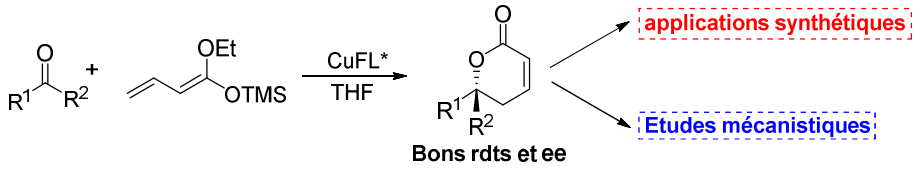


Schéma 1

Par le passé, la synthèse stéréocontrôlée de cyclopropanes et d'aziridines contenant un centre tétrasubstitué par une réaction organocatalysée a été développée au laboratoire. Ces petits cycles hautement fonctionnalisés sont des substrats de choix pour accéder à des molécules « plus complexes ». Ainsi, dans les chapitres suivants de ce manuscrit de thèse, leur réactivité a été plus particuliérement étudiée. (Schéma 2)

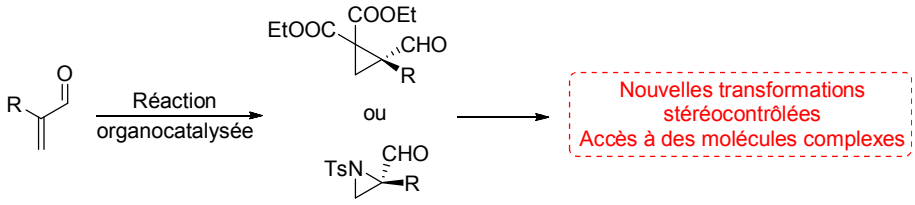


Schéma 2

Chapitre 1
Réaction de Mukaiyama vinylogue catalytique et asymétrique

I. Rappel historique

La réaction d'aldolisation est l'une des plus connues et étudiées en chimie organique. Il s'agit d'une réaction entre un énol (ou énolate) **1** et un électrophile carbonylé **2**. Le produit ainsi obtenu est un composé β-hydroxy carbonylé **3**. (Schéma 3)

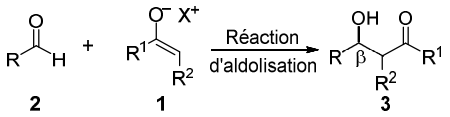


Schéma 3

Par analogie, la réaction d'aldolisation vinylogue correspond à l'addition d'un diénolate **4** sur un dérivé carbonylé (e.g. un aldéhyde) permettant d'obtenir des composés carbonylés α,β-insaturés possédant une fonction hydroxyle en position δ. (Schéma 4)

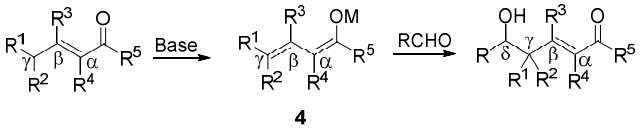


Schéma 4

Cependant, l'aldolisation vinylogue souffre d'un manque de régiosélectivité. En effet, les réactions d'aldolisation directes entre un γ-diénolate et un aldéhyde aboutissent souvent à un mélange des produits d'additions en position α et γ. (Schéma 5)

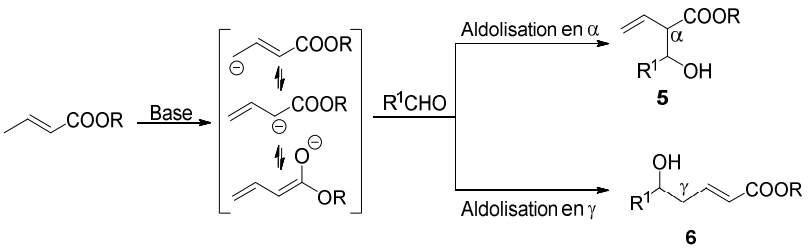


Schéma 5

En conditions cinétiques, le produit d'aldolisation α **5** est généralement obtenu de façon quasi-exclusive. En conditions thermodynamiques, le produit γ **6** peut être formé majoritairement mais toujours en mélange avec le composé α en quantité non négligeable. Compte tenu de ce manque de régiosélectivité, la réaction d'aldolisation vinylogue n'a pas connu d'application synthétique avant les années 70.[1]

En 1975,[2] pour pallier ce problème de régiosélectivité α/γ, le groupe de Mukaiyama a décrit l'utilisation de diénolates silylés en association avec un acide de Lewis ($TiCl_4$). Grâce à ces conditions réactionnelles le produit d'aldolisation en position γ est formé exclusivement et

[1] (a) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassu, G. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1929 (b) Casiraghi, G.; Battistin, L.; Curti, C.; Rassu, G.; Zanard, R. *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 3076 (c) Kalesse, M. *Top. Curr. Chem.* **2005**, 244, 43
[2] Mukaiyama, T. ; Ishida, A. *Chem. Lett.,* **1975**, 319

peut être isolé avec des bons rendements (Schéma 6). Ce nouveau type de transformation a été désigné par réaction de Mukaiyama vinylogue. Par la suite, le terme « Mukaiyama vinylogue » a été utilisé de façon générique quelque soit le type d'activation utilisé (acide ou base de Lewis).

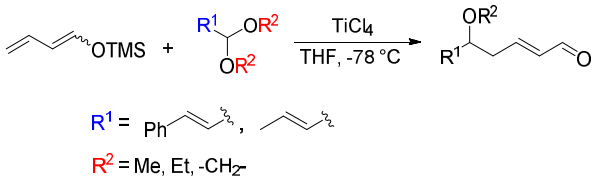


Schéma 6

En 1979, le groupe de Paterson et Fleming[3] démontre que l'utilisation de $ZnBr_2$ en présence de dinéolate silylé permet d'obtenir les mêmes résultats.

Le groupe de Katzenellenbogen a également développé une transformation de type Mukaiyama vinylogue exclusivement en position γ grâce à l'utilisation d'un diénolate de cuivre **7**. Dans ce cas, la stéréochimie de la double liaison obtenue est *E*.[4] (Schéma 7)

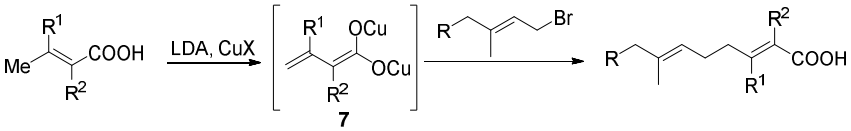


Schéma 7

De par sa polyvalence, son intérêt synthétique (création d'une nouvelle double liaison) et sa sélectivité, la réaction de Mukaiyama vinylogue a rapidement été reconnue et utilisée pour la synthèse de molécules complexes.[5]

II. Mukaiyama vinylogue catalytique et asymétrique (MVCA)

Cependant, malgré son grand intérêt, la version catalytique et asymétrique de la réaction de Mukaiyama vinylogue a été pendant longtemps inexplorée. Deux types d'activations peuvent être envisagés (Schéma 8) :

- Par activation de l'aldéhyde à l'aide d'un acide de Lewis (titane, cuivre…) combiné à un ligand chiral (e.g. PyBox, BINOL…), ou d'un organocatalyseur.[6]

---

[3] Fleming, I.; Goldhill, J.; Paterson, I. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 3209

[4] (a) Katzenellenbogen, J. A.; Crumrine, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5662 (b) Savu, P.M.; Katzenellenbogen, J.A. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 239

[5] a) Kalesse, M. *Top. Curr. Chem.* **2005**, 244, 43 b) Patron, A.P.; Richter, P.K.; Tomaszewski, M.J.; Miller, R.A.; Nicolaou, K.C.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1147 c) Evans, D.A. ; Black, W.C.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4497 d) Kalesse, M.; Cordes, M.; Symkenberg, G.; Lu, H-H. *Nat. Prod. Rep.*, **2014**, 31, 563

[6] a) Singer, R.A. ; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 12360
b) Denmark, S.E.; Heemstra, J.R. *Synlett,* **2004**, 13, 2411 ; Denmark, S.E.; Beutner, G.L.; Wynn, T.; Easgate, M.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3774 ; Denmark, S.E.; Heemstra, JR, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 7800-7801.
c) Evans, D.A.; Hu, E.; Burch, J.D.; Jaeschke, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5654

- Par activation de l'énolate en utilisant un métal de transition (cuivre) couplé avec un ligand chiral (e.g. BINAP)[7] ou une base de Lewis chirale

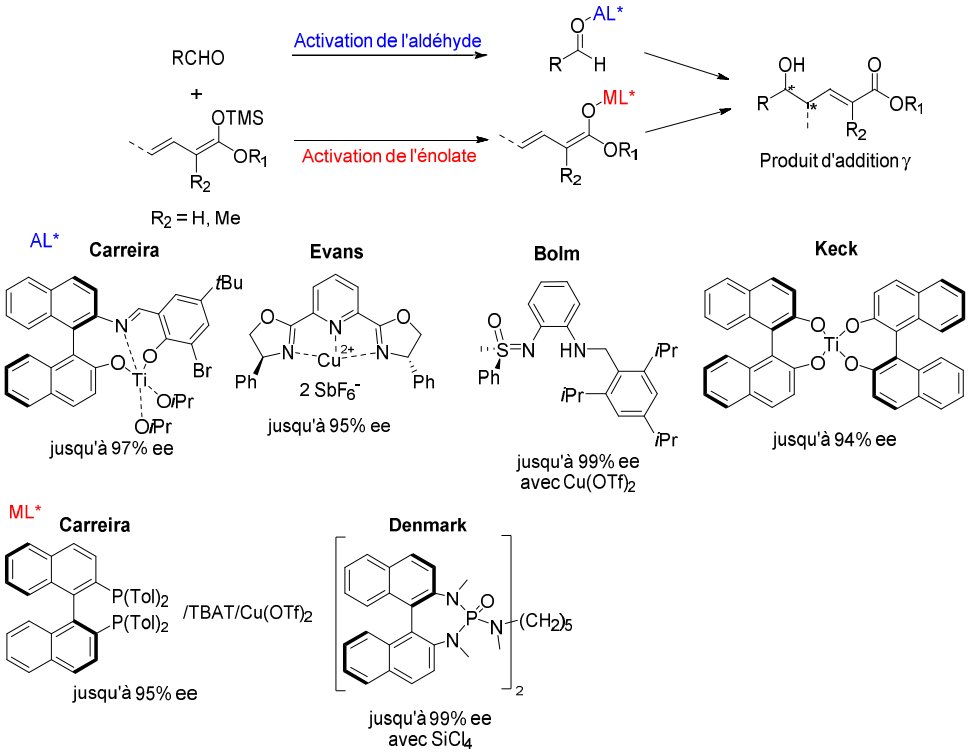


Schéma 8

La stratégie par activation de l'énolate sera plus particulièrement développée dans cette partie. En 1998, le groupe de Carreira[7a] décrit l'utilisation d'un nouveau catalyseur initialement défini comme [CuF_2•(*S*)-Tol-BINAP] pour la réaction de MVCA entre un diénolate silylé cyclique **8** et divers aldéhydes (aromatiques, hétéroaromatiques et α,β-insaturés). Fort de cette nouvelle méthodologie, le produit d'aldolisation en position γ **9** est obtenu avec de bons rendements et excès énantiomériques (allant jusqu'à 95%). (Schéma 9)

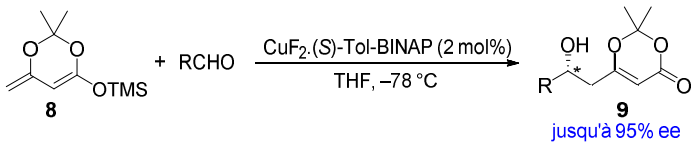


Schéma 9

---

d) Heumann, L.V.; Keck, G.E. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4275

e) Langner, M.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5984 ; Rémy, P.; Langner, M.; Bolm, C. *Org. Lett.,* **2006**, 8, 1209

f) Frías, M.; Cieślik, W.; Fraile, A.; Rosado-Abón, A.; Garrido-Castro A.F.; Yuste F.; Alemán, J. *Chem.Eur.J.* **2018**, 24, 10906

g) Hosokawa, S.; *Tetrahedron Letters*, **2018**, 59, 77

h) Bisai, V. *Synthesis*, **2012**, 44, 1453

[7] a) Kruger, J.; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 837 ; Pagenkopf, B.L.; Kruger, J.; Stojanovic, E.M.; Carreira, E.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3124

b) Bluet, G.; Campagne, J.M. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 5507 ; Bluet, G.; Campagne, J.M. *J. Org. Chem.,* **2001**, 66, 4293 ; Bluet, G.; Bazan-Tejeda, B.; Campagne, J.M. *Org. Lett.,* **2001**, 3, 3807 ; Bazàn-Tejeda, B. ; Georgy, M. ; Campagne, J.-M. *Synlett* **2004**, 720

Le catalyseur est formé *in situ* en présence de $Cu(OTf)_2$, de TBAT ($NBu_4SiPh_3F_2$) et d'un ligand chiral de type biphosphine tel que le (*S*)-Tol-BINAP. Le TBAT, source d'ion F^-, permettrait de former le complexe métal-F (CuF). Contrairement aux autres sources d'ion F^- telles que le NaF ou le TBAF (NBu_4F), le TBAT possède l'avantage d'être non hygroscopique.

Un mécanisme réactionnel est proposé par les auteurs (Schéma 10). Il semblerait que l'espèce précatalytique soit un Cu(I) et non un Cu(II). Cette hypothèse est confirmée par l'observation qu'un complexe de Cu^IF (formé à partir du mélange (*S*)-Tol-BINAP, $(Cu^IOTf)_2 \bullet C_6H_6$ + TBAT) permet également de catalyser la réaction. Ce résultat associé à la description de la réduction du Cu(II) en Cu(I) par des énol silylés[8] a conduit les auteurs à suggérer que l'espèce catalytique est un complexe de Cu(I).

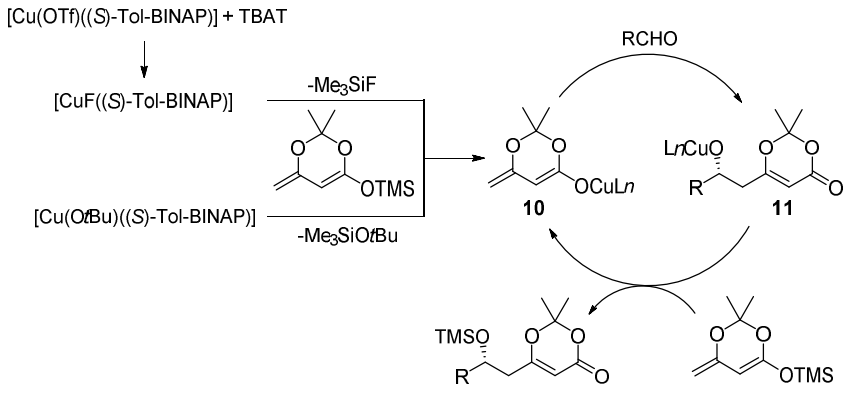


Schéma 10

En premier lieu, un transfert de la fonction diénolate a lieu entre le silicium et le cuivre générant le métallodiénolate **10**. En présence d'un aldéhyde, la réaction d'aldolisation peut s'effectuer engendrant la formation d'un alcoolate de cuivre **11**. Par analogie avec l'étape d'initiation, la régénération de l'espèce catalytique peut être envisagée comme un transfert de la fonction diénolate entre le silicium et le cuivre. De ce fait, la réaction peut être catalysée directement par un alcoolate de cuivre comme démontré par l'utilisation du complexe [Cu(O*t*Bu)•((*S*)-Tol-BINAP)].

III. Synthèse asymétrique de lactones

Cette méthodologie développée par le groupe de Carreira a ensuite été reprise au laboratoire, en remplaçant le diénolate silylé **8** par un diénolate acyclique possédant un groupement méthyle en position α **12**. L'utilisation du catalyseur de Carreira a permis d'isoler les aldols correspondants avec des bons rendements et excès énantiomériques (jusqu'à 77%).[7b] (Schéma 11)

[8] a) Kobayashi, Y.; Taguchi, T.; Morikawa, T.; Tokuno, E.; Sekiguchi, S.*; Chem. Pharm. Bull.,* **1980**, 28, 262; b) Jardine, F.H.; Rule, L.; Vohra, A.G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 238.

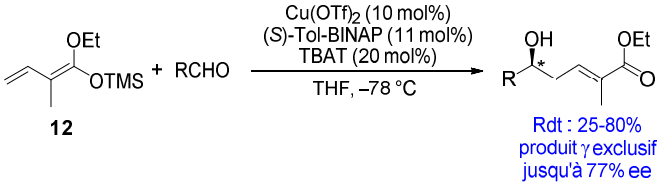


Schéma 11

S'appuyant sur les travaux du groupe de Carreira, un cycle catalytique a été postulé.[7b] Cependant, ce cycle catalytique simplifié ne semble pas rendre compte de l'énantiosélectivité observée. En effet, la source de chiralité sur le cuivre semble être très éloignée de l'aldéhyde pro-chiral. (Schéma 12)

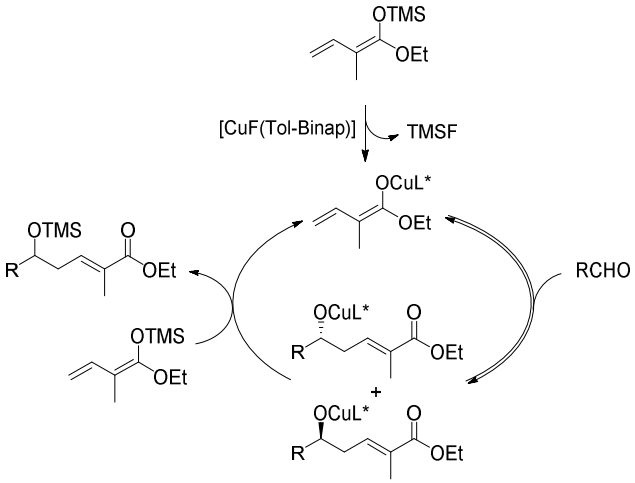


Schéma 12

Afin de donner une explication sur l'origine de cette sélectivité, le passage par un énolate de cuivre en position α **13** avait été postulé. En effet dans ce cas un mécanisme *via* un état de transition à six chainons pourrait être envisagé.[9] (Schéma 13)

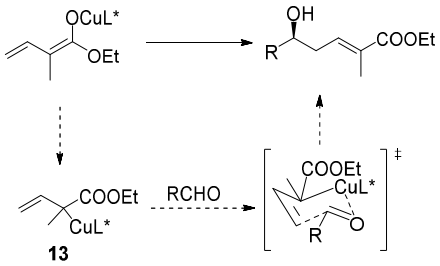


Schéma 13

Si cette hypothèse est avérée, un groupement méthyle en position γ devrait conduire à la formation diastéréocontrôlée du produit d'aldolisation vinylogue *anti* **14**.

[9] Bazan-Tejeda, B.; Bluet, G.; Broustal, G.; Campagne, J.M. *Chem. Eur. J.,* **2006**, 12, 8358

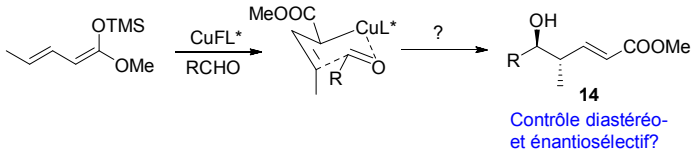


Schéma 14

Cependant en présence du catalyseur de Carreira et du benzaldéhyde, le produit majoritaire observé n'est pas le produit d'aldolisation vinylogue γ « linéaire » **14** attendu mais la lactone α,β-insaturée **15**. Celle-ci est obtenue avec une excellente diastéréosélectivité *anti*/*syn* de 98:2 et un bon excès énantiomérique de 87%. Le produit linéaire **14** a quant à lui été isolé sans aucune diastéréosélectivité *syn*/*anti* et un excès énantiomériques très faible (< 10% ee pour les deux diastéréomères). Le rapport de lactone/linéaire déterminé par RMN ^{1}H est de 90/10 en faveur de la lactone. (Schéma 15)

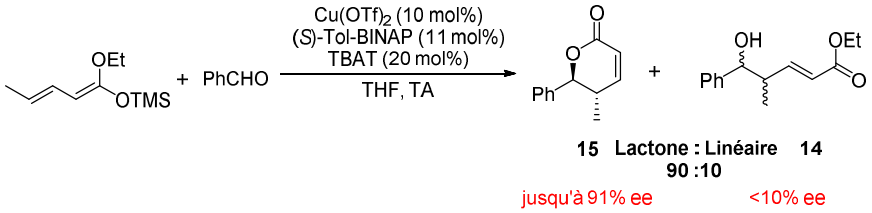


Schéma 15

Les δ-lactones α,β-insaturées sont présentes dans de nombreux produits naturels[10] et peuvent également servir d'excellents « building blocks »[11] (e.g. la lactone de Prelog-Djerassi). Cette réactivité fortuite permet un accès rapide à ce type de structure avec de bons rendements et bons excès dia- et énantiomériques. La réaction a par la suite été étendue à des cétones.[12] (Schéma 16)

---

[10] Leptomycin B and callystatin A: a) Kobayashi, M.; Wang, W.; Tsutsui, Y.; Sugimoto, M.; Murakami, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8291 b) Smith, A. B.; Brandt, B. M. *Org. Lett*. **2001**, 3, 1685 c) Murakami, N.; Sugimoto, M.; Kobayashi, M. Bioorg. *Med. Chem.* **2001**, 9, 57
Boronolide: Ghosh, A. K.; Bilcer, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1003 and references therein
Ratjadone: Christmann, M.; Bhatt, U.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 4364
Gonodiol: Surivet, J. P.; Vatèle, J. M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13011 and references therein
Pironetin: Watanabe, H.; Watanabe, H.; Bando, M.; Kido, M.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9755
δ-Lactones isolated from Cryptocarya latifolia: Jorgensen, K. B.; Suenaga, T.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8855
Umuravumbolide: Reddy, M. V. R.; Rearick, J. P.; Hoch, N.; Ramachandran, P. V. *Org. Lett.* **2001**, 3, 19
Spicigerolide: Pereda-Miranda, R.; Fragoso-Serrano, M.; CerdaGarcia-Rojas, C. M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 47
[11] a) Oppolzer, W.; Walther, E.; Pérez Balado, C.; De Brabander, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 809 b) Hiscock, S. D.; Hitchcock, P. B.; Parsons, P. J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 11567 c) Chow, H.; Fleming, I. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1998, 2651 d) Cossy, J.; Bauer, D.; Bellosta, V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4187. (e) Pilli, R. A.; Kleber, C.; Souto, C. R. O.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7811. (f) Boucard, V.; Broustal, G.; Campagne J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225
[12] Moreau, X.; Bazan-Tejeda, B.; Campagne, J.M., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7288

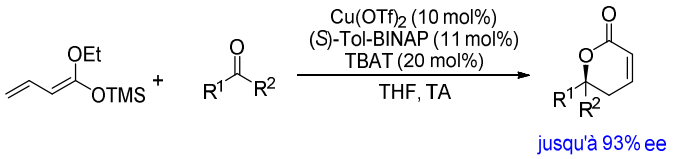


Schéma 16

Afin d'expliquer le comportement de ces diénolates silylés vis-à-vis de la réaction de MVCA avec des aldéhydes et cétones, plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la formation de cette lactone.

1. Etat de transition à 8 chaînons (Cuivre en tant qu'acide de Lewis)

Le $Cu(OTf)_2$ combiné avec le ligand chiral Tol-BINAP pourrait jouer le rôle d'acide de Lewis et activer à la fois l'aldéhyde et le diénolate silylé grâce à un état de transition à 8 chaînons. (Schéma 17)

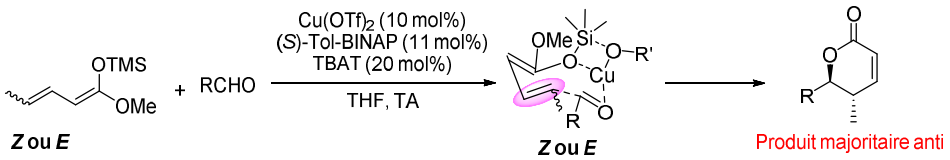


Schéma 17

Cependant cette hypothèse a été rapidement invalidée car elle ne permet pas d'expliquer la diastéréosélectivité *anti* toujours observée quelle que soit la configuration *Z* ou *E* de la double liaison terminale du diénolate silylé.

2. Réaction d'hétéro Diels-Alder entre le diénolate de Cuivre et l'electrophile

Une réaction d'hétéro Diels-Alder peut également être envisagée.[13] (Schéma 18)

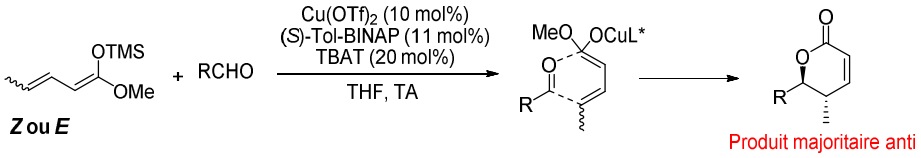


Schéma 18

Ici aussi la conformation de la double liaison du diénolate devrait avoir un impact sur la diastéréosélectivité, or ce n'est pas ce qui est observé. Ce mécanisme est donc également peu plausible.

[13] a) Du, H.; Zhao, D.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5964 b) Jorgensen, K.A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3558 c) Danishefsky, S.J. *Aldrichimica Acta* **1986**, 19, 59.

3. Passage par un π-allyl cuivre

Afin d'expliquer la génération de cette δ-lactone, la réaction entre le complexe de cuivre et le diénolate pourrait aboutir à la formation d'une espèce π-allyl cuivre en équilibre avec les formes C- et O-énolates. (Schéma 19)

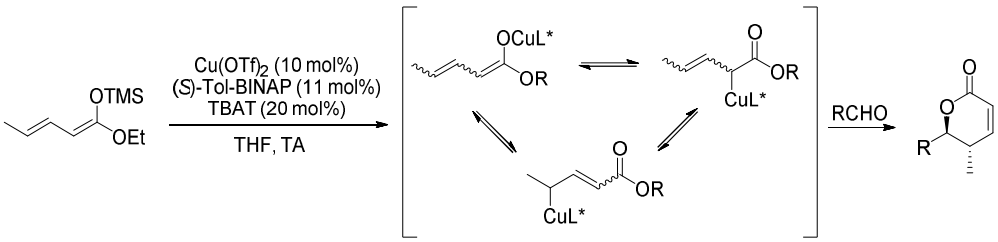


Schéma 19

De nouveaux résultats expérimentaux ont été obtenus suite à l'utilisation du ligand Segphos[14] pour catalyser la réaction de MVCA. Contrairement au Tol-BINAP, ce ligand permet de catalyser la transformation à –78 °C, conduisant à la formation d'un mélange 1:1 des deux diastérèomères du produit d'aldolisation α **16a** et **b** (chacun possédant un faible ee). (Schéma 20)

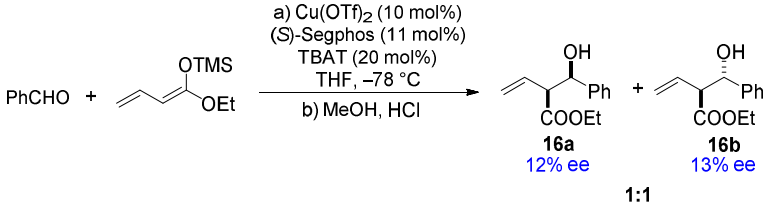


Schéma 20

Afin de déterminer l'évolution des différents produits d'aldolisation (α et γ) à température ambiante dans les conditions de la réaction de MVCA, ceux-ci ont été synthétisés en version racémique puis séparés par flash chromatographie. (Schéma 21)

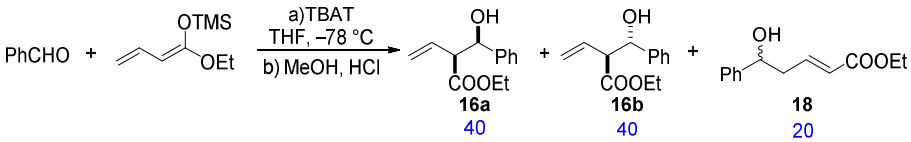


Schéma 21

Après séparation, ces trois produits ont été traités indépendamment avec une quantité catalytique de cuivre chiral (Cu(O*t*Bu)•[(*S*)-Tol-BINAP]). Les deux produits d'aldolisation α **16a** et **b** ont abouti au même résultat : un mélange de la lactone **17** (85 % ee) avec le produit d'aldolisation γ **18** (ratio de 70/30 en faveur du produit linéaire). Le produit d'aldolisation γ **18** est quant à lui resté inchangé dans les mêmes conditions. (Schéma 22)

[14] Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T.; Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 264

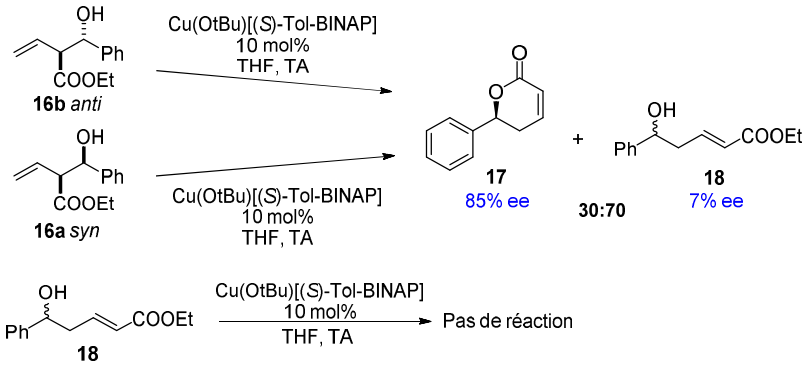


Schéma 22

Suite à ces observations, il semblerait que cette réaction de MVCA se déroule en deux étapes successives : une première, non sélective conduisant à la formation du produit d'α aldolisation (produit cinétique), puis une deuxième correspondant à un « réarrangement » pour aboutir au mélange de la lactone énantio-enrichie avec le produit linéaire d'aldolisation γ (produits thermodynamiques).

Il a été démontré que la deuxième étape ne correspond pas à un réarrangement intramoléculaire. En effet, lorsque le produit d'aldolisation α **16b** est traité avec le catalyseur de cuivre en présence d'un autre aldéhyde, un mélange des deux lactones **17** et **19** correspondantes est obtenu. (Schéma 23)

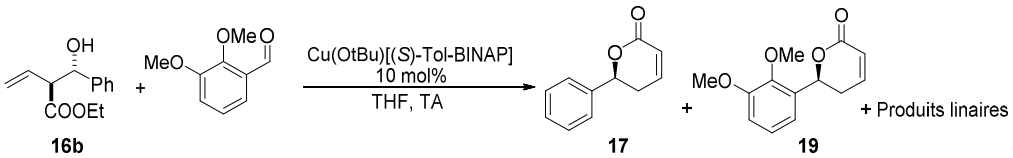


Schéma 23

Ainsi, la deuxième étape pourrait être considérée comme une réaction de rétroaldolisation de l'alcoolate de cuivre **20** aboutissant à la formation d'un complexe allyle-cuivre **21** qui serait l'espèce réactive pour la transformation asymétrique. (Schéma 24)

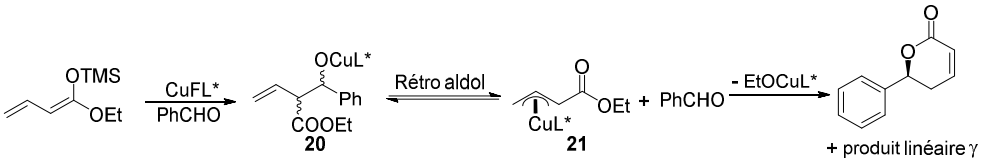


Schéma 24

IV. Etude approfondie du mécanisme de formation de la δ-lactone α,β-insaturée

L'étude du mécanisme complexe de ces réactions a conduit à la formation d'un consortium (financé par l'ANR) regroupant différentes compétences :

- Etudes théoriques (DFT) : Prof. Hélène Gérard (UPMC)
- Etudes physiquo-chimiques (RMN ; voltamétrie cyclique) : Dr. Jacques Maddaluno ; Dr. Muriel Durandetti ; Pr. Hassan Oulyadi (IRCOF, Rouen)
- Etudes expérimentales (Synthèse organique) : Laboratoire de thèse

Ma participation à ce projet a été tardive et partielle (bien après la fin du financement ANR). Elle a surtout consisté à vérifier expérimentalement certaines hypothèses soulevées par les études DFT menées par le Prof. Hélène Gérard. Les paragraphes suivants ont pour objectif de donner une vision globale des résultats obtenus lors de ce travail pluridisciplinaire.

Initialement, au vu du cycle catalytique postulé, plusieurs points nécessitaient d'être éclaircis. (Schéma 25)

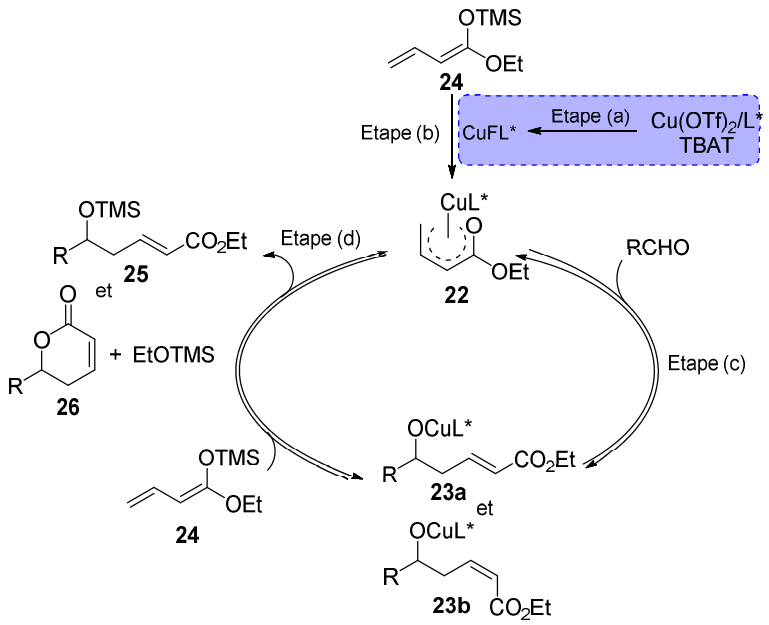


Schéma 25

- Comment le pré-catalyseur CuF•L* est-il généré à partir du mélange $Cu(OTf)_2$•L* et TBAT (Etape (a), Schéma 25) ? Cette question est essentielle pour connaître l'état d'oxydation du cuivre (Cu(I) vs Cu (II)) et orienter les calculs DFT.
- Comment se forme le diénolate de cuivre **22** (étape (b), Schéma 25) et *via* quel mécanisme ? Cette étape (b) peut être considérée comme un miroir de l'étape (d) permettant de régénérer l'espèce catalytique **22** à partir de l'alcoolate intermédiaire **23a** ou **23b** et du diénolate silylé **24**.
- Quelle(s) est (sont) la/les structure(s) privilégiée(s) pour le diénolate de cuivre **22** ?
- Quels sont les mécanismes permettant d'accéder aux produits linéaires **25** et à la lactone **26** (étape (c), Schéma 25) ?
- Comment les différentes sélectivités *E/Z*, *syn/anti* et énantio peuvent être expliquées ?

- Peut-on décrire un cycle catalytique complet (quelle est par exemple l'étape limitante du cycle catalytique) ?

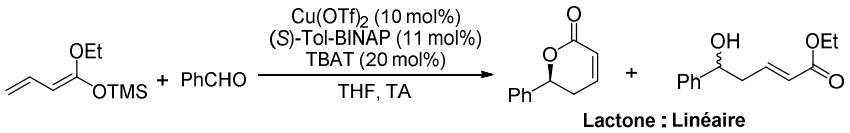
Grâce à cette étude multidisciplinaire, une meilleure compréhension du mécanisme réactionnel était attendue, et ainsi, une amélioration de la sélectivité et une extension de la réaction de MVCA pourraient être envisagées.

1. Formation de l'espèce pré-catalytique CuF•L* (étape (a), Schéma 25)

Expérimentalement, les conditions réactionnelles impliquaient la séquence suivante : une solution de $Cu(OTf)_2$ (10 mol%) et de Tol-BINAP (10 mol%) dans du THF anhydre est agitée pendant 10 minutes à température ambiante jusqu'à obtention d'une solution limpide jaune clair. Une solution de TBAT (20 mol% ; 2,0 eq. par rapport au cuivre) dans du THF anhydre est ajoutée à température ambiante jusqu'à obtention d'une solution jaune vif. Le diénolate silylé est par la suite additionné goutte à goutte (la solution vire immédiatement au brun). Pour finir l'aldéhyde est inséré dans le milieu réactionnel et la réaction est agitée à température ambiante toute la nuit.

a. Analyse par RMN du fluor

L'espèce catalytique avait été initialement décrite par le groupe de Carreira comme étant un complexe de type CuF_2•(Tol-BINAP).[7a] Néanmoins, une étude mécanistique ultérieure réalisée par le même groupe a montré que l'espèce catalytique pourrait être un complexe de Cu(I).[7a] La réduction du Cu(II) en Cu(I) proviendrait potentiellement de la désilylation du diénolate *via* l'action du TBAT pour former un diénolate de Cu(II) qui, instable, pourrait générer le Cu(I) *via* le couplage oxydant du diénolate.[15,16] Cependant, ce processus n'explique pas pourquoi il est nécessaire d'avoir 2,0 eq. de TBAT par rapport au Cu(II). En effet, il a été démontré, au laboratoire, qu'en présence d'une mélange 1:1 de $Cu(OTf)_2$ et de TBAT, aucune réaction n'est observée (Tableau 1)



Ligne	CuX	Ratio Cu/TBAT	Rapport lactone/linéaire
1	$Cu(OTf)_2$	1:2	9:1
2	$Cu(OTf)_2$	1:1	/
3	$(Cu^{I}OTf)_2.C_6H_6$	1:1	4:1

Tableau 1

[15] Kobayashi, Y.; Taguchi, T.; Morikawa, T.; Tokuno, E.; Sekiguchi, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, 28, 262

[16] Le Cu(II) pourrait également être réduit par des phosphines : Jardine, F.H.; Rule, L.; Vohra, A.G. *J. Chem. Soc. (A)*, **1970**, 238

En présence d'une source de Cu(I) tel que le $(Cu^{I}OTf)_2 \bullet C_6H_6$ et d'un équivalent de TBAT, la réactivité est retrouvée. Il semblerait donc que le deuxième équivalent de TBAT (dans le cas du Cu(II)) agisse comme un agent réducteur.

Afin d'obtenir des preuves expérimentales sur cette hypothèse, la réaction a dans un premier temps été suivie par RMN du fluor. En effet, celui-ci étant directement associé à l'espèce cuivrée, la réaction peut être réalisée dans un tube RMN et suivie en RMN ^{19}F. (Figure 1)

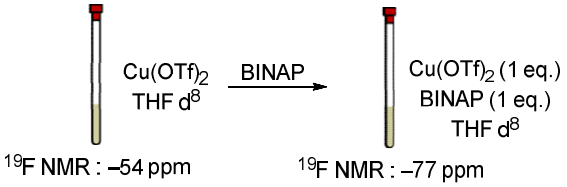


Figure 1

Le $Cu(OTf)_2$ est placé dans un tube RMN contenant du THF d^8, un signal à –54 ppm est observé. Le ligand BINAP est ensuite ajouté en quantités croissantes jusqu'à atteindre 1,0 eq. par rapport au cuivre. Au fur et à mesure des ajouts, un nouveau pic de plus en plus fin apparait à –77 ppm attribué au complexe $Cu(OTf)_2 \bullet (BINAP)$. De façon intéressante aucun signal associé au $Cu(OTf)_2$ « libre » à –54 ppm n'est observé en présence de quantités sous-stœchiométrique de BINAP, suggérant un échange rapide entre le cuivre et le BINAP. Lors de l'addition du TBAT (2,0 eq. par rapport au cuivre) sur ce mélange 1:1 de $Cu(OTf)_2$ et de BINAP, le signal à –77 ppm disparait et trois nouveaux signaux apparaissent : à –80 ; –138 et –170 ppm. En ce qui concerne les signaux à –80 et –170 ppm, ils ont pu être facilement attribués au Bu_4NOTf et Ph_3SiF par comparaison avec des échantillons authentiques (Ph_3SiF est commercial et Bu_4NOTf a été obtenu à partir de TBAF et de TMSOTf). Le signal à –138 ppm a finalement été attribué au complexe CuF.BINAP. En effet, en mélangeant la source de cuivre $(Cu^{I}OTf)_2 \bullet C_6H_6$ avec 1,0 eq. de TBAT, le même signal a pu être observé (en présence des signaux du Bu_4NOTf et du Ph_3SiF). Enfin lorsque le diénolate **24** a été ajouté, le signal à –138 ppm disparait pour conduire à un signal à –158 ppm correspondant au signal du TMSF (par comparaison avec un échantillon authentique commercial). (Figure 2)

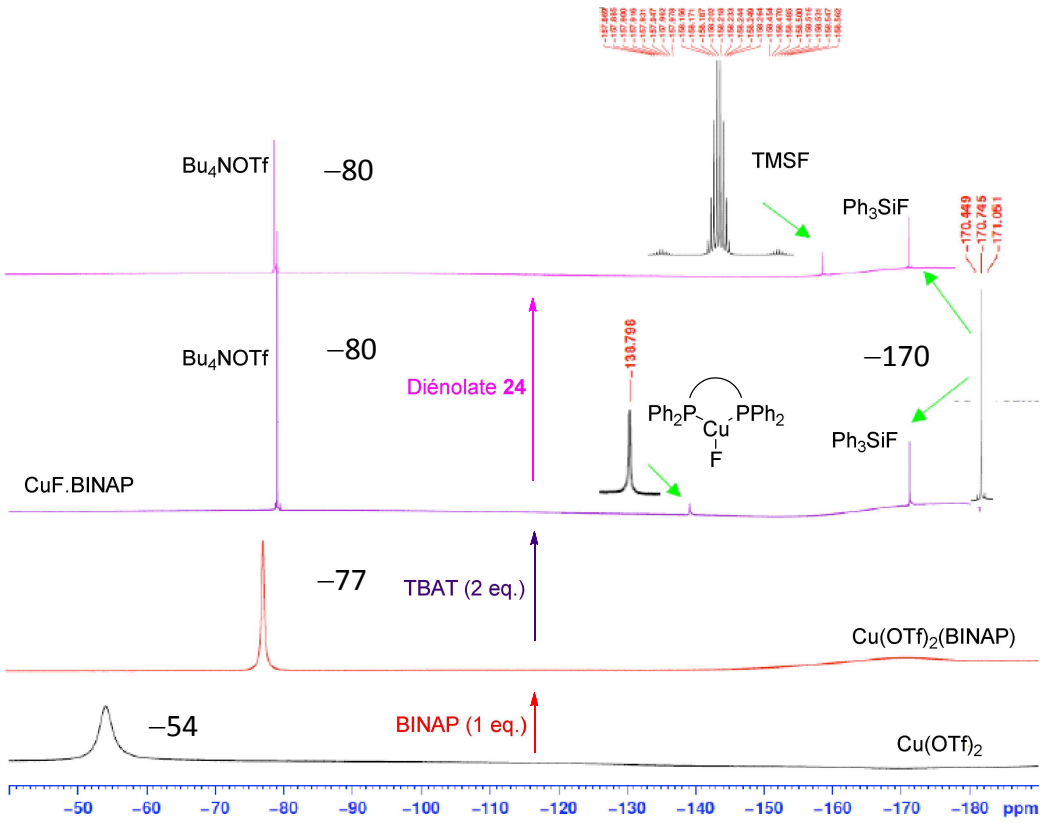


Figure 2

Ces résultats sont en total accord avec les résultats expérimentaux (Tableau 1) indiquant que le TBAT serait responsable de la réduction du Cu(II) en Cu(I). Pour confirmer ce postulat, une étude par voltamétrie cyclique (VC) a été effectuée (Dr. Muriel Durandetti, IRCOF, Rouen).

b. Voltamétrie cyclique

i. Principe

La voltamétrie cyclique (ou voltampérométrie cyclique) est un type particulier de mesure électrochimique potentiodynamique. Pour obtenir un diagramme de voltamétrie cyclique, le potentiel appliqué doit varier dans la solution ; la variation de courant électrique est mesurée par rapport à celle du potentiel. Ce type de voltamétrie est utilisé pour étudier les propriétés redox de composés chimiques à l'interface de l'électrode. (Figure 3)

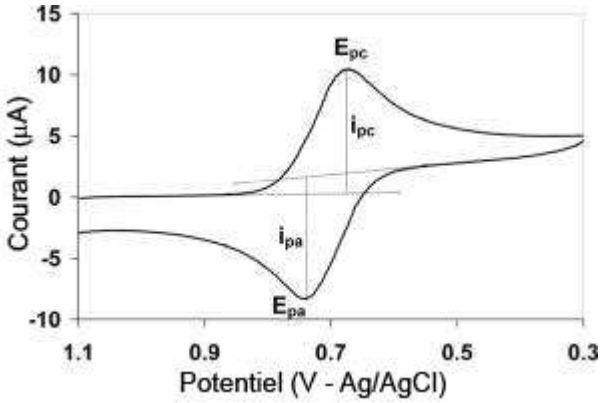


Figure 3

Au cours d'une expérience de voltamétrie, un potentiel est appliqué au système, et le courant faradique de réponse est mesuré (un courant faradique est un courant provoquée par la réaction d'oxydo-réduction). La réponse au courant sur un intervalle de potentiels (une fenêtre de potentiels) est mesurée, partant d'une valeur initiale et avec une variation linéaire du potentiel jusqu'à une valeur limite prédéfinie. À ce potentiel (parfois indiqué comme potentiel d'inversion), le sens du balayage de potentiel est inversé, et la même fenêtre de potentiel est balayée dans le sens opposé (d'où le terme cyclique). Ceci signifie que, par exemple, les espèces formées par oxydation lors du premier balayage (direct) peuvent être réduites lors du second balayage (inverse).

ii. Résultat et discussion

Les mesures d'électrochimie ont été réalisées à l'aide d'un dispositif à trois électrodes : une micro-électrode de travail (à fil d'or d = 0,25 mm), une contre-électrode de Pt, une électrode de référence $Hg|Hg_2Cl_2$ saturée en KCl et un potentiostat (SP-300 BioLogic). (Figure 4)

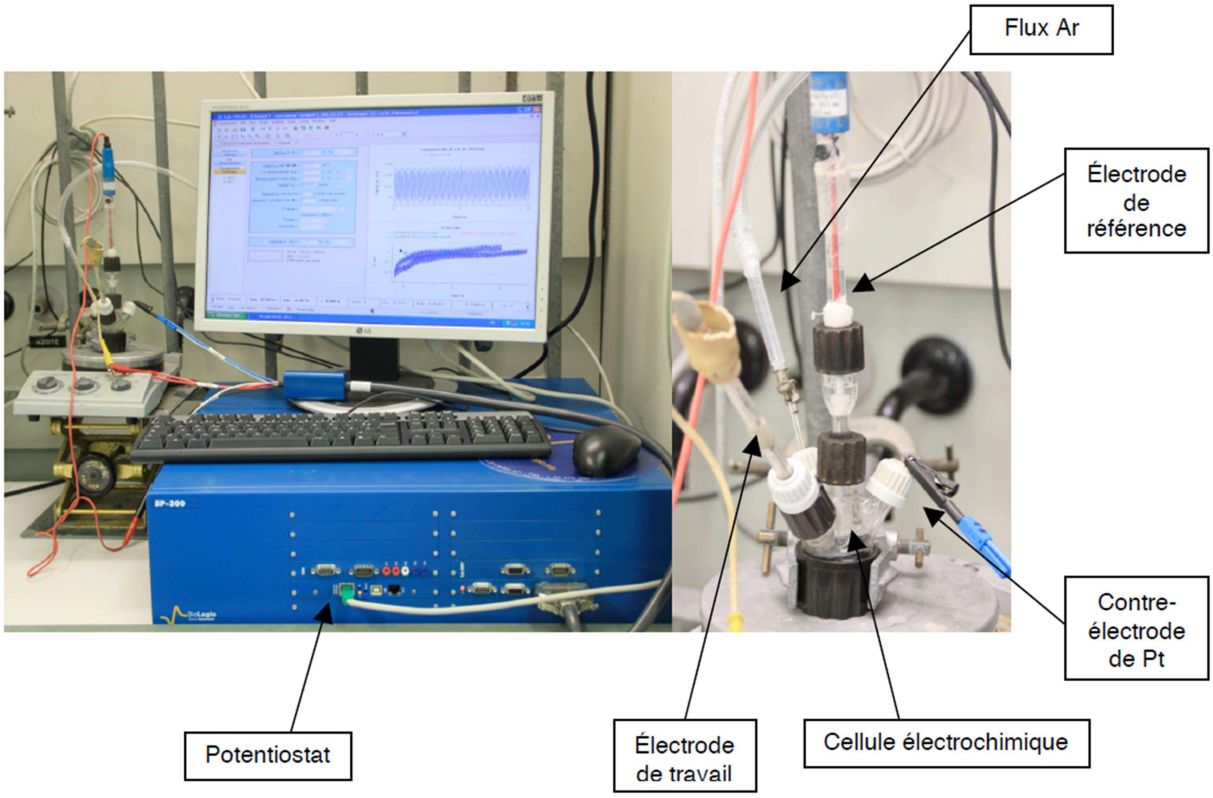


Figure 4

La VC a été effectuée dans le THF (0,1 M en présence de nBu$_4$NBF$_4$ comme électrolyte). Initialement en présence de Cu(OTf)$_2$ (10 mM) et après addition de BINAP (10 mM), un pic de réduction R_1 apparait à –1,25 V. Ce signal non réversible est associé à la réduction du Cu(II) en Cu(0). Un autre pic R_2 est observé à –2,10 V, celui-ci pourrait correspondre à la réduction du complexe Cu(0)•BINAP (Figure 5)

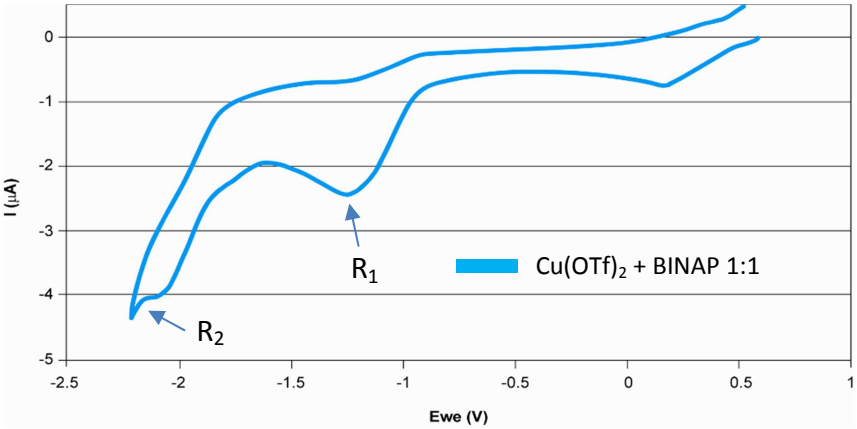


Figure 5

La même série d'expérience a été menée en présence du complexe (Cu^{I}OTf)$_2$•toluène•BINAP généré *in-situ* : le signal à –1,25 V observé pour Cu(OTf)$_2$•BINAP se déplace vers –1,04 V et est deux fois plus petit (R_3). Ce pic correspond à la réduction du Cu(I) en Cu(0), ce qui est cohérent avec une réduction avec un électron en comparaison avec une réduction impliquant deux électrons pour le Cu(II). (Figure 6)

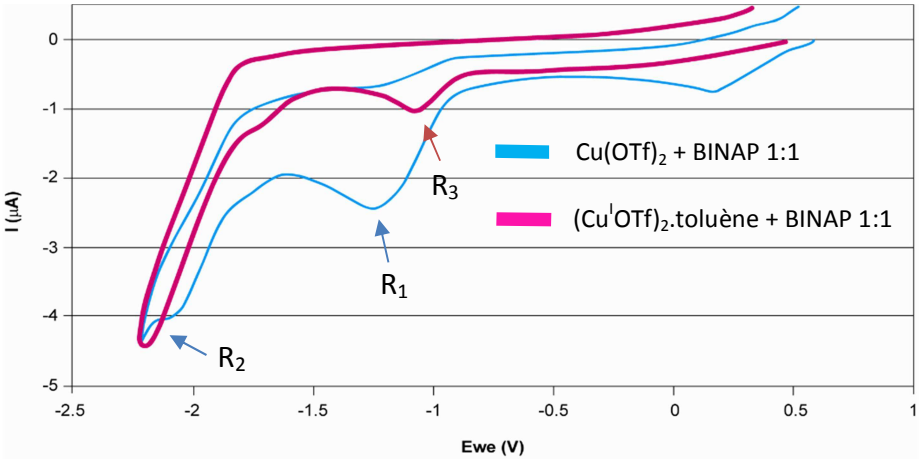


Figure 6

Un équivalent de TBAT a ensuite été additionné au système $Cu(OTf)_2$•BINAP. En présence de cet additif, le $Cu(OTf)_2$•BINAP a conduit à l'observation d'un signal à –1,04 V (R_4), comme observé précédemment en présence de $(Cu^{I}OTf)_2$•toluène•BINAP. Ainsi le TBAT permettrait une réduction du Cu(II) en Cu(I). (Figure 7)

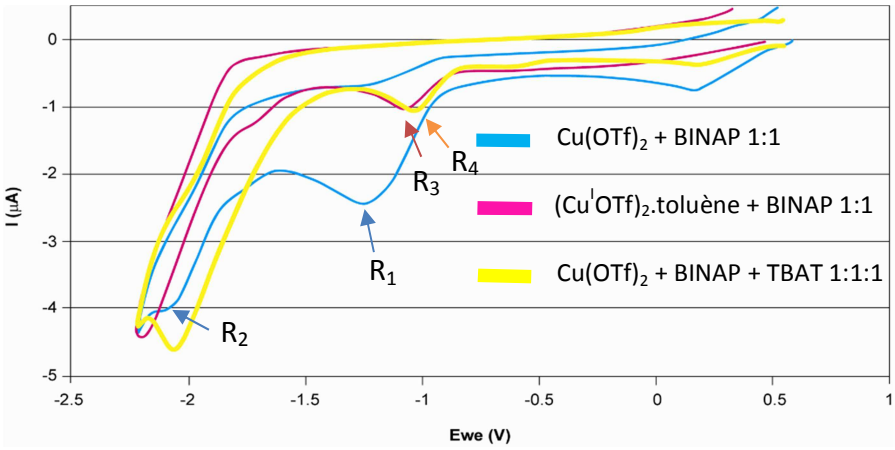


Figure 7

Ces diverses expériences (résumées dans le Schéma 26 ci-dessous) permettent de conclure que le nouveau système observé correspond à un complexe du type Cu(I)•BINAP qui semble donc être l'espèce pré-catalytique dans la réaction de MVCA. (Schéma 26)

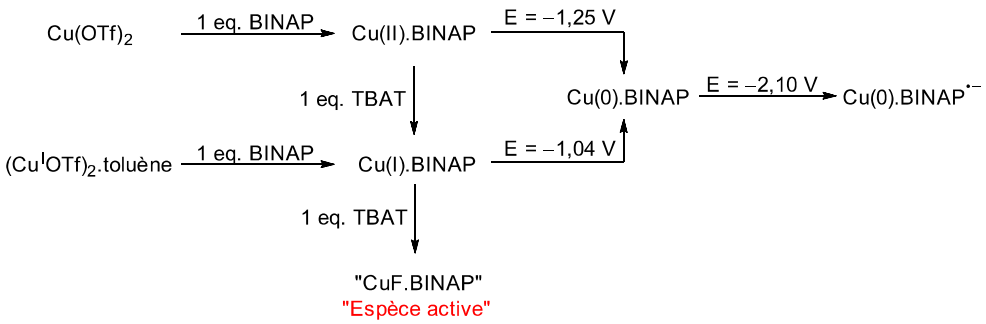


Schéma 26

L'ensemble de ces expériences (chimie expérimentale, RMN ^{19}F et voltamétrie cyclique) sont cohérentes et montrent que l'espèce pré-catalytique est un complexe de Cu(I) : le CuF.Tol-BINAP. Ces résultats sont en accord avec les hypothèses du groupe de Carreira. Cependant, contrairement à ce qui avait été postulé par ces auteurs, le Cu(I) ne provient pas d'un couplage oxydant d'un énolate de Cu(II). Il semblerait au contraire que ce soit le TBAT qui permette cette réduction. L'emploi de deux équivalents (par complexe de cuivre) de TBAT est ainsi justifié par : a) un premier équivalent pour réduire le Cu(II) en Cu(I) b) un deuxième équivalent comme source de fluor pour la formation du complexe CuF•L*.

Suite à la détermination de cette espèce pré-catalytique, une étude approfondie a été réalisée pour élucider la formation de l'espèce catalytique **22**. (étape (b), Schéma 27)

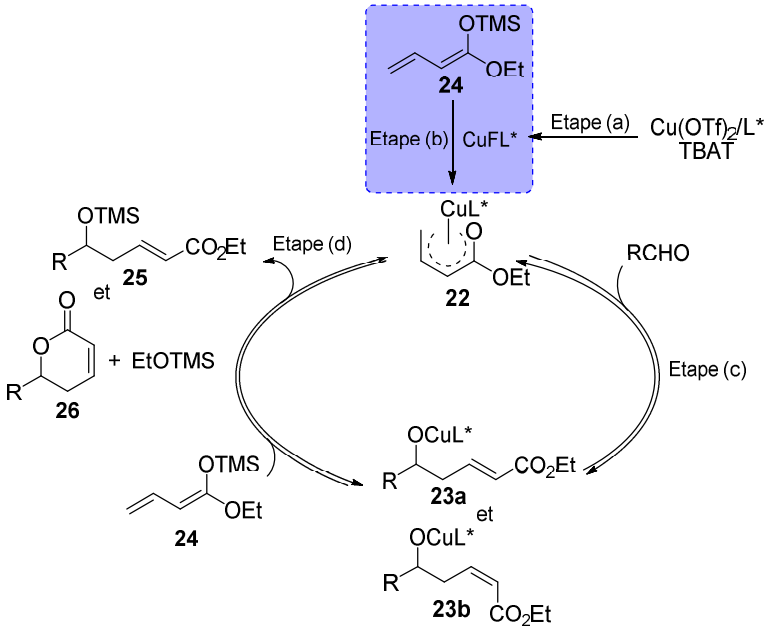


Schéma 27

2. Formation de l'espèce catalytique 22 (Etape (b), Schéma 27)

Cette étape correspond à la formation du diénolate de cuivre **22** à partir du diénolate silylé (la structure du diénolate de cuivre sera abordée dans les paragraphes suivants). (Schéma 28)

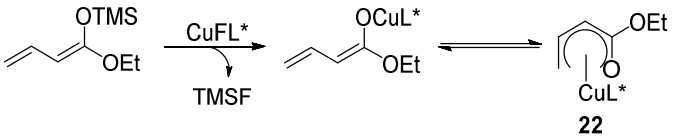


Schéma 28

Les informations mécanistiques obtenues dans la compréhension de cette étape (transfert du groupement silylé) devraient également être importantes pour comprendre la dernière

étape du cycle catalytique (réaction miroir) au cours de laquelle un transfert de groupement silylé doit avoir lieu pour reformer l'espèce catalytique. (Schéma 29 et Schéma 27)

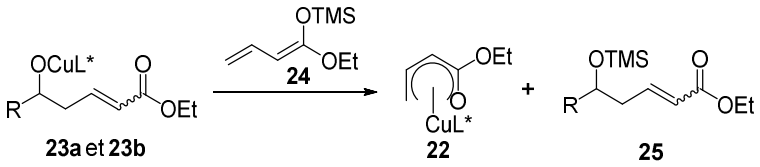


Schéma 29

De prime abord, l'étape b (Schéma 25), peut être facilement (et naïvement) vue comme un transfert du silicium favorisé par la différence de force de la liaison Si-F (565 $KJ.mol^{-1}$) et Si-O (452 $KJ.mol^{-1}$). Toutefois, ces différences d'énergies relatives n'expliquent nullement le chemin mécanistique emprunté, ni l'effet du cuivre dans cette réaction.

Il s'avère par ailleurs que ce type de réaction, pourtant très largement utilisé en synthèse, n'a été que très peu étudié d'un point de vue théorique. Une étude mécanistique assez large a donc été entreprise par le Pr. H. Gérard afin de comprendre le transfert du groupement silylé entre une espèce CuX (X = OMe, F, Cl) et un dérivé silylé RO-$SiMe_3$ (RO = OMe ; CH=CH-O ; CH_2=CH-CH=CH-O). (Schéma 30)

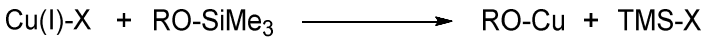
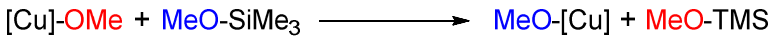


Schéma 30

Seuls les résultats les plus pertinents dans le cadre de la MVCA seront relatés dans les paragraphes suivants (pour l'étude complète, voir *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 6617).[17]

a. Etude théorique

L'étude de la réaction « identité » entre le CuOMe et le MeOTMS a dans un premier temps été entreprise. (Figure 8)



[17] Bouaouli, S.; Spielmann, K.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M.; Gérard, H. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 6617

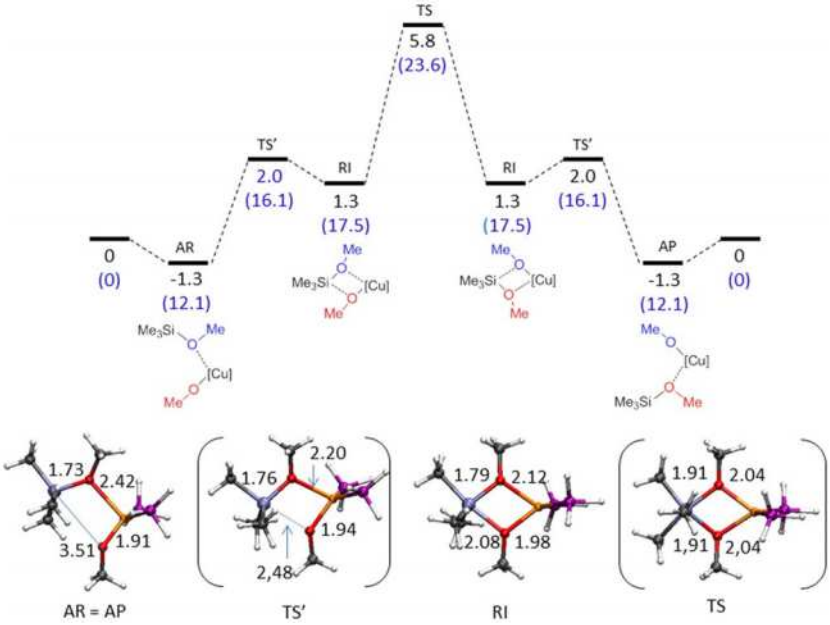
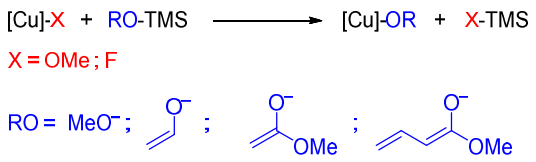


Figure 8

Afin de faciliter l'étude, le complexe de cuivre a été représenté par $Cu(PH_3)_2$. La réaction débute par la pré-complexation de l'oxygène du MeO-TMS sur l'atome de cuivre du complexe [Cu]-OMe, sans qu'il ne soit possible de lui associer un état de transition (AR = –1,3 Kcal.mol^{-1}). La deuxième étape correspond à une cyclisation *via* la formation d'une liaison entre le -OMe (du [Cu]-OMe) et le silicium. Cet intermédiaire RI est un cycle à 4 chaînons Cu-O-Si-O présentant un silicium hypervalent à 5 centres. Deux liaisons courtes et deux liaisons longues Cu-O sont observées. Elles sont les témoins des liaisons initiales des deux entités séparées. Cette étape est associée à une barrière de 3,3 Kcal.mol^{-1}. L'étape suivante consiste en un échange des liaisons longues et courtes (Si-O et Cu-O) pour conduire au cycle à 4 chaînons « identité ». L'état de transition TS correspond donc au cycle à 4 chaînons dans lequel les liaisons Cu-O et Si-O ont des longueurs identiques, i.e., 2,04 et 1,91 Å respectivement. Au-delà de ce raccourcissement/élongation des liaisons, cette interconversion se caractérise surtout par la permutation des substituants autour du silicium. Cela correspond au passage du groupe -OMe entre les positions apicales et équatoriales sur le silicium. L'atome de silicium passe donc d'une pyramide trigonale (dans RI) vers une pyramide base carrée (dans TS). La fin de la réaction est ensuite le miroir (dans le cas de ce modèle) des deux premières étapes décrites ci-dessus : la liaison Si-O la plus longue se rompt et la dissociation du cycle aboutit au produit final.

La réaction est ici bien sur réversible (réaction modèle miroir) car elle permet l'échange du même ligand. L'influence des ligands sur le chemin réactionnel a ensuite été examinée par le Prof. H. Gérard. (Tableau 2)



Ligne	OR	X	ΔG_{AR}	ΔG_{TS}	ΔG_{AP}	ΔG_{prod}
1	OMe	OMe	12,2	23,6	12,2	0
2	O-CH=CH_2	OMe	11,7	22,6	4,5	–5,6
3	O-C(OMe)=CH_2	OMe	11,6	19,6	–0,4	–9,9
4	O-C(OMe)=CHCH=CH_2	OMe	9,5	18,1	–2,6	–14,2
5	OMe	F	9,1	18,5	7,2	–0,5

Tableau 2

Les données sur ces transformations sont recueillies dans le tableau ci-dessus. Il s'avère que plus la conjugaison de R est importante, plus l'espèce RO-[Cu] est stabilisée (lignes 1 à 4) : 14,2 Kcal.mol^{-1} entre OMe et O-COMe=CHCH=CH_2 (ΔG_{prod} = différence d'énergie entre RO-TMS et RO-[Cu]). Il faut ajouter que cette différence est beaucoup moins marquée sur les différents états de transition avec un maximum de 5,5 Kcal.mol^{-1} entre OMe et O-C(OMe)=CHCH=CH_2. La conjugaison de la chaine OR semble donc avoir un rôle important dans la stabilisation de l'énolate de cuivre. Cette stabilisation est à l'origine de la régénération irréversible de l'espèce catalytique dans la MVCA. (Schéma 29)

b. Etude experimentale

Pour confirmer ou infirmer les résultats apportés par l'étude DFT, la réactivité entre un énolate silylé **27** et un diénolate silylé **24** a été comparée en présence de benzaldéhyde et d'un complexe de Cu(I). (Schéma 31)

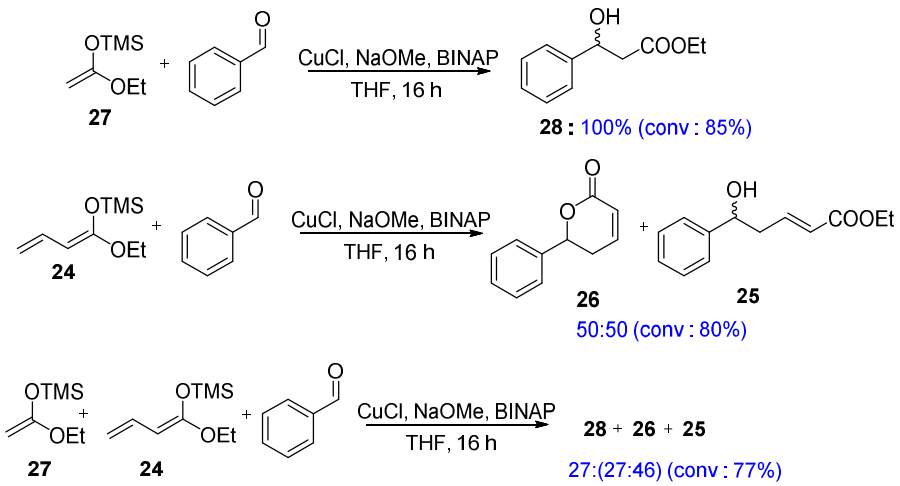


Schéma 31

Dans un premier temps, la réaction entre l'énolate silylé CH_2=C(OEt)-OTMS (1,0 eq.) et le complexe Cu(OMe)•BINAP (formé *in situ* à partir de CuCl, NaOMe et BINAP) en présence de benzaldéhyde a été réalisée. Après 16h d'agitation à température ambiante, une conversion

de 85% est observée. Cette valeur est en accord avec le ΔG_{TS} de 19,6 Kcal.mol^{-1} obtenu pour cette transformation.

La réaction en présence de CH_2=CHCH=C(OEt)-OTMS, dans les mêmes conditions, a ensuite été effectuée. Dans ce cas, une conversion de 80% similaire à celle observée avec l'énolate **27** a été mise en évidence. Un mélange de produit linéaire et de lactone est obtenu comme décrit précedemment.[9]

Dans le but d'évaluer les cinétiques relatives de ces deux transformations, un mélange 1:1 d'énolate **27** et de diénolate **24** a été mis en présence de benzaldéhyde (1,0 eq.) et du complexe de Cu(OMe)•BINAP (1,0 eq.). Dans ces conditions, le produit majoritaire (**26**+**25** = 73%, conv. : 77%) provient de l'addition de l'espèce la plus conjuguée.

Par ailleurs, un mécanisme similaire a été observé quand X = F (ligne 5, Tableau 2). Une légère stabilisation est observée (3 Kcal.mol^{-1} pour AR et 5 Kcal.mol^{-1} pour AP (Figure 8)), mais globalement, les étapes d'initiation et de régénération (b) et (c) (Schéma 25) de l'espèce catalytique sont semblables.

Après avoir étudié la formation du pré-catalyseur CuF•L*, ainsi que la formation de l'espèce catalytique **22** (et sa régénération), sa structure a été étudiée afin de mieux comprendre sa réactivité vis-à-vis de l'électrophile (aldéhyde ou cétone). (Schéma 32)

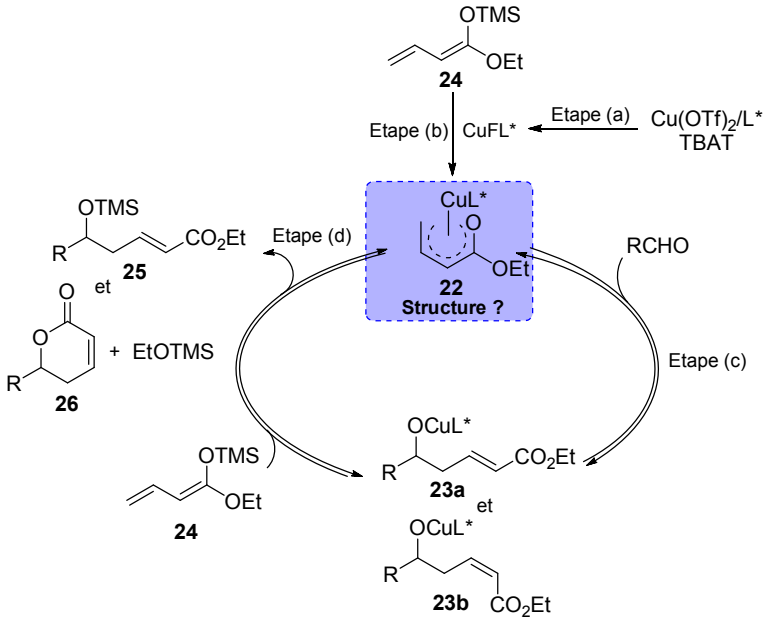


Schéma 32

3. Structure de l'espèce catalytique 22

En raison d'un possible équilibre métallotropique, cette espèce **22** peut exister sous différentes formes. La réactivité observée dans la réaction de MVCA pourrait résulter d'une espèce allyle-cuivre et/ou d'un énolate de Cu(I). (Schéma 33)

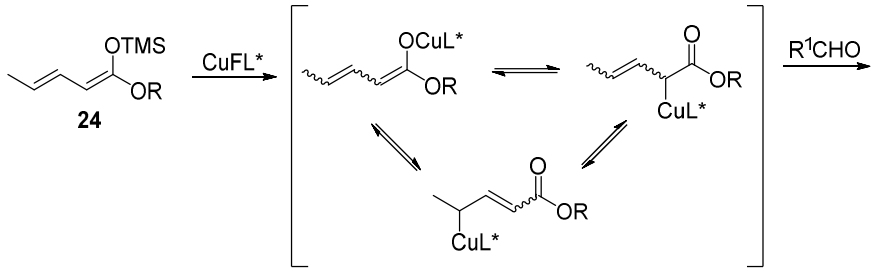


Schéma 33

a. Analyse expérimentale

Dans un premier temps, différentes expériences ont été menées pour suivre la formation de cette espèce **22** par RMN (^{1}H, ^{31}P, ^{13}C, ^{29}Si). Toutefois, dans les conditions de la catalyse, l'espèce organo-cuivre est formée en trop faible concentration pour pouvoir en tirer des conclusions utiles. En version stœchiométrique (mélange 1:1 de CuF•(Tol-BINAP) et du diénolate silylé **24**), le suivi de réaction est complexe en raison d'une hydrolyse trop importante.

La formation de **22** via une route alternative a alors été envisagée. L'ester **29** β,γ insaturé a été déprotoné en présence de MeLi pour conduire à l'énolate de lithium **30**, qui est transmétallé par 1,0 eq. de $(Cu^{I}OTf)_2$•C_6H_6•Tol-BINAP. A cette étape, différents spectres RMN (^{1}H, ^{31}P, ^{13}C, ^{29}Si) ont été enregistrés. Afin de s'assurer que l'espèce organométallique a bien été formée, du benzaldéhyde a été ajouté dans le tube RMN. (Schéma 34)

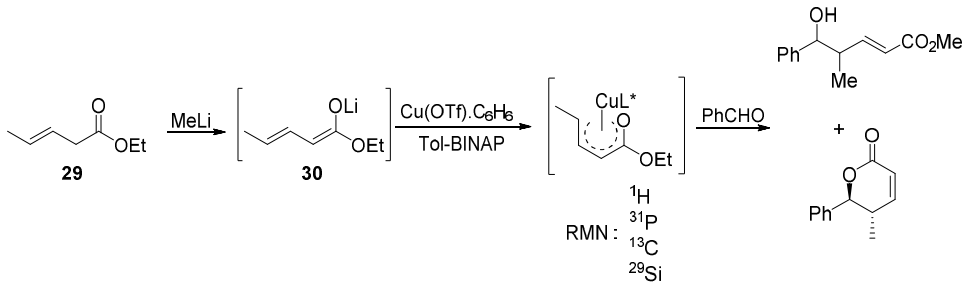


Schéma 34

Toutefois, les spectres RMN se sont avérés extrêmement complexes et difficilement interprétables. (e.g. HMBC, Figure 9)

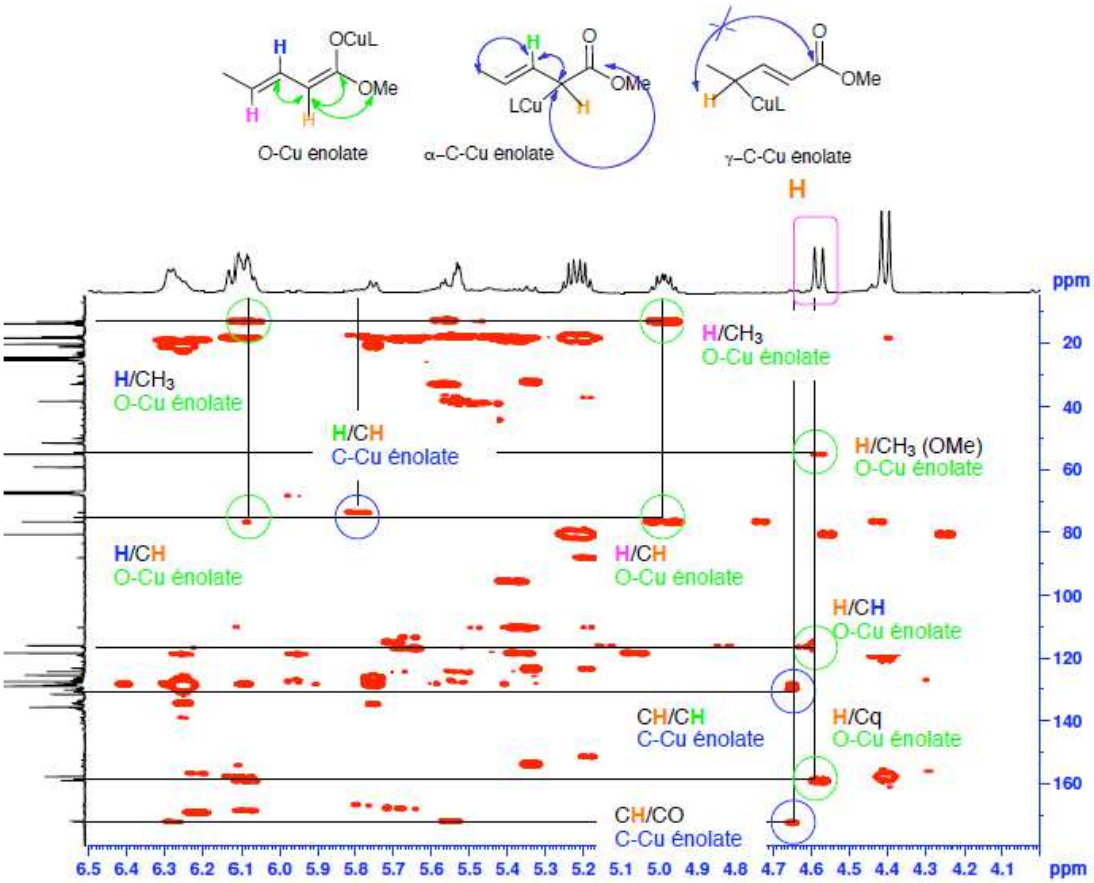


Figure 9

Aucune espèce majoritaire ne semble émerger de ces résultats indiquant probablement un équilibre métallotropique rapide entre différentes espèces (O et C énolates ?). Ces travaux ont été réalisés par le Dr. Laëtitia Palais (Post-Doc IRCOF, Rouen).

La structure de **22** a donc été par la suite analysée d'un point de vue computationnel par le Prof. Hélène Gérard à partir du modèle MA pour représenter le complexe de Cu(I). (Figure 10)

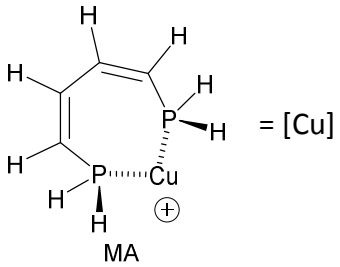
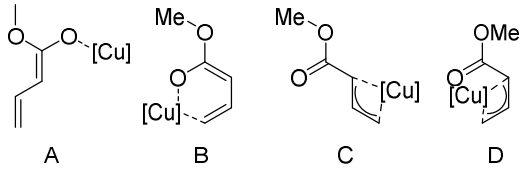


Figure 10

b. Analyse théorique de la structure de 22

Quatre espèces distinctes ont été modélisées : **A**-**D**. (Tableau 3)



	A	B	C	D
Energie	10,20	2,44	0,0	1,66
Gibbs	8,85	1,88	0,0	1,53
Cu-O	1,908	2,266	3,570	3,250
Cu-C_2	3,181	3,141	2,300	2,290
Cu-C_3	3,029	2,639	2,037	2,045
Cu-C_4	4,102	2,041	2,169	2,180
C_1-O	1,302	1,264	1,245	1,243
C_1-C_2	1,397	1,428	1,443	1,448
C_2-C_3	1,430	1,399	1,428	1,435
C_3-C_4	1,369	1,428	1,409	1,408

Tableau 3

La structure **A** correspond au diénolate de cuivre dans lequel l'atome de cuivre est lié à l'oxygène, et le système diénique est s-*trans* (transoïde). Le conformère **B** est identique mais avec une conformation cisoïde (s-*cis*) pour le diène. En ce qui concerne les molécules **C** et **D**, l'atome de cuivre n'est plus lié à l'oxygène mais au carbone avec des conformations transoïde (**C**) et cisoïde (**D**). Parmi ces structures, **A** est de façon significative (> 10 Kcal.mol^{-1} au-dessus de la forme la plus stable **C**) la moins favorisée. Sa réorganisation vers la structure cisoïde **B** ne nécessite qu'une faible barrière d'énergie (6,6 Kcal.mol^{-1}) pour donner une structure beaucoup plus stable (stabilisée par 7,8 Kcal.mol^{-1}). La plus grande stabilité de la structure **B** (par rapport à **A**) est liée à l'existence d'une liaison avec le carbone C_4 du diénolate (Cu-C_4 = 2,04 Å). **B** dispose donc d'une coordination K^2, impliquant l'oxygène et le carbone C_4 du diénolate. (Schéma 36)

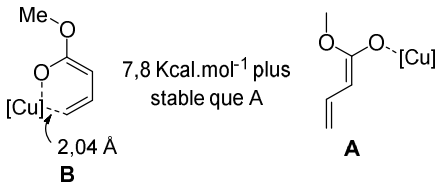


Schéma 35

Concernant les structures **C** et **D**, les deux s'avèrent de type η^3 impliquant une coordination avec les carbones C_2, C_3 et C_4. Ainsi, les structures **B**, **C** et **D** ont des énergies proches qui ne s'éloignent pas plus de 2,4 Kcal.mol^{-1} avec **C** (Tableau 3). L'interconversion entre **B** et **D** est également très facile, avec une barrière d'activation de 1,9 Kcal.mol^{-1}. Par contre l'interconversion entre **C** et **D** est beaucoup plus haute en énergie avec une barrière calculée à 15,6 Kcal.mol^{-1}.

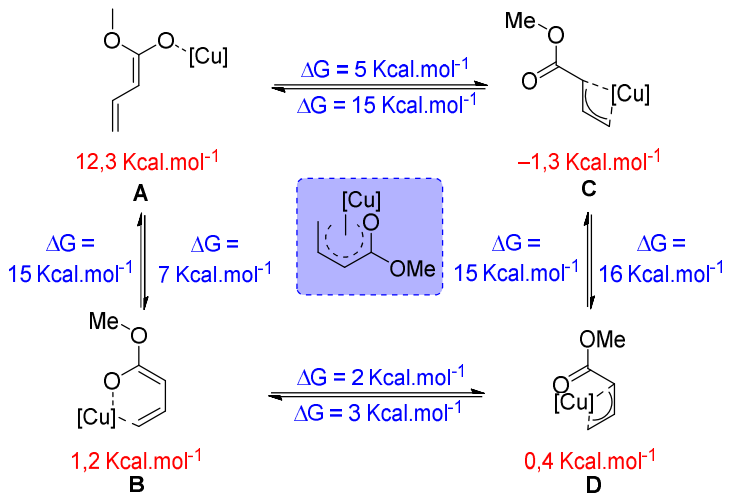


Schéma 36

Ces données computationnelles confirment les données RMN indiquant la présence de plusieurs espèces en solution. La réactivité de l'espèce catalytique sur l'aldéhyde a ensuite été modélisée. (étape (c), Schéma 37)

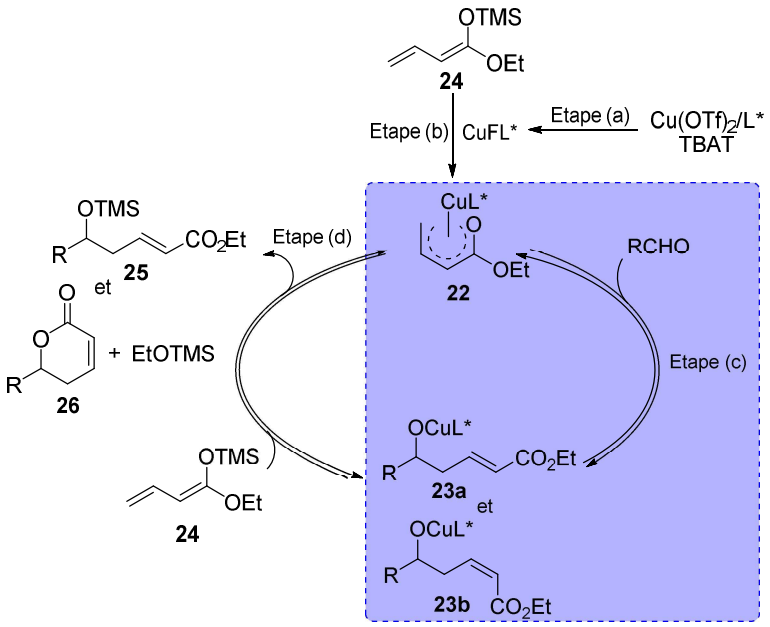


Schéma 37

4. Condensation de l'aldéhyde avec l'espèce catalytique 22 (étape (c), Schéma 37)

L'étude computationnelle a été menée sur le formaldéhyde pour simplifier l'analyse notamment en limitant les problèmes liés à la face préférentielle d'addition sur l'aldéhyde. Ce point essentiel pour comprendre la diastéréosélectivité *syn*/*anti* sera abordé plus tard. Une étude théorique systématique a été menée mais il n'a pas été possible de déterminer un chemin réactionnel à partir du conformère **B**. En conséquence, seuls les chemins issus des structures **C** et **D** seront discutés.

a. Mécanismes d'additions

Deux mécanismes d'addition ont été envisagés pour la formation de la liaison C-C : soit *via* un mécanisme à quatre membres, soit *via* un mécanisme à six membres. Ces mécanismes ont été étudiés de façon systématique pour des substitutions électrophiles en position α et γ, en partant à la fois des structures **C** et **D**. Les résultats présentés ci-dessous, obtenus à partir de **C**, sont donnés à titre d'exemple mais sont représentatifs de l'ensemble des modes d'additions. (Figure 11)

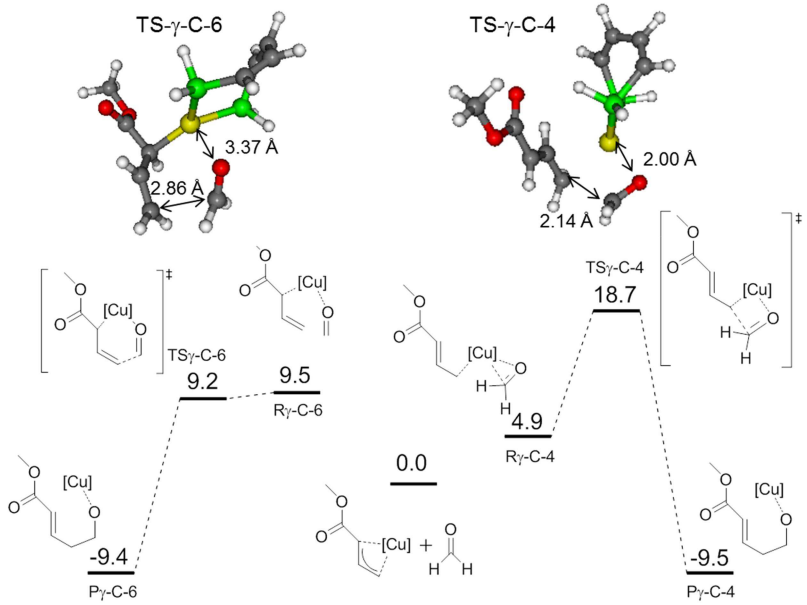


Figure 11

Le mécanisme à quatre chaînons (Figure 11, partie droite) passe par une coordination π entre l'aldéhyde et le cuivre, avant d'atteindre l'état de transition (TSγ-C_4) via l'élongation de la liaison Cu-C_4 et le raccourcissement de la liaison $C_{aldéhyde}$-C_4 pour former un cycle à quatre chaînons. L'énergie de cet état de transition est de 18,7 Kcal.mol^{-1} alors que celle du produit d'aldolisation γ est située aux alentours de –9,5 Kcal.mol^{-1}.

L'autre possibilité mécanistique met en jeu un cycle à six chaînons (Figure 11, partie gauche). Ce chemin réactionnel passe par la formation d'un adduit lâche de Van Der Waals entre l'aldéhyde et le diénolate de cuivre, sans aucun signe de liaison au cuivre. La formation de cet adduit est associée au passage d'une forme η^3 vers une forme η^1 par décoordination du cuivre avec le carbone C_4. Son énergie est située à 9,5 Kcal.mol^{-1} au-dessus des produits séparés. L'état de transition envisagé est très précoce puisque la liaison C-C qui se forme possède une distance de 2,86 Å (contre 2,14 Å pour l'état de transition dans le mécanisme à quatre chaînons). Quoiqu'il en soit, cet état de transition est assez bas en énergie avec une valeur de 9,2 Kcal.mol^{-1}. De ce fait, cet état de transition à six chaînons est largement favorisé par rapport à celui à quatre chaînons, et l'étude de ce dernier a donc été abandonnée. Il est important de noter que la liaison Cu-O reste très longue avec une distance de 3,37 Å (pour comparaison, la distance Cu-O est de 2,00 Å dans le mécanisme à

quatre chaînons), il semblerait donc que le mécanisme réactionnel ne fasse pas intervenir une activation de l'aldéhyde par le cuivre. Ainsi, le diénolate de cuivre possèderait une nucléophilie suffisante pour s'additionner sur l'aldéhyde sans activation de ce dernier.

b. Régiosélectivité γ *vs* α de la MVCA

Deux régioisomères peuvent être envisagés dans cette transformation : soit le produit d'aldolisation α (addition sur le carbone C_2), soit le produit d'aldolisation γ (addition sur le carbone C_4). Ces deux chemins différent principalement par le mode d'approche de l'aldéhyde sur l'une ou l'autre des deux extrémités C_2 ou C_4 du complexe η^3 du diénolate de cuivre. Lors de son approche vers C_4, la décoordination du cuivre avec ce carbone peut s'effectuer aboutissant à la formation d'un complexe η^1 lié au C_2 (Figure 12, partie gauche). Dans le cas contraire, la décoordination du cuivre conduit à un complexe η^1 sur C_4 (Figure 12, partie droite).

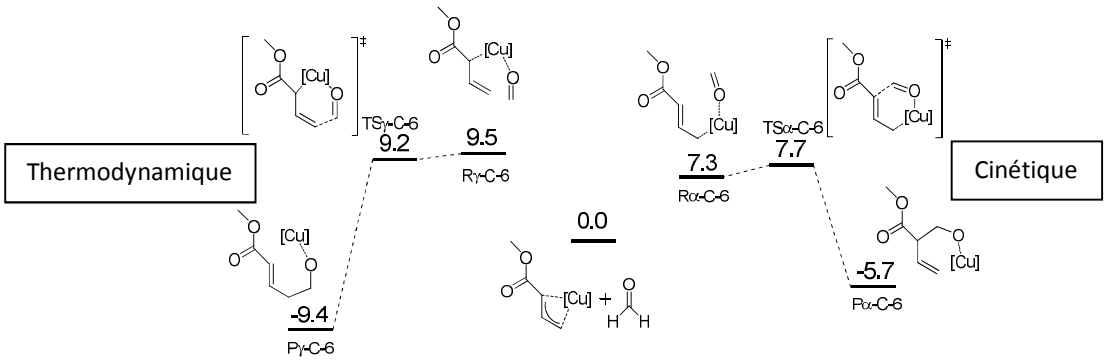


Figure 12

L'énergie de l'état de transition conduisant au produit d'aldolisation γ (TSγ-**C**-6) est plus élevée de 2,2 Kcal.mol^{-1} par rapport à celle conduisant au produit d'aldolisation α (TSα -**C**-6). Ainsi, le produit Pα-**C**-6 est cinétiquement privilégié. Toutefois, le produit Pγ-**C**-6 est thermodynamiquement favorisé avec une différence d'énergie de 3,7 Kcal.mol^{-1} en comparaison avec Pα-**C**-6. Cela peut aisément s'expliquer par l'absence de conjugaison de Pα-**C**-6 et de TSγ-**C**-6. Ces structures sont donc déstabilisées par rapport à leur homologue Pγ-**C**-6 et de TSα-**C**-6. Par conséquent, la création de la liaison en C_2 est thermodynamiquement défavorisée de par cette absence de conjugaison sur le produit final. Faiblement exothermique la réaction est probablement réversible et en condition thermodynamique les produits γ (lactone + linéaire) sont formés exclusivement, comme observé expérimentalement. Afin de vérifier cette information, une preuve expérimentale a été effectuée. Dans un premier temps, les produits d'aldolisations α *syn* et *anti* ont pu être isolés en réalisant la réaction à –78 °C.[9] Ce mélange de diastéréomères a ensuite été soumis aux conditions réactionnelles classiques (sous contrôle thermodynamique), la lactone **26** (ee de 85%) a été isolée avec le produit linéaire **25** (ee de 7%). Ces résultats démontrent clairement que comme prédit par la DFT le produit d'aldolisation α est le produit cinétique et conduit ensuite aux produits thermodynamique (linéaire γ et lactone). (Schéma 38)

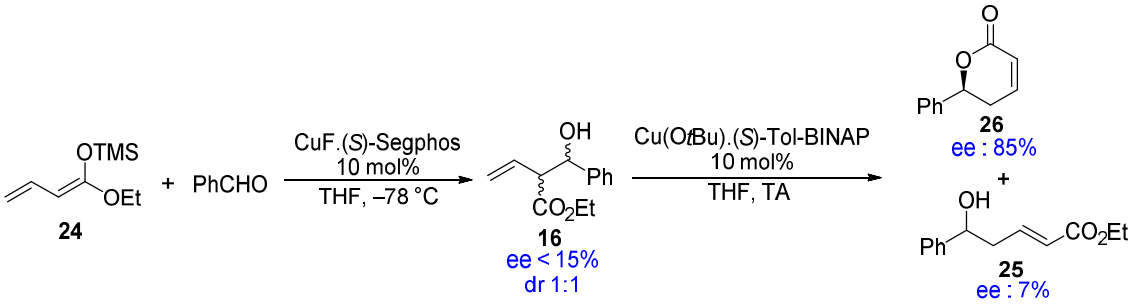


Schéma 38

Avant de s'intéresser aux sélectivités *E*/*Z* et *syn*/*anti*, la fin du cycle catalytique a été étudiée. (étape (d), Schéma 39)

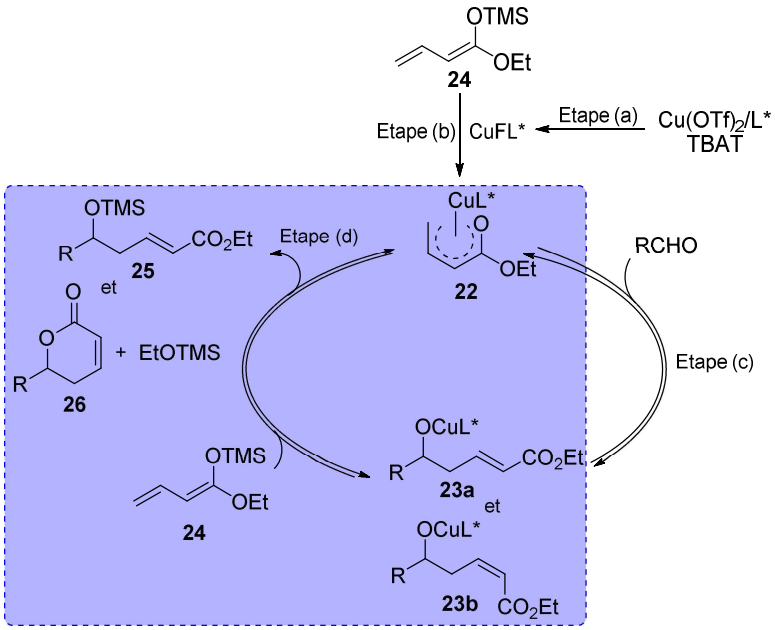


Schéma 39

5. Terminaison du cycle catalytique et régénération de l'espèce catalytique

Après addition de l'espèce catalytique **22** sur l'aldéhyde, deux produits thermodynamiques d'aldolisation γ peuvent se former : soit le produit avec la double liaison possédant une stéréochimie *Z* (**23b**), soit le produit *E* (**23a**). (Schéma 40)

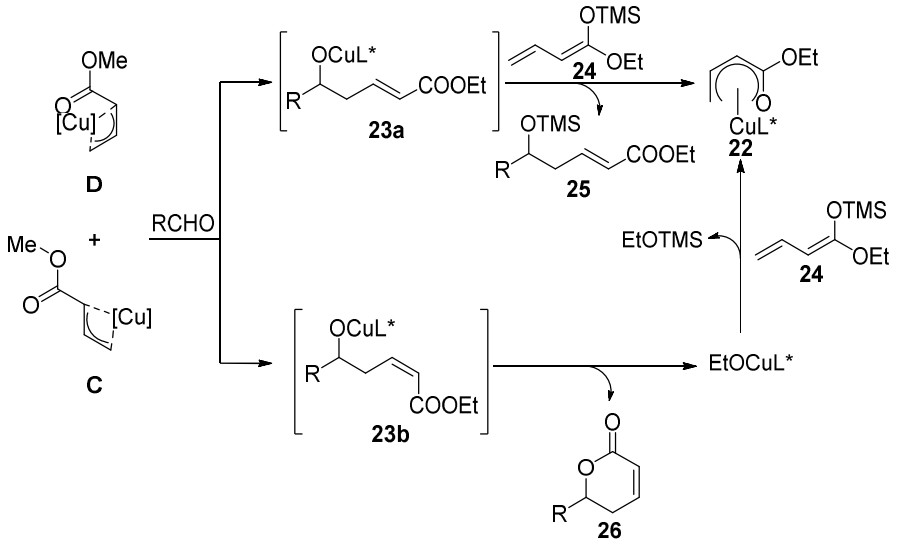


Schéma 40

A partir du produit *E* **23a**, l'espèce catalytique **22** pourra directement être reformée contrairement au produit *Z* **23b** qui après lactonisation aboutira à la formation de l'alcoolate EtOCu•L*. Par un transfert de groupement silyle entre l'alcoolate et le diénolate **24** (Cf IV.2), l'espèce catalytique sera de nouveau formée. (Schéma 40)

a. Etude DFT de l'étape de lactonisation

Le produit **23b** de stéréochimie *Z* provient de l'addition nucléophile de l'espèce **D** sur l'aldéhyde. En effet, après coordination avec l'aldéhyde, et de façon similaire à l'intermédiaire **C**, l'espèce **D** suite à un état de transition à six chaînons (TSγ-**D**-6 situé à 10,5 Kcal.mol^{-1}) aboutira au produit d'aldolisation vinylogue **23b** de stéréochimie *Z* (–6,6 Kcal.mol^{-1}). L'étape de lactonisation qui pourrait être vue comme une classique réaction de S_N2^t (i.e., addition suivie d'une élimination) a également été modélisée. Un état de transition a pu être localisé, mais toutefois, celui-ci se trouve à une valeur de 18,3 Kcal.mol^{-1}. Cette barrière semblant élevée pour une telle étape, une cyclisation alternative en trois étapes, ne présentant aucune barrière plus élevée que celle de TSγ-**D**-6, a pu être modélisée (Figure 13). La première étape consiste en l'addition de l'alcoolate pour conduire à un intermédiaire à quatre chainons dans lequel le cuivre se partage entre les deux atomes d'oxygène. La deuxième étape correspond à un échange du cuivre entre l'oxygène de la « future » lactone et l'oxygène du –OMe. Ce réarrangement permet les formations de la lactone et de l'espèce MeO[Cu]. (Figure 13)

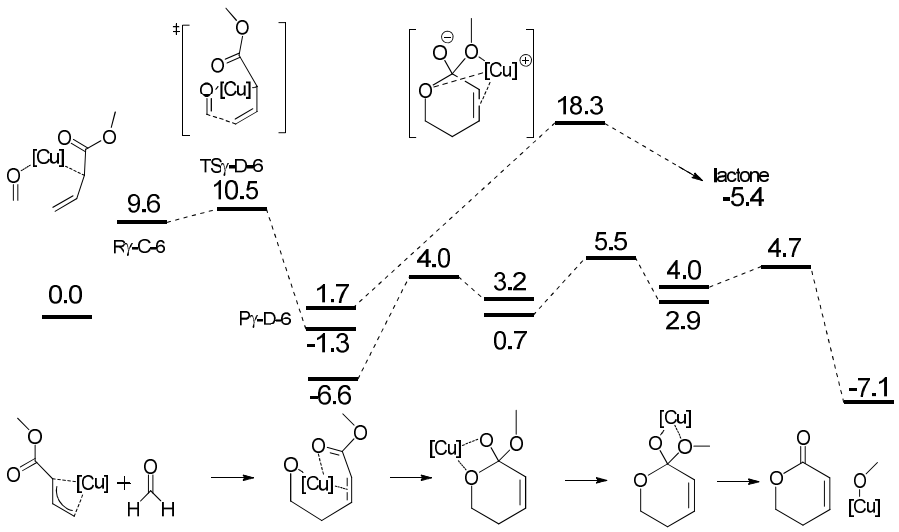


Figure 13

b. Régénération de l'espèce catalytique 22

L'espèce catalytique **22** peut être régénérée soit à partir de **23a**, soit à partir de MeOCu•L*. (Schéma 41)

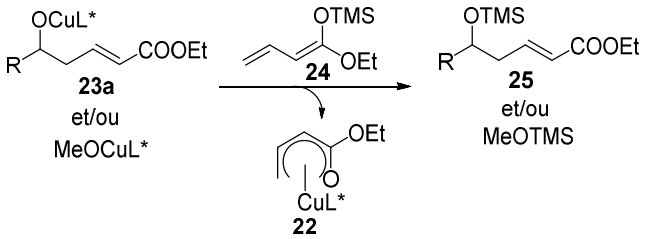


Schéma 41

Le mécanisme de ces deux réactions impliquant un échange Si/Cu, miroir de la formation de l'espèce catalytique **22** à partir de CuF•L* a été explicité au paragraphe IV.2. Des barrières énergétiques avoisinant les 15 Kcal.mol^{-1} ont été identifiées pour ces deux transformations. Cette barrière est supérieure à celle rencontrée pour l'étape d'aldolisation, ce qui semble indiquer que la régénération de l'espèce catalytique est l'étape cinétiquement déterminante du cycle catalytique.

6. Cycle catalytique complet de la MVCA

L'ensemble des données obtenues par les calculs DFT sont répertoriés dans le Schéma 42 ci-après. Les barrières d'énergie ont été déterminées pour chaque étape du cycle catalytique.

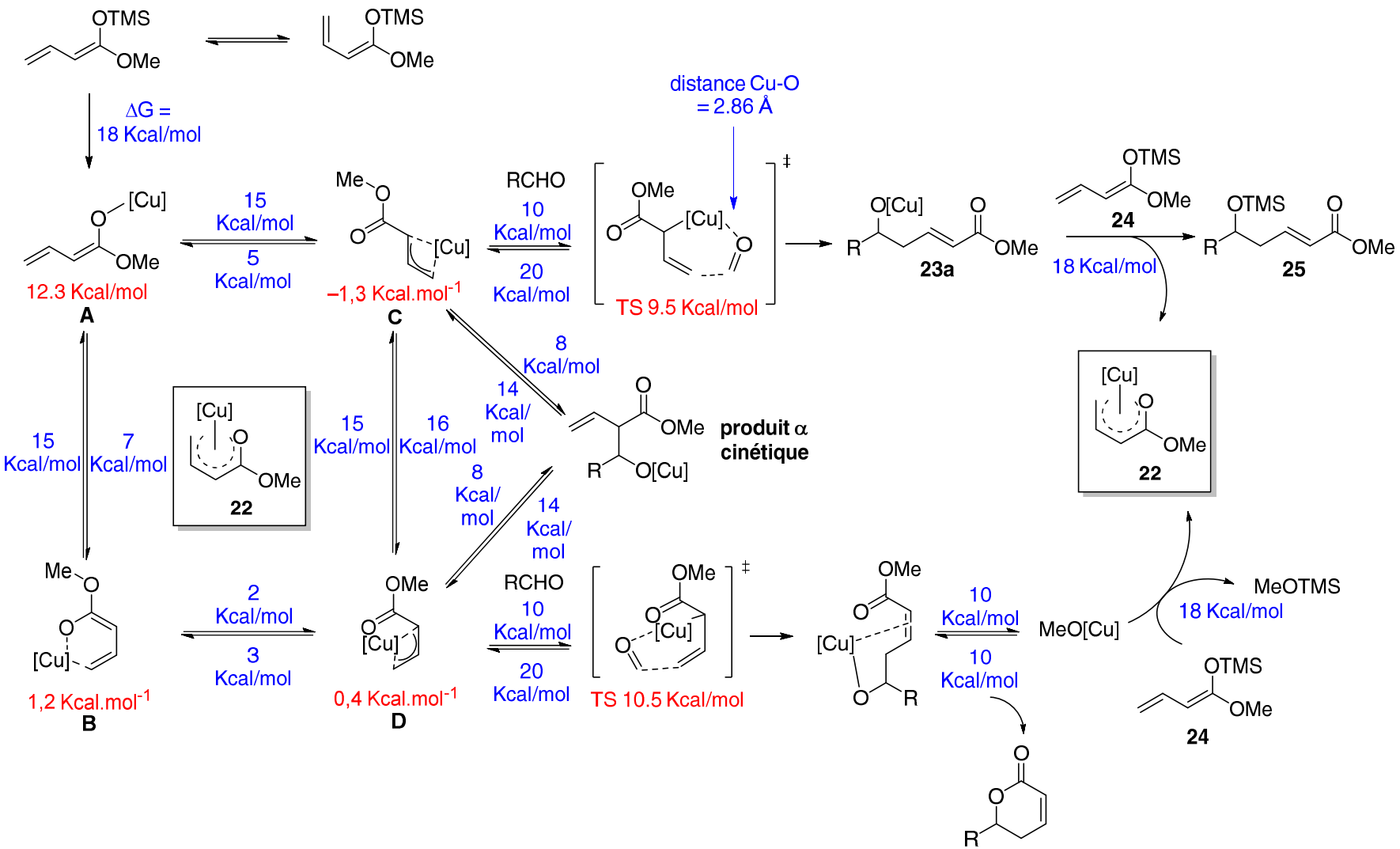

OTMS
OMe
ΔG =
18 Kcal/mol
[Cu]
12.3 Kcal/mol
A
15
Kcal/mol
5
Kcal/mol
Me
–1,3 Kcal.mol-1
C
RCHO
10
Kcal/mol
20
Kcal/mol
distance Cu-O
= 2.86 Å
TS 9.5 Kcal/mol
O[Cu]
23a
24
18 Kcal/mol
25
22
8
Kcal/mol
14
Kcal/
mol
produit α
cinétique
15
Kcal/mol
7
Kcal/mol
16
Kcal/mol
1,2 Kcal.mol-1
B
2
Kcal/mol
3
Kcal/mol
0,4 Kcal.mol-1
D
TS 10.5 Kcal/mol
MeO[Cu]
MeOTMS
18 Kcal/mol

Schéma 42

Les études DFT (groupe du Prof. Hélène Gérard) corrélées par les analyses physico-chimiques (groupe de du Prof. Jacques Maddaluno) et expérimentales ont donc permis d'évaluer le cycle catalytique complet de la MVCA. Cependant, cette étude DFT ne permet pas de déterminer clairement le produit majoritaire entre le linéaire γ **25** et la lactone **26**. En effet, les chemins réactionnels menant vers l'un ou vers l'autre sont très proches d'un point de vue énergétique. Pour terminer cette étude, une analyse de la diastéréosélectivité *Z*/*E*, *anti*/*syn* et des bons ee a été effectuée.

7. Stéréosélectivité Z/E

Dans les paragraphes précédents, il a été démontré que l'addition du diénolate sur l'aldéhyde conduisant au produit α est totalement réversible et évolue vers la formation des produits thermodynamiques γ (*E* et *Z*). Le rapport *Z*/*E* est reflété par le rapport lactone/linéaire. De façon logique, le produit le plus stable devrait être le γ-*E* **25**. Néanmoins, la lactone est obtenue largement majoritairement en fin de réaction.

Afin d'expliquer ce rapport, un modèle cinétique impliquant toutes les valeurs des différentes barrières énergétiques a été établi par le Pr. Hélène Gérard. Il s'avère que le rapport lactone/linéaire est directement lié à la concentration. Ainsi, plus cette concentration est faible, plus la formation de la lactone est favorisée. La régénération de l'espèce catalytique à partir du produit γ *E* est une réaction bimoléculaire, de ce fait, la rétro-aldolisation est facilitée à très faible concentration. Au contraire, la régénération de l'espèce catalytique à partir du produit γ *Z* nécessite une étape de lactonisation intramoléculaire non dépendante de la concentration.

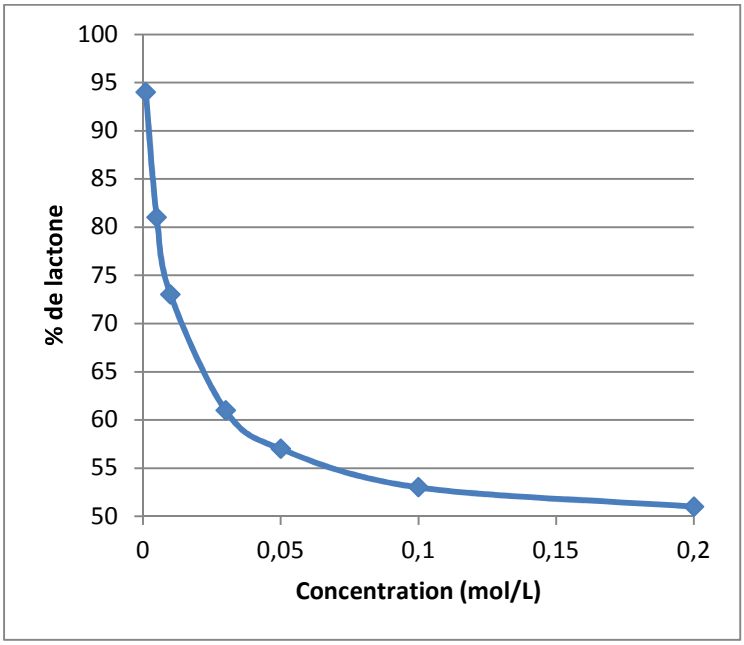
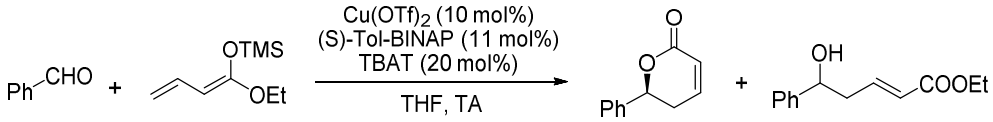


Figure 14

Cette étude a été vérifiée expérimentalement, les résultats sont répertoriés dans le Tableau 4 ci-dessous :



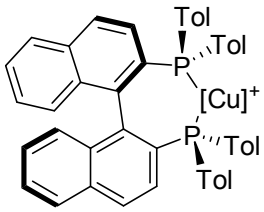
Ligne	Eq. de diénolate	Concentration	Rapport lac/lin	Rendement
1	1,5	0,1	50/50	48%
2	1,5	0,05	60/40	43%
3	1,5	0,03	85/15	51%
4	2	0,03	90/10	75%

Tableau 4

Ces expériences démontrent clairement la corrélation entre le rapport lactone/linéaire et la concentration.

8. Sélectivité *syn*/*anti* et énantiosélectivité

Les problèmes de sélectivité *syn*/*anti* et d'énantiosélectivité ont été abordés par l'équipe du Pr. Hélène Gérard sur un modèle MB, plus complexe et incluant la représentation exacte du ligand Tol-BINAP. (Figure 15)



MB

Figure 15

Une étude computationnelle hybride QM/MM (full quantum/molecular mechanics) a été menée et les résultats sont en cours d'exploitation.

9. Conclusion et perspective

Cette étude pluridisciplinaire (VC, DFT, expérimentale) a permis d'élucider le cycle catalytique complet et complexe de la MVCA.

Quelques points doivent être soulignés :

- 2,0 eq. de TBAT sont obligatoires pour générer le complexe CuF•Tol-BINAP, le premier pour réduire le Cu(II) en Cu(I) et le second comme source d'ion F^-.
- L'étape d'échange Si/Cu est plus complexe qu'initialement envisagée et s'effectue en plusieurs étapes successives. Cet échange implique notamment une permutation des substituants autour du silicium.

- L'espèce catalytique **22** est un diénolate de cuivre hautement délocalisé en équilibre entre deux formes O-énolate (**A** et **B**) et C-énolate (**C** et **D**). Toutes les espèces, hormis **A**, sont très proches en énergie.
- Les espèces réactives sont **C** et **D** (C-énolates) qui sont des complexes η^3. Ces intermédiaires peuvent conduire aux produits α (cinétiques) ou γ (thermodynamiques). Dans les conditions réactionnelles, seuls les produits γ sont obtenus. Selon la conformation cisoïde ou transoïde de l'intermédiaire, la lactone ou le produit linéaire sera formé.
- La stéréosélectivité *Z*/*E*, reflet du rapport lactone/linéaire, est directement liée à la concentration du milieu réactionnel. En effet, la formation de la lactone impliquant un mécanisme monomoléculaire, sa formation est favorisée à faible concentration.

A ce jour, les données sur la sélectivité *syn*/*anti* et sur l'énantiosélectivité sont en cours d'exploitation. Par la suite, grâce à cette meilleure compréhension du mécanisme réactionnel, une optimisation des conditions expérimentales est envisagée (notamment pour améliorer le rapport lactone/linéaire).

Ces lactones énantioenrichies sont des substrats à haute valeur ajoutée. En effet, ce motif est présent dans de nombreux produits naturels, de plus, de nombreuses transformations peuvent également être réalisées. Notamment en ce qui concerne les lactones énantioenrichies en position benzylique, une ouverture stéréosélective par couplage croisé pourrait être effectuée. L'étude de la fonctionnalisation de ces lactones sera l'objet du chapitre suivant.

Chapitre 2

Ouvertures stéréosélectives de lactones benzyliques

I. Réactions de couplages croisés sur des carbones hybridés sp^3

Les réactions de couplages croisés sont l'un des outils incontournables de la synthèse organique, plus particulièrement utilisées pour la formation de liaisons impliquant des carbones hybridés sp^2. Leur impact a été reconnu avec l'attribution du prix Nobel de chimie en 2010 à Richard Heck, Ei-ichi Negishi, et Akira Suzuki.[18] Les réactions de couplages croisés mettant en jeu des carbones hybridés sp^3, moins décrites, sont particulièrement difficiles et peuvent avoir un impact considérable pour accéder à des molécules complexes. Des stratégies de synthèse de produits naturels incluant une étape de couplage croisé entre alkyl halogéné et alkylmétal primaire ont été rapportées dans la littérature.[19] Par exemple, pour la synthèse de la pyranicine, le groupe de Griggs et Phillips a réalisé un couplage croisé alkyle-alkyle utilisant un système catalytique développé par l'équipe de Fu pour former le squelette de la molécule.[20] (Schéma 43)

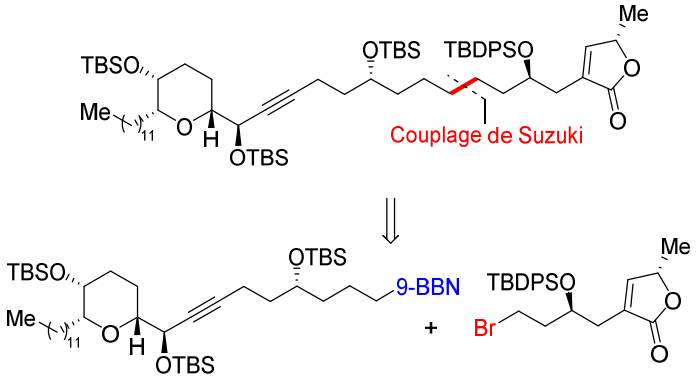


Schéma 43[19]

Cette déconnection a pour avantage d'être « sans traces », i.e., la réactivité n'est pas dictée par un groupement fonctionnel, permettant ainsi de gagner en flexibilité et d'imaginer des déconnections inédites à des positions moins classiques. Afin de populariser cette méthodologie, il est nécessaire d'élargir cette transformation sur des substrats tri- et tétrasubstitués et de contrôler la stéréochimie du produit obtenu. Deux stratégies peuvent être envisagées pour établir un centre stéréogène : la stratégie énantiosélective (stéréochimie dirigée par le catalyseur) et la stratégie énantiospécifique (stéréochimie dirigée par le substrat).[21,22] (Schéma 44)

[18] Johansson-Seechurn, C.C.C.; Kitching, M.O.; Colacot, T.J.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 5062
[19] Geist, E.; Kirschning, A.; Schmidt, T. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 441
[20] Griggs, N.D.; Phillips, A.J.A *Org. Lett.* **2008**, 10, 4955
[21] a) Nicolaou, K.C.; Sorensen, E. J. *Wiley-VCH: Weinheim*, Germany, **1996**, 185 b) Carreira, E.M.; Kvaerno, L. *Wiley-VCH: Weinheim*, Germany, **2009**
[22] Pour les définitions et exemples de réaction énantiospécifique et énantiosélectif voir : Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *John Wiley & Sons*: New York, **1994**

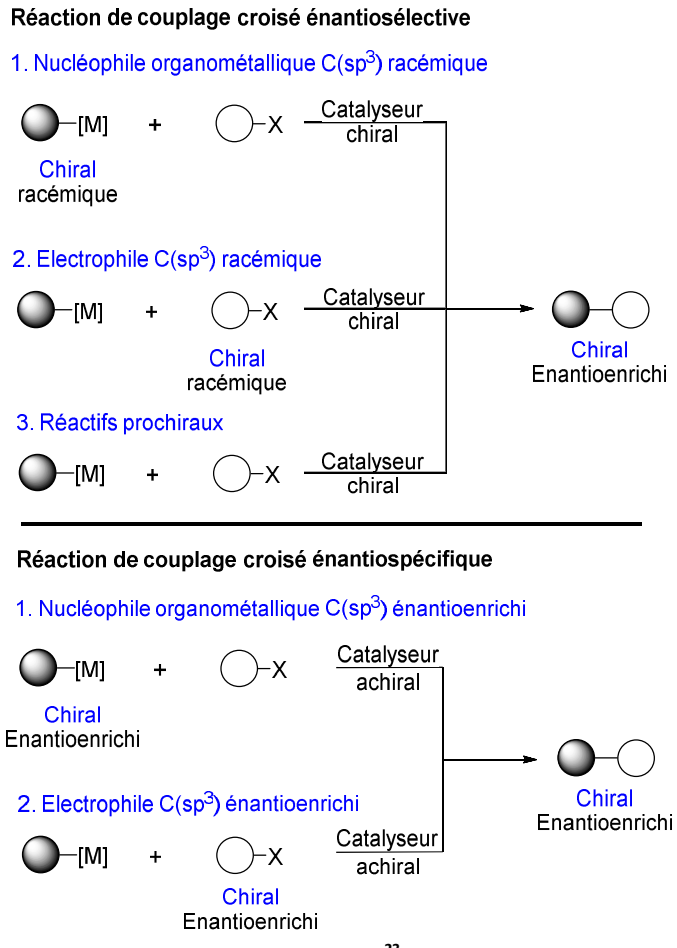


Schéma 44[23]

Ces deux méthodologies sont complémentaires et présentent divers avantages. Par exemple, les réactions énantiosélectives utilisant des catalyseurs chiraux permettent souvent de fixer le premier centre stéréogène ainsi que les centres stéréogènes distants.[24] Par ailleurs, les réactions énantiospécifiques se déroulent avec inversion ou rétention de configuration tout en conservant l'information chirale du substrat de départ, de telles réactions ne nécessitant pas de catalyseur chiral sont souvent utilisées pour les étapes plus avancées.[25]

Loin d'être exhaustive, la suite de ce chapitre sera consacrée aux réactions de couplages croisés énantiospécifiques en position benzylique, catalysées au palladium ou au nickel.

[23] Cherney, A.H.; Kadunce, N.T.; Reisman, S.E. *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 9587

[24] Walsh, P.J.; Kowzlowski, M.C. *Fundamentals of asymmetric synthesis*, University Science Books: Sausalito, CA, **2009**

[25] a) Leonori, D.; Aggarwal, V.K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 1082 b) Swift, E.C.; Jarvo, E.R. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5799

II. Réactions de couplages croisés en position benzylique

Les molécules contenant un centre stéréogène tri- ou tétrasubstitué en position benzylique sont largement représentées dans les produits naturels et dans l'industrie pharmaceutique. (Schéma 45)

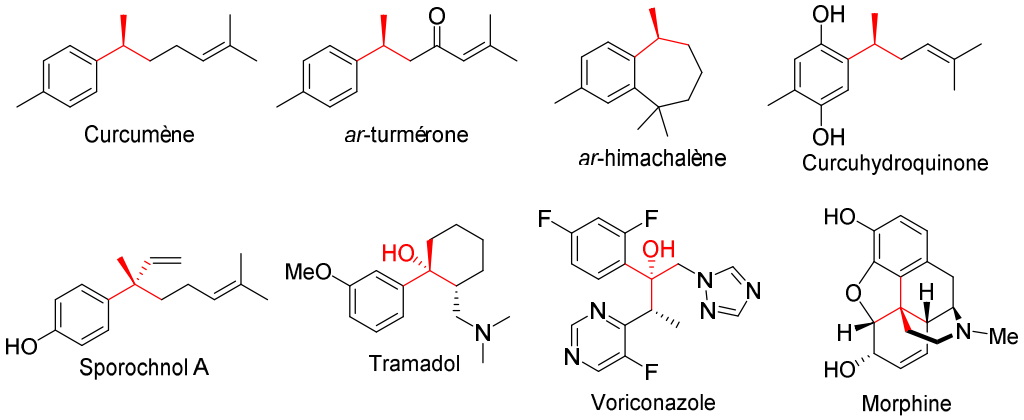


Schéma 45

Afin de construire ces centres stéréogènes tri- ou tétrasubstitués en position benzylique, l'une des solutions pourrait être un couplage croisé stéréospécifique catalysé par un métal de transition.

Par analogie avec la réaction de Tsuji-Trost qui met en jeu la production d'un intermédiaire η^3-allylmetal à partir d'un substrat contenant un groupement partant en position allylique,[26,27] l'addition de carbones nucléophiles sur un intermédiaire η^3-benzylmetal cationique a été décrite avec des complexes de Pd et de Ni. Dans les deux cas, cette réaction peut être développée de façon énantiospécifique.[28] (Schéma 46)

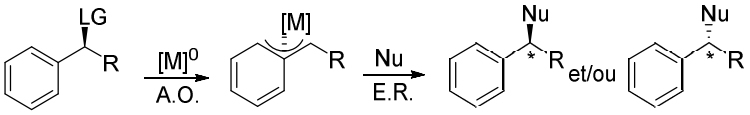


Schéma 46

[26] a) Hata, G.; Takahashi, K.; Miyake, A. *J. Chem. Soc. C.* **1970**, 1392 b) Atkins, K.E.; Walker, W.E.; Manyik, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 3821

[27] a) Trost, B.M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 385 b) Tsuji, J. *PalladiumReagents and Catalysts – Innovations in Organic Synthesis, Wiley, Chiches-ter, UK,* **1995** c) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts – New Perspectives for the 21st Century, Wiley, Chichester, UK,* **2004** d) Trost, B.M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 5708 e) Tsuji, J. *Tetrahedron* **2015**, 71, 6330

[28] (a) Pour une revue sur le Pd : Le Bras, J.; Muzart, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2565 (b) Pour une revue sur le Ni : Tollefson, E.J.; Hanna, L.E.; Jarvo, E.R. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2344

1. Fonctionnalisations stéréospecifiques en position benzylique catalysées avec des complexes de Palladium

a. Mécanisme réactionnel

La première addition d'un nucléophile sur un cation η^3-benzylmetal a été décrite en 1992 par Legros et Fiaud.[29] Selon Trost et Czabaniuk[30], deux chemins réactionnels sont plausibles pour expliquer la formation du cation η^3-benzylpalladium : a) coordination du Pd^0 avec le noyau aromatique suivie d'une ionisation (Schéma 47, chemin (a)) ; b) déplacement du groupement partant par le Pd^0 pour aboutir au complexe η^1-benzylpalladium[31] qui isomérise en η^3-benzylpalladium. (Schéma 47, chemin (b))

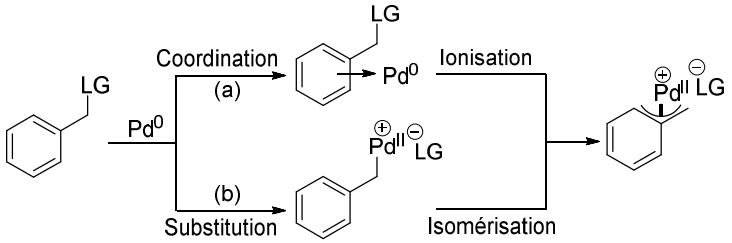


Schéma 47

Le chemin (b) devrait être favorisé,[30,32] mais cela pourrait dépendre du groupement partant et du noyau aromatique.[30] L'équipe de Brown et Gouverneur a observé l'influence de la nature du groupement partant sur la réactivité du dérivé 1-naphtylméthyle en présence d'un complexe de Pd(0) ; l'addition oxydante est favorisée dans l'ordre suivant : $OCOCF_3$ ≈ $OCOC_6H_4$ (*p*-NO_2) > F > OAc.[33] Selon l'équipe de Tunge, la vitesse de formation du complexe η^3-benzylpalladium est plus lente que celle de la formation du complexe η^3-allylpalladium du fait de l'atténuation de l'aromaticité rendant par ailleurs la réactivité des systèmes benzyliques simples beaucoup plus limitée.[34] (Schéma 48)

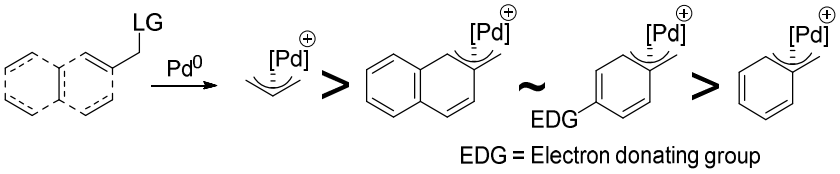


Schéma 48

[29] Legros, J.-Y.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2509
[30] Trost, B.M.; Czabaniuk, L.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 5778
[31] Pour la formation d'un complexe η^1-benzylpalladium à partir d'un benzyl ester ou d'un benzyl halogéné, voir a) Becker, Y.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 838 b) Narahashi, H.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. J. *Organomet. Chem.* **2008**, *693, 283*
[32] Wong, P.K.; Lau, K.S.Y.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5956
[33] Blessley, G.; Holden, P.; Walker, M.; Brown, J.M.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2754
[34] Weaver, J.D.; Recio, A.; Grenning, A.J.; Tunge, J.A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1846–1913.

Par analogie avec la réaction de Tsuji-Trost, à partir du complexe η^3-benzylpalladium[35,36,37] formé, deux chemins réactionnels peuvent être envisagés pour expliquer l'addition du nucléophile. En fonction du type de nucléophile, utilisé l'un des deux chemins sera privilégié :

- Avec un nucléophile « mou », défini comme étant un nucléophile dont le pK_a de l'acide conjugué est inférieur à 25, une addition directe de celui-ci aura lieu sur l'un des carbones du complexe η^3-benzylpalladium. Une rétention globale de la configuration du centre stéréogène provoquée par une double inversion sera observée (Schéma 49, chemin (a))
- Avec un nucléophile « dur », l'addition se fera dans un premier temps sur le métal grâce à une transmétallation. Suite à cela une élimination réductrice permettra de former la liaison entre le nucléophile et l'électrophile. Une inversion globale de la configuration du centre stéréogène sera observée. En fonction du choix du catalyseur et des ligands, l'étape de transmétallation pourra avoir lieu avant ou après l'addition oxydante. (Schéma 49, chemin (b))

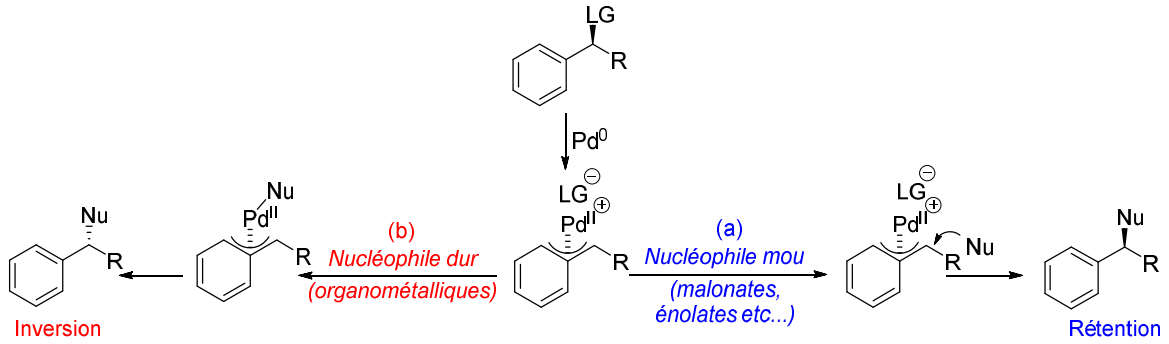


Schéma 49

A noter que bien que le complexe η^3-benzylpalladium semble être l'intermédiaire clé, il peut être en équilibre avec l'isomère η^1-benzylpalladium qui pourrait être l'espèce réactive.[34,38] Un intermédiaire méthylène arénium complexé avec le palladium pourrait également être

[35] Pour la synthèse de complexes η^3-benzylpalladium, voir : a) Stevens, R.R.; Shier, G.D. *J. Organomet. Chem.* **1970**, 21, 495 b) Roberts, J.S.; Klabunde, K.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2509 c) Sonoda, A.; Bailey, P.M.; Maitlis, P.M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1978**, 346 d) Gatti, G.; López, J.A.; Mealli, C.; Musco, A. *J. Organomet. Chem.***1994**, 483, 77–89; e) Rix, F.C., Brookhart, M.; White, P.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2436 f) Reid, S.J.; Baird, M.C. *Organometallics* **1997**, 16, 2481

[36] Pour la synthèse et caractérisation de complexe η^3-furfuryl ou η^3-thienyl, voir : a) Onishi, M.; Ito, T.; Hiraki, K. *J. Organomet.Chem.* **1981**, 209, 123 b) Dewhurst, R.D.; Müller, R.; Kaupp, M.; Radacki, K.; Götz, K. *Organometallics* **2010**, 29, 4431 c) Shi, Y.; Bren-ner, P.; Bertsch, S.; Radacki, K.; Dewhurst, R.D. *Organometallics* **2012**, 31, 5599

[37] Pour la synthèse et caractérisation de (η^3-indolylmethyl)palladium, voir : Onitsuka, K.; Yamamoto, M.; Suzuki, S.; Takahashi, S. *Organometallics* **2002**, 21, 581

[38] Pour l'interconversion η^1- and η^3-benzylpalladium, voir : Becker, Y.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 845

l'entité réactive, cependant, il semblerait que seuls certains types de substrats sous des conditions expérimentales bien précises puissent conduire à ce genre de composés.[39]

b. Réactions de couplages croisées énantiospécifiques

i. Nucléophiles mous

Le groupe de Fiaud/Legros a décrit en 1995 le couplage croisé pallado-catalysé de dérivés esters et carbonates du naphtyléthanol énantiomériquements purs avec du diméthylmalonate. Une corrélation entre la quantité de catalyseur utilisé et la conservation de l'excès énantiomérique a été mise en évidence. En effet, la racémisation est favorisée par une augmentation de la charge catalytique.[40] (Schéma 50)

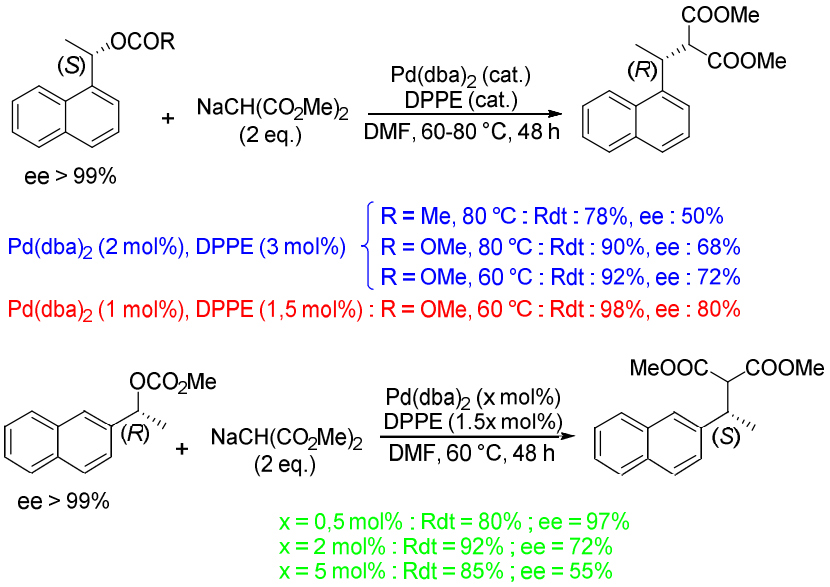


Schéma 50

L'addition du catalyseur s'effectue du côté opposé au groupement partant aboutissant à la formation du complexe η^3-benzylpalladium avec inversion de configuration.[41] L'addition du nucléophile a lieu sur la face opposé du palladium conduisant à une nouvelle inversion de configuration du centre stéréogène, et donc globalement à une rétention de la configuration du substrat de départ.[42] (Schéma 51) La racémisation serait potentiellement due à une substitution de type S_N2 du Pd^0 sur le complexe η^3-benzylpalladium **50** impliquant une nouvelle inversion de configuration **50**.[43] L'isomérisation entre **50** et **51** est en compétition

[39] a) Poverenov, E.; Leitus, G.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16450 b) Poverenov, E.; Efremenko, I.; Leitus, G.; Martin, J.M.L.; Milstein, D. *Organometallics* **2013**, 32, 4813

[40] Legros, J.-Y.; Toffano, M.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron* **1995**, 51, 3235

[41] a) Lau, K.S.Y; Fries, R.W.; Stille, J.K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4983 b) Lau, K.S.Y.; Wong, P.K.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5832

[42] Nettekoven, U.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1166

[43] Pour des exemples d'isomérisation du η^3-allylpalladium, voir : a) Tak-ahashi, T.; Jinbo, Y.; Kitamura, K.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5921 b) Mackenzie, P.B.; Whelan, J.; Bosnisch, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**,107, 2046 c) Moreno-Mañas, M.; Ribas, J.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5328 d) Bäckvall, J.-E.; Granberg, K.L.;

avec l'addition du malonate et est accentuée par l'augmentation de la concentration en catalyseur.

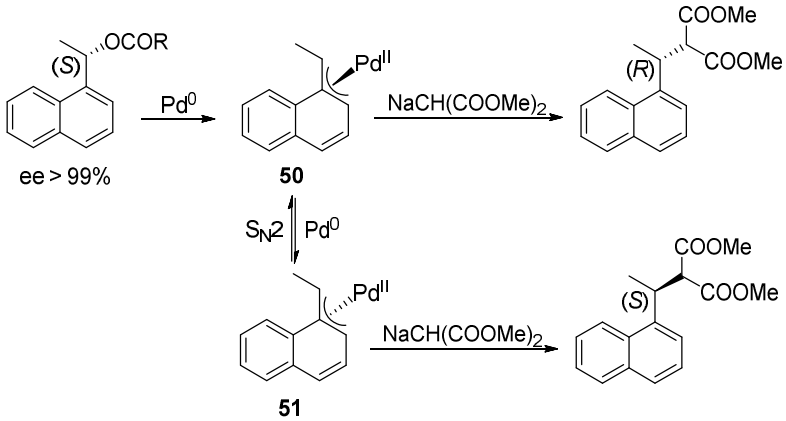


Schéma 51

Par la suite, les auteurs ont démontré que le traitement de l'acétate de (*S*)-1-1-benzofuran-2-yl)éthyle avec du malonate de diméthyle en présence d'un complexe de Pd^0 permet d'obtenir le produit de substitution avec un transfert total de chiralité et une rétention de la configuration (Schéma 52).[44] Dans ce cas, il semblerait que la substitution nucléophile du complexe η^3-furfurylpalladium par le malonate soit plus rapide que l'isomérisation médiée par le Pd^0.

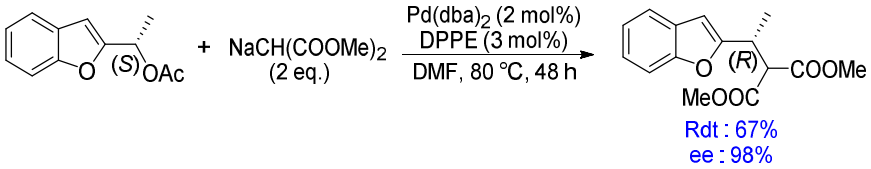


Schéma 52

Le groupe de Brown/Gouverneur a décrit, en 2012, la substitution du (*S*)-1-(1-fluoroéthyl) naphtalène énantioenrichi (ee : 71%) par la morpholine *via* une catalyse au Pd^0. Le produit est obtenu avec une rétention de configuration du centre stéréogène mais une érosion significative de l'ee (71 *vs* 38%). Les auteurs ont également pu mettre en évidence l'impact de la charge catalytique sur le transfert de chiralité. En effet, l'ee a pu être augmenté en diluant le milieu réactionnel (Schéma 53). Des essais visant à limiter cette érosion par l'ajout de fluorure de tétrabutylammonium ou de chlorure de lithium se sont avérés infructueux.[33]

Heumann, A. Isr. *J.Chem.* **1991**, 31, 17 e) Granberg, K.L.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6858 f) Ogoshi, S.; Kurosawa, H. *Organometallics* **1993**, 12, 2869 g) Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6160

[44] Primault, G.; Legros, J.-Y.; Fiaud, J.-C. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 353

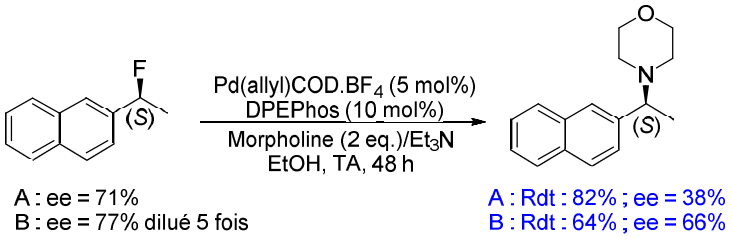


Schéma 53

ii. Nucléophiles durs

En 2009, le groupe de Carretero a décrit le couplage croisé pallado-catalysé entre un bromure benzylique secondaire et un aryl- (ou vinyl-) Grignard. Le ligand Xantphos possédant un grand angle de morsure de 111°, s'est révélé indispensable pour limiter la β-élimination. Le couplage croisé s'effectue avec conservation de l'ee et inversion de la configuration du centre stéréogène.[45] (Schéma 54)

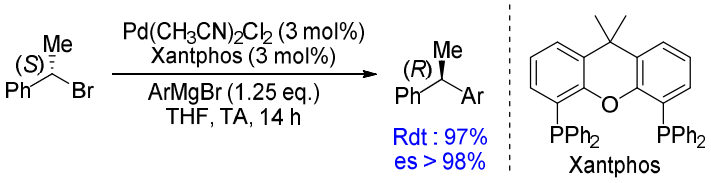


Schéma 54

Récemment le groupe de Takeda et de Minakata a décrit un couplage stéréospécifique palladocatalysé de Suzuki-Miyaura sur des arylaziridines. Dans ce cas, il semblerait que les ligands les plus adaptés pour ce type de transformation soient des NHC. Le produit de couplage croisé est obtenu avec un bon rendement et une inversion de configuration du centre stéréogène. Les auteurs proposent que l'addition oxydante du catalyseur sur l'arylaziridine **52** peut soit former le métallacycle **53** soit l'espèce acyclique **54**. Par la suite, la transmétallation suivie de l'élimination réductrice permettent d'obtenir le produit **55** avec un transfert complet de la chiralité.[46] (Schéma 55)

[45] Lopez-Pérez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5514
[46] Takeda, Y.; Ikeda, Y.; Kuroda, A.; Tanaka, S.; Minakata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8544

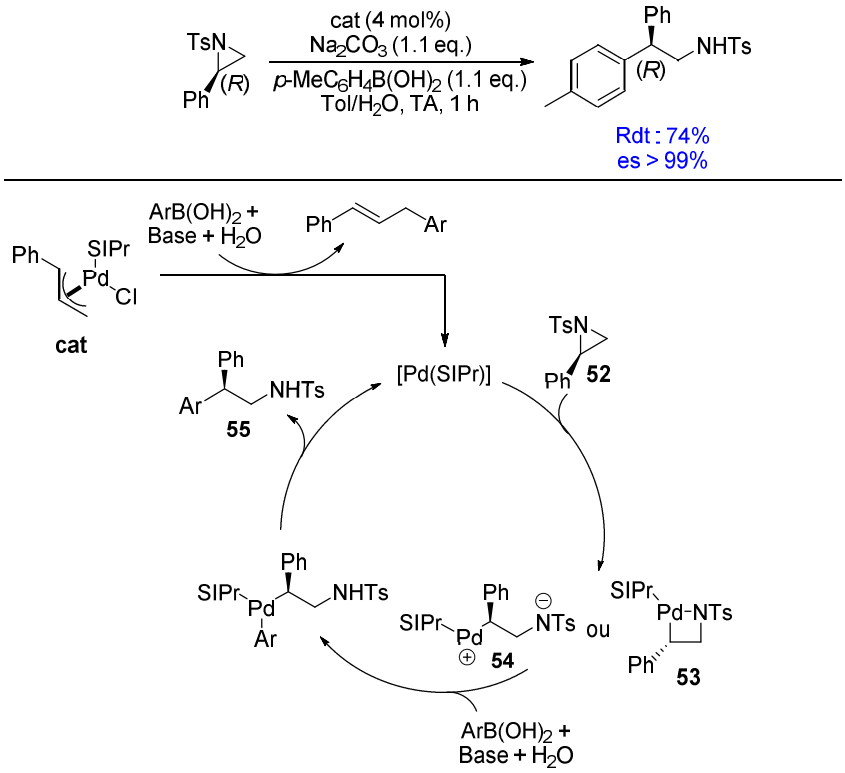


Schéma 55

Très récemment le groupe de Tredwell a développé un couplage croisé de type Suzuki-Miyaura sur des tosylates d'α-(trifluorométhyl) benzyle. Selon les auteurs, l'addition oxydante du complexe de Pd^0 serait favorisée électroniquement par la présence de la fonction $-CF_3$ en position α.[28a,30] De surcroît, de par l'absence de proton en position β, le risque de β-élimination est grandement diminué limitant ainsi la formation de produits secondaires. De nouveau, les auteurs ont observé une corrélation entre la quantité de catalyseur et la chute de l'énantiospécificité de la réaction. Pour pallier ce problème, le sodium tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)-phényl]borate ($NaBArF_4$) a été ajouté comme additif en quantité catalytique. Celui-ci a permis aux auteurs de diminuer la charge catalytique en Pd^0 tout en conservant une réactivité équivalente. L'énantiospécificité de la réaction a ainsi pu être améliorée.[47] Une série de produits de couplages croisés a été synthétisée avec différents acides boroniques et différents électrophiles. Les produits ont été obtenus avec de bons rendements et avec inversion de la configuration du centre stéréogène.[48] (Schéma 56)

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

[48] Tredwell, M.; Brambilla, M. *Angew.Chem. Int.Ed.* **2017**, 56, 11981

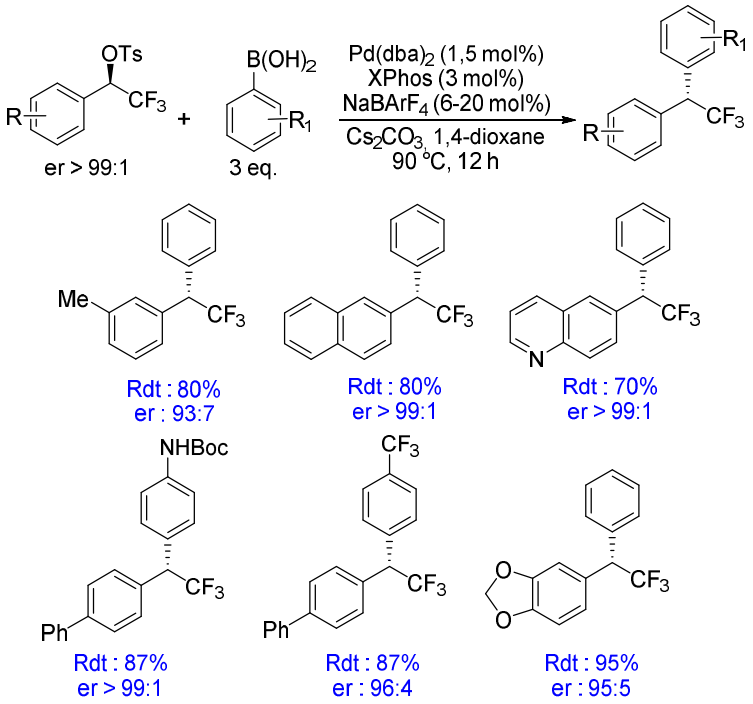


Schéma 56

Les auteurs ont ensuite étudié l'importance du groupement perfluoroalkyle sur l'issue de la transformation en examinant la réactivité des substrats **56**-**58**. Le précurseur difluoré **56** a conduit à la formation de l'alcène **59** issu de la β-fluoro élimination comme produit majoritaire en mélange avec le produit de couplage croisé **60**. En ce qui concerne le dérivé **57**, soumis aux mêmes conditions réactionnelles, l'alcool **61** a été isolé de façon prépondérante, celui-ci correspondant à l'hydrolyse du substrat de départ. Pour finir, avec l'analogue non fluoré **58**, seul le produit de β-élimination **62** a été observé. Ces résultats montrent l'importance du groupement $-CF_3$ sur le bon déroulement de la réaction. (Schéma 57)

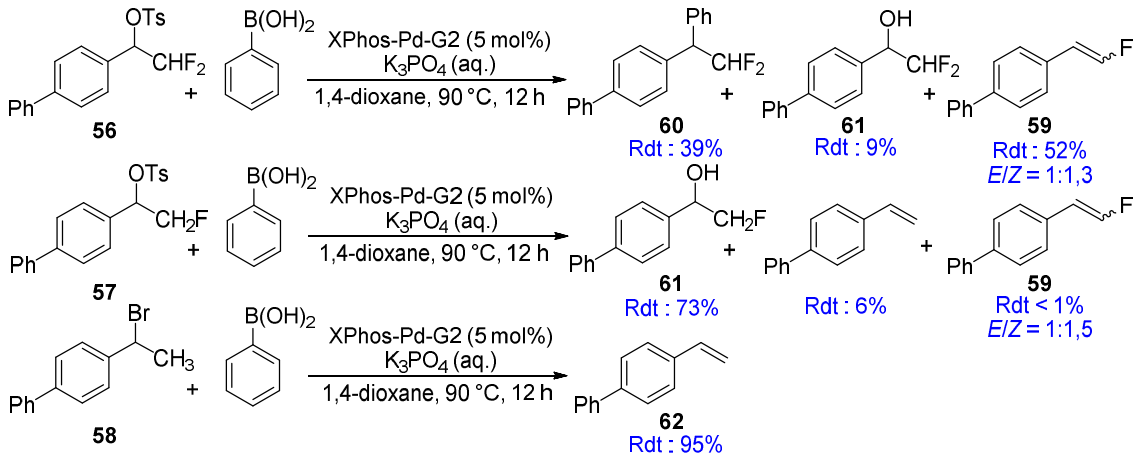


Schéma 57

2. Fonctionnalisations stéréospécifiques en positions benzyliques catalysées par des complexes de nickel

a. Mécanisme réactionnel

Dans l'ensemble, le mécanisme réactionnel des couplages croisés catalysés au nickel devrait être proche de celui observé avec le palladium. Cependant quelques différences sont à noter.

Les métaux de transition de la première ligne du tableau périodique tels que le nickel, le cobalt ou le fer sont connus pour leur faculté à réaliser des additions oxydantes et à limiter les réactions de β-élimination. Ces métaux sont idéaux pour les réactions de couplages croisés alkyle-alkyle.[49,50,51] Contrairement aux complexes organopalladiés qui typiquement permettent des additions oxydantes stéréospecifiques impliquant deux électrons,[40,52] les complexes de nickel possèdent souvent une plus grande densité électronique leur permettant de réagir par une voie radicalaire. Cette réaction radicalaire, plus particulièrement observée avec les halogénures d'alkyles, aboutit à une racémisation du centre stéréogène.[53,54,55] (Schéma 58, voie (a))

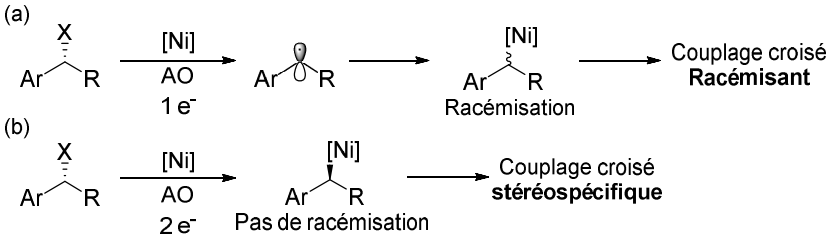


Schéma 58

Afin d'assurer la stéréospécificité de la réaction, il est donc nécessaire de limiter la voie radicalaire et de privilégier l'addition oxydante impliquant la participation de deux électrons (Schéma 58, voie (b)). Il est donc impératif de choisir un type d'électrophile qui limite cette

---

[49] Rudolph, A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 2656

[50] (a) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, 509, 299 (b) Giovannini, R.; Stüdemann, T.; Dussin, G.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2387

[51] (a) Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1500 (b) Bauer, I.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 3170 (c) Gosmini, C.; Begouin, J.-M.; Moncomble, A. *Chem.Commun.* **2008**, 3221 (d) Hess, W.; Treutwein, J.; Hilt, G. *Synthesis*, **2008**, 3537

[52] (a) Lau, K.S.Y.; Fries, R.W.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4983 (b) Netherton, M.R.; Fu, G.C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3910

[53] (a) Hegedus, L.S.; Miller, L.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 459 (b) Stille, J.K.; Cowell, A.B. J. Organomet. Chem. **1977**, 124, 253 (c) Tsou, T.T.; Kochi, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7547 (d) Jones, G. D.; Martin, J. L.; McFarland, C.; Allen, O. R.; Hall, R.E.; Haley, A.D.; Brandon, R.J.; Konovalova, T.; Desrochers, P.J.;Pulay, P.; Vicic, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13175 (e) Lin, X.; Phillips, D.L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3680 (f) Castaño, A.M.; Echavarren, A.M. *Organometallics* **1994**, 13,2262 (g) Phapale, V.B.; Buñuel, E.; García-Iglesias, M.; Cardenas, D.J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 8790 (h) Biswas, S.; Weix, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 16192

[54] (a) Choi, J.; Martín-Gago, P.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 12161 (b) Lin, X.; Sun, J.; Xi, Y.; Lin, D. *Organometallics* **2011**, 30, 3284

[55] Hu, X. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1867

réaction radicalaire. Depuis les années 1980, de nombreux articles décrivent la transformation stéréospécifique avec inversion de configuration d'éthers et d'esters allyliques catalysée avec des complexes de nickel.[56] Ces électrophiles semblent tout à fait indiqués pour réaliser ce type de couplage croisé en position benzylique avec un transfert de chiralité.

b. Réactions de couplages croisés énantiospécifiques

i. Couplage croisé de type Kumada-Corriu

En 2011, le groupe de Jarvo a décrit le premier couplage croisé de Kumada-Corriu stéréospecifique d'éthers secondaires en position benzylique, catalysé au nickel. En présence de complexes de nickel/phosphine, des éthers benzyliques énantioenrichis peuvent être couplés avec du MeMgI de façon énantiospécifique avec inversion de configuration du centre stéréogène.[57] (Schéma 59)

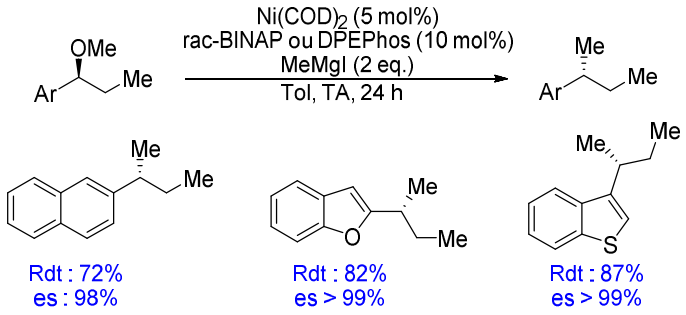


Schéma 59

Initialement, l'étendue de la réaction était limitée aux systèmes aromatiques étendus et aux réactifs de Grignard ne pouvant pas subir de β-élimination tel que le MeMgI. De nouvelles conditions expérimentales ont permis de rendre cette transformation tolérante à divers alkyl- et aryl- Grignards.[58] (Schéma 60)

[56] (a) Consiglio, G.; Morandini, F.; Piccolo, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1846 (b) Kobayashi, Y.; Ikeda, E. J. Chem. Soc., *Chem. Commun.* **1994**, 1789 (c) Didiuk, M. T.; Morken, J. P.; Hoveyda, A. H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1117

[57] Taylor, B.L.H.; Swift, E.C.; Waetzig, J.D.; Jarvo, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 389

[58] Yonova, I.M.; Johnson, A.G.; Osborne, C.A.; Moore, C.E.; Morrissette, N.S.; Jarvo, E.R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 2422

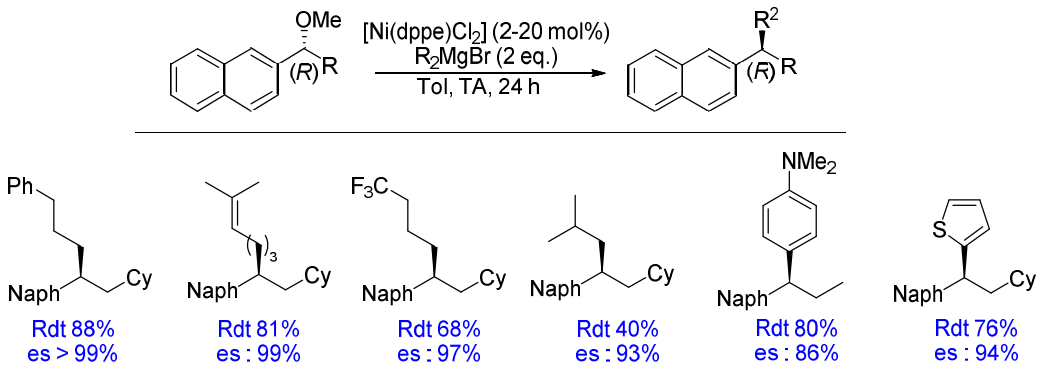


Schéma 60

Au cours des différents essais, le groupe de Jarvo a remarqué une corrélation entre la quantité de catalyseur et la stéréospécificité de la réaction. Par analogie avec le palladium (cf II.1.b), plus la concentration en catalyseur est élevée, plus le risque de racémisation est important. (Schéma 61)

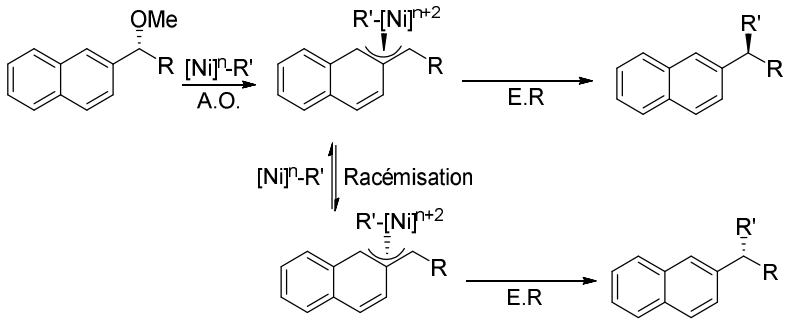


Schéma 61

Avec les substrats récalcitrants, tels que ceux possédant des hétérocycles et afin d'améliorer le rendement sans compromettre la stéréospécificité de la réaction, les auteurs proposent d'ajouter une nouvelle portion de catalyseur après 12 h de réaction, pour maintenir un faible taux catalytique en Ni tout au long de la réaction.

Cependant, ce couplage croisé de Kumada-Corriu souffre d'une limitation au niveau du substrat à cause de l'inaptitude des complexes de nickel à réaliser une addition oxydante sur les éthers benzyliques ne possédant pas un système π-étendu. Pour pallier ce problème, le groupe de Jarvo a émis l'hypothèse qu'un groupement partant plus coordinant pourrait faciliter l'addition oxydante. L'utilisation de 2-méthoxyéthoxy éthers a permis de rendre ce couplage possible sur des systèmes aromatiques plus simples ; une double chélation de l'atome de Mg est proposée pour expliquer l'activation de la liaison C-O benzylique et donc faciliter l'addition oxydante. Grâce à ces conditions, les dérivés diphényle- et phényle-carbinols peuvent être utilisés pour cette transformation avec une bonne énantiospécificité et une inversion de configuration du centre stéréogène. (Schéma 62)

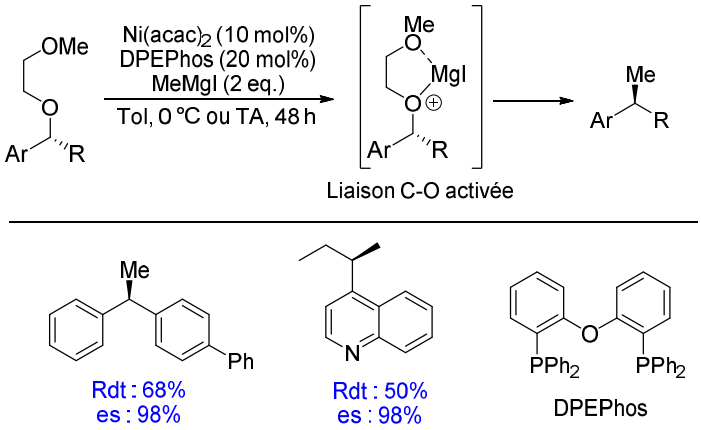


Schéma 62

Par la suite les auteurs ont développé l'arylation de dérivés diarylméthanols. Le rendement et l'énantiospécificité sont directement liés aux ligands utilisés et à la nature de l'électrophile.[59] (Schéma 63)

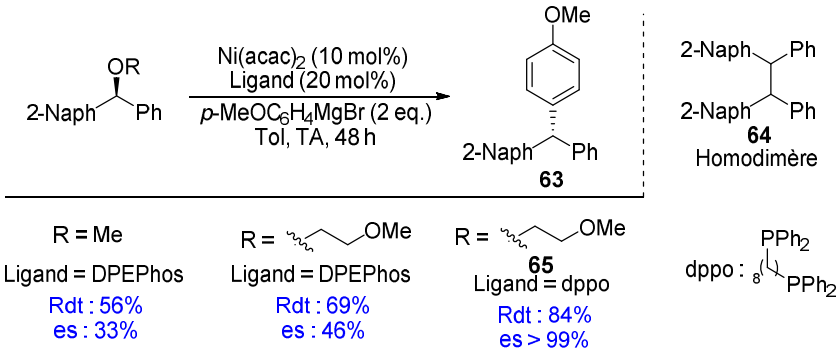


Schéma 63

Quand la DPEPhos est employée, le couplage croisé sur l'éther méthylique conduit au produit **63** avec un rendement modeste et une faible énantiospécificité. Le produit secondaire principal est l'homodimère **64**. La modification de l'éther méthylique par le groupement directeur 2-méthoxyéthoxy-éther a permis d'augmenter le rendement de la réaction mais toujours avec une faible énantiospécificité. Grâce à la combinaison du substrat **65** et du ligand 1,8-bis(diphenylphosphino)octane (dppo), le produit désiré **63** a été obtenu avec un excellent rendement et une conservation de l'ee. Cependant la réaction est limitée aux substrats contenant un système π-étendu et n'est pas efficace pour la synthèse des diarylalcanes.

Afin de déterminer l'influence potentielle de centres stéréogènes adjacents sur l'issue du couplage croisé, le groupe de Jarvo a développé cette transformation sur des dérivés 2-aryltétrahydrofuranes et tétrahydropyranes dont la synthèse est bien établie.[60] Ces substrats sont intéressants puisque d'une part un seul diastéréomère devrait être observé en fin de

[59] Taylor, B.L.H.; Harris, M.R.; Jarvo, E.R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 7790
[60] (a) Wolfe, J.P.; Hay, M.V. *Tetrahedron* **2007**, 63, 261 (b) Pastor, I.M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 1277

réaction et d'autre part, le produit de couplage ainsi obtenu contiendrait une fonction alcool terminale permettant de nouvelles dérivatisations. Le couplage croisé catalysé au nickel à partir de ces deux types de substrats a permis d'isoler les alcools linéaires correspondants avec un transfert total de chiralité, et une inversion de configuration du centre stéréogène.[61] (Schéma 64)

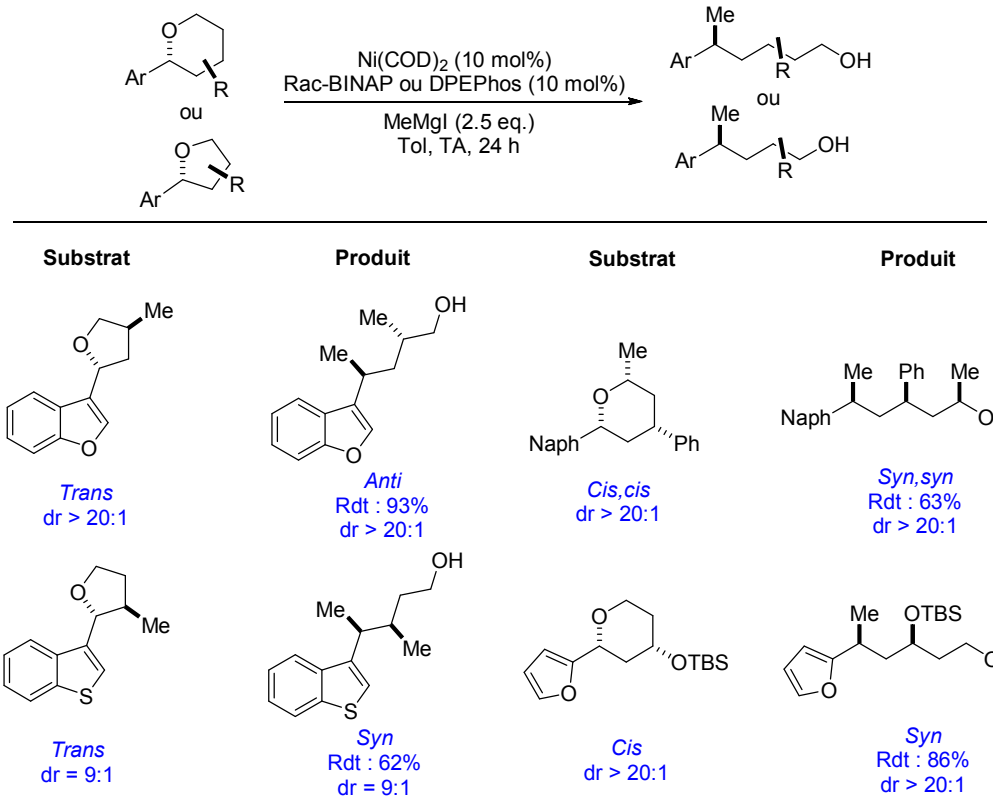


Schéma 64

Il semblerait, que la présence d'autres centres stéréogènes sur la molécule n'ait pas d'impact sur la stéréospécificité de la réaction. Les auteurs ont tout de même observé que les rendements étaient meilleurs lorsque les autres centres stéréogènes sont distants du centre réactionnel. Ils ont par la suite exploré le potentiel effet match-missmatch avec l'utilisation du ligand chiral BINAP. Plusieurs essais ont été réalisés avec le (*R*) et (*S*)-BINAP sur différents diastéréomères. Dans tous les cas, une inversion de configuration du centre stéréogène avec un transfert total de la chiralité est observée. Les rendements se sont également avérés inchangés. La transformation n'est donc pas influencée par la chiralité portée par le ligand. (Schéma 65)

[61] Tollefson, E.J.; Dawson, D.D.; Osborne, C.A.; Jarvo, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 14951

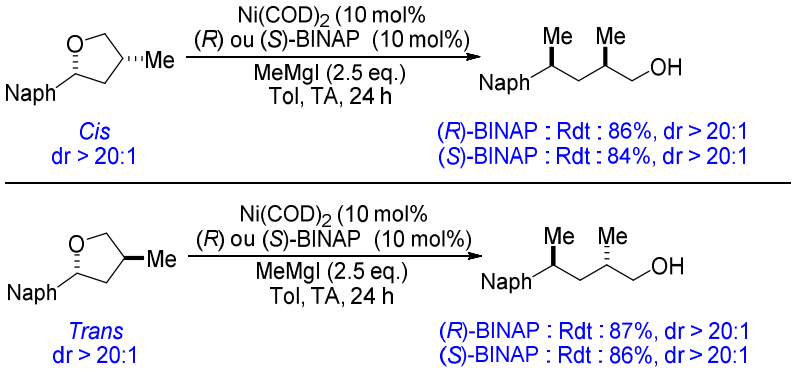


Schéma 65

ii. Couplages croisés de type Negishi

Au delà du développement du couplage croisé de Kumada-Corriu, le groupe de Jarvo a exploré la réactivité du Me_2Zn. Etant donné la plus faible nucléophilie des espèces organozinciques comparée à celle des organomagnésiens, les auteurs ont émis l'hypothèse qu'il serait nécessaire d'utiliser ici des électrophiles plus réactifs.[62] (Schéma 66)

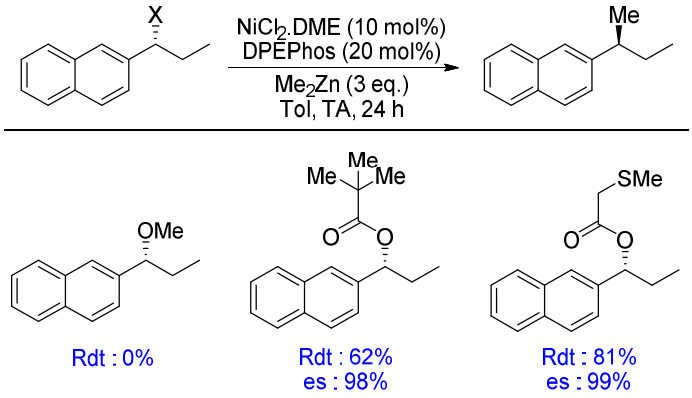


Schéma 66

Une série de groupements directeurs dite « sans traces » a été testée : le meilleur résultat a été obtenu avec la présence d'une fonction thioéther qui par analogie avec le groupement 2-méthoxyéthoxy éther permet une forte chélation de l'atome de zinc. Comme mentionné précédemment, cette chélation conduit à un affaiblissement de la liaison C-O et favorise l'addition oxydante du complexe de nickel. Suite à l'identification de ce groupement directeur, l'étendue de la réaction a été étudiée. De nombreux groupes fonctionnels sont tolérés, les produits sont isolés avec d'excellents rendements et la réaction est énantiospecifique avec inversion de configuration du centre stéréogène. Les substrats contenant un indole, qui n'avaient pas réagi dans les conditions de Kumada,[63] sont également tolérés, démontrant la polyvalence de cette transformation.

[62] Wisniewska, H.M.; Swift, E.C.; Jarvo, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9083
[63] Yonova, I.M., *Ph.D. Thesis*, University of California, Irvine, CA, November **2013**

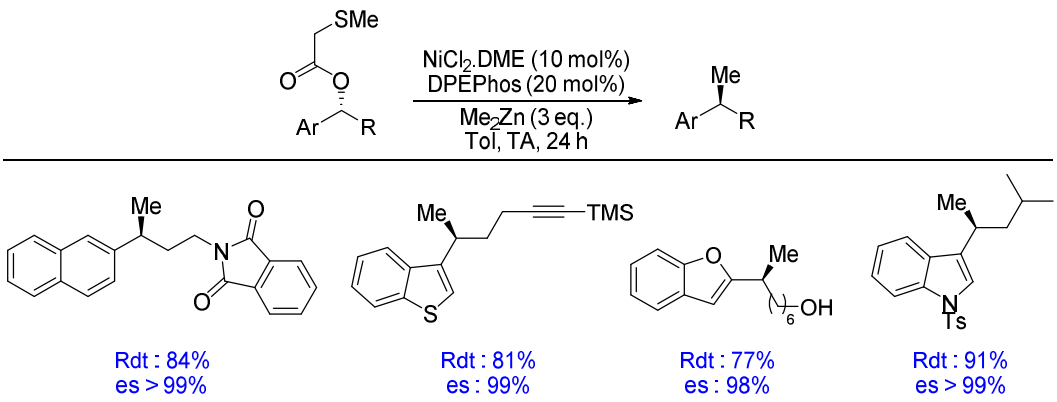


Schéma 67

Avec des alkylzinc contenant une chaine plus longue, tels que le Et_2Zn, la transformation est plus complexe car plusieurs réactions sont en compétition : réactions de β-élimination et de réduction. Afin de limiter au maximum la formation des produits secondaires, le groupement directeur a une nouvelle fois été modifié, cependant, dans le meilleur des cas, le produit désiré a été obtenu avec un rendement plus modeste de 55% mais avec un transfert total de chiralité. (Schéma 68)

Schéma 68

Dans ces conditions, le couplage croisé de type Negishi est limité aux électrophiles « activés » et aux systèmes π-étendus. De plus, la réactivité est optimale avec le Me_2Zn mais décroit avec des organozinciques plus complexes.

Ayant identifié que la réaction de couplage croisé est faisable sur les dérivés esters, le groupe de Jarvo a testé le couplage de Negishi sur des aryl-lactones. La transformation a été réalisée sur une série de δ-valérolactones benzyliques énantioenrichies et les acides carboxyliques correspondants ont été obtenus de façon stéréospécifique avec d'excellents rendements.[61] (Schéma 69)

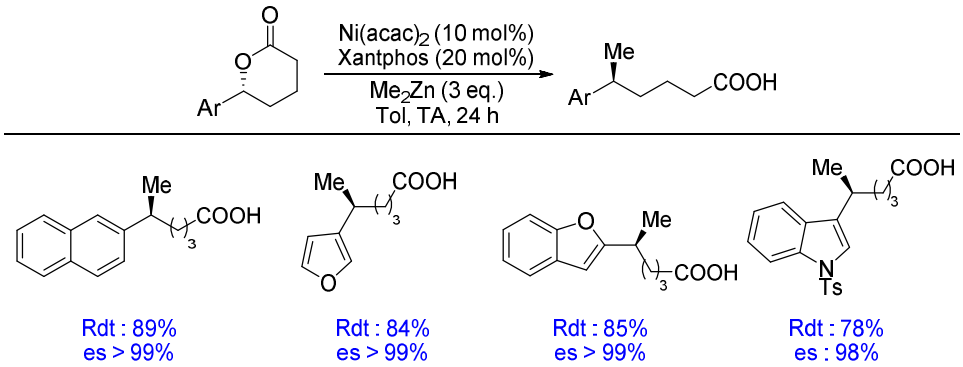


Schéma 69

iii. Couplage croisé de type Suzuki

Bien que le couplage de Suzuki soit l'un des plus populaires, peu d'exemples impliquant des couplages énantiospécifiques sur carbones hybridés sp^3 sont décrits dans la littérature. De par l'abondance des dérivés organoborés commerciaux, le groupe de Jarvo a étendu sa méthodologie de couplages croisés catalysée au nickel avec ces nucléophiles. Etant donné que la transmetallation avec les dérivés organoborés est généralement plus lente que celle des autres réactifs organométalliques, des conditions plus dures sont attendues pour assurer une bonne réactivité. Dans un premier temps, les dérivés diarylcarbamates avec l'association d'une base forte ont permis d'obtenir le produit de couplage croisé avec de bons rendements et un excellent transfert de chiralité. Cette méthodologie peut également être réalisée sur les substrats ne contenant pas de systèmes π-étendus en remplaçant la fonction carbamate par un pivalate.[64] (Schéma 70, (a) et (b))

[64] Harris, M.R.; Hanna, L.E.; Greene, M.A.; Moore, C.E.; Jarvo, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3303

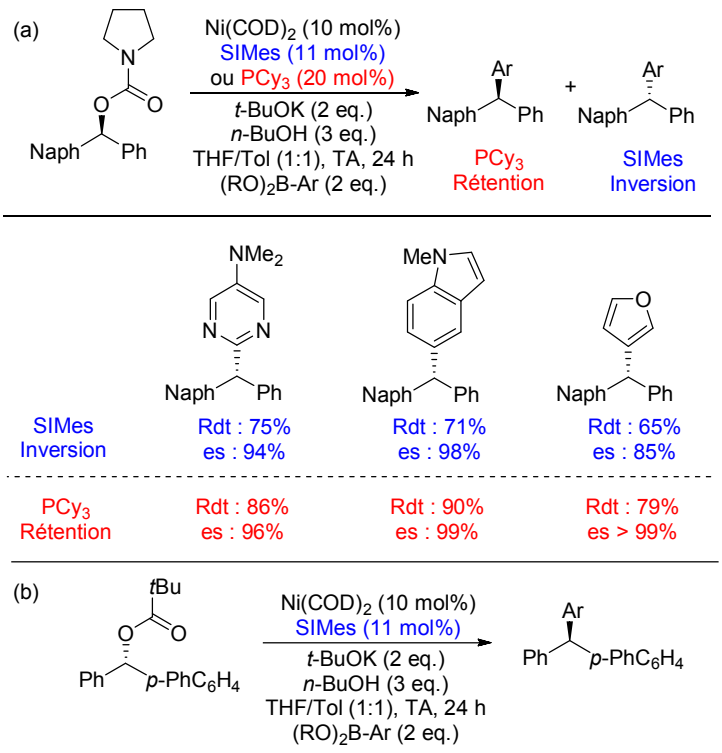


Schéma 70

L'utilisation de ligands riches en électrons est indispensable afin d'assurer une bonne réactivité. De façon surprenante, deux systèmes catalytiques ont permis d'obtenir les énantiomères opposés avec une très grande sélectivité. En effet, l'utilisation d'un ligand de type NHC (SIMes) a permis d'isoler le produit de couplage croisé avec inversion de configuration tandis que le ligand PCy_3 a conduit à une rétention de configuration du centre stéréogène. Si l'origine de cette différence de sélectivité n'est pour l'instant pas déterminée, les auteurs proposent une coordination du complexe PCy_3[Ni] avec la fonction carbamate suivie d'une addition oxydante avec rétention de configuration. De façon alternative, le complexe SIMes[Ni] pourrait réaliser cette addition oxydante à l'aide d'une réaction de type S_N2 conduisant à une inversion de configuration.

De façon similaire, le groupe de Watson a illustré ce comportement stéréodivergent lors du couplage croisé de dérivés benzhydryl pivalates avec des acides boroniques. En effet, le traitement du pivalate **66** par le $PhB(OH)_2$ et le couple Ni/PCy_2Ph a conduit au produit désiré avec une rétention de la configuration et une érosion de l'ee. D'un autre côté, en l'absence de ligand, la transformation s'effectue avec une inversion de configuration.[65] (Schéma 71)

[65] Zhou, Q.; Srinivas, H.D.; Dasgupta, S.; Watson, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3307

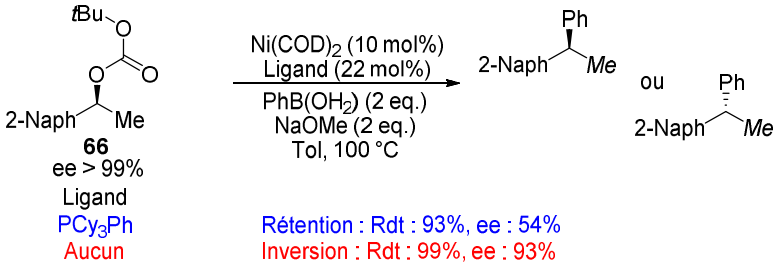


Schéma 71

Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse émise par le groupe de Jarvo selon laquelle le complexe Ni/Phosphine serait capable de se coordiner avec la fonction carbamate ou ester pour aboutir à une addition oxydante avec rétention de configuration.

Le groupe de Watson a par la suite exploré le couplage croisé stéréospécifique de sels de benzylammoniums, l'addition oxydante ayant lieu dans ce cas sur la liaison C-N. Grâce à l'utilisation du catalyseur Ni/P(*o*-Tol)$_3$ un large panel de diarylalcanes peut être préparé de façon stéréospécifique avec inversion de configuration.[66] (Schéma 72)

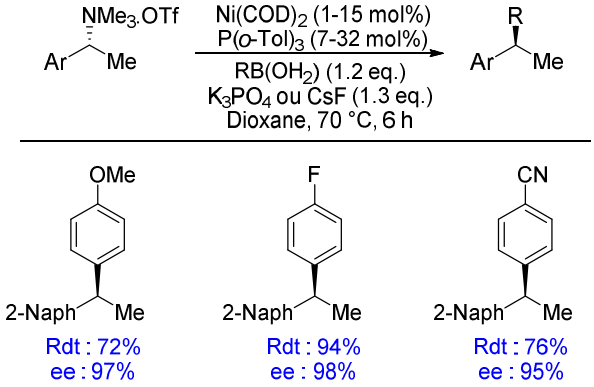


Schéma 72

Contrairement à ce qui avait été observé avec les dérivés esters ou carbamates, une inversion de configuration est ici observée avec l'utilisation du catalyseur Ni/Phosphine. Dans ce cas, l'addition oxydante avec inversion de configuration médiée par une réaction de type S_N2 semble être privilégiée. Ce résultat pourrait être potentiellement expliqué par l'absence de coordination du complexe de nickel avec le sel d'ammonium. Les auteurs ont montré par la suite qu'en l'absence de ligand, la transformation conduit également à une inversion de configuration. De plus, celle-ci peut être étendue à des acides boroniques plus polyvalents (alcényle et hétérocyclique) avec ces conditions réactionnelles modifiées.

Récemment, le groupe de Watson a décrit la borylation de sels d'ammoniums benzyliques catalysée au Nickel. Les esters boroniques sont intéressants puisque de nombreuses post-transformations sont envisageables, ainsi ces molécules peuvent être utilisées comme des

[66] Maity, P.; Shacklady-McAtee, D.M.; Yap, G.P.A.; Sirianni, E.R.; Watson, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 280

building blocks pour accéder à des produits plus complexes.[67] Dans ce cas, le meilleur système catalytique s'est avéré être le mélange $Ni(COD)_2/PPh_3$. Grâce à ces conditions optimisées, une large série de triflate d'ammoniums benzyliques a pu être convertie en ester boroniques correspondants avec de bons rendements, une inversion de configuration du centre stéréogène et un excellent transfert de chiralité.[68] (Schéma 73)

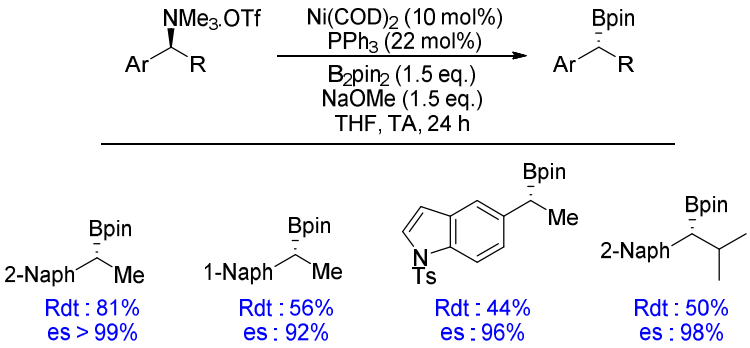


Schéma 73

Ici aussi une limitation a été observée avec les substrats ne possédant pas de système π-étendus. Afin de palier ce problème, l'utilisation d'une phosphine plus riche en électron a permis de rétablir une réactivité convenable tout en conservant une bonne énantiospécificité. (Schéma 74)

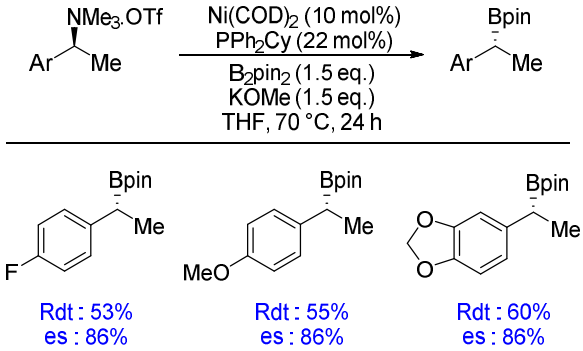


Schéma 74

De façon intéressante, le groupe de Chatani/Tobisu a également étudié la borylation stéréospécifique en position benzylique catalysée au Nickel. L'utilisation de dérivés benzyl 2-pyridyl éthers leur a permis d'observer une rétention de configuration du centre stéréogène (contrairement à ce qui avait été observé par le groupe de Watson). Les auteurs postulent une coordination du complexe de nickel avec la pyridine pour former les intermédiaires **67**

[67] (a) Farthing, C.N.; Marsden, S.P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4235. (b) Chen, A.; Ren, L.; Crudden, C.M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9704. (c) Bagutski, V.; Ros, A.; Aggarwal, V.K. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9956. (d) Larouche-Gauthier, R.; Elford, T.G.; Aggarwal, V.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16794. (e) Werle, S.; Fey, T.; Neudorfl, J.r.M.; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3555.

[68] Basch, C.H.; Cobb, K.M.; Watson, M.P. *Org. Lett.*, **2016**, 18, 136

ou **68**, favorisant ainsi l'addition oxydante du nickel avec rétention de configuration.[69] (Schéma 75)

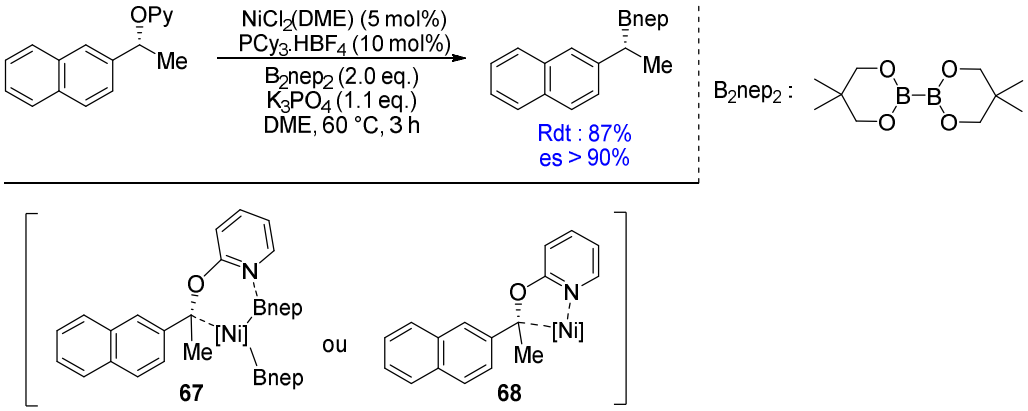


Schéma 75

iv. Réaction de Heck

Suite au développement du couplage croisé catalysé au nickel sur divers éthers benzyliques, le groupe de Jarvo a imaginé une cyclisation de Heck intramoléculaire. Par analogie avec les transformations précédemment décrites, cette réaction est supposée s'effectuer avec un transfert total de chiralité et une inversion de configuration du centre stéréogène. Afin de garantir une bonne réactivité, un réducteur tel que le MeMgI a été ajouté au milieu réactionnel. Pour limiter la formation des produits secondaires (tels que le produit issu du couplage de Corriu-Kumada), le groupement partant éther méthylique a été choisi. L'utilisation de phosphines monodentates telles que PCy_3 a permis de diminuer considérablement la formation des produits secondaires. Grâce à ces conditions optimisées, le produit de cyclisation de Heck a pu être obtenu avec des bons rendements, une inversion de configuration et un transfert total de l'information chirale du substrat de départ.[70] (Schéma 76)

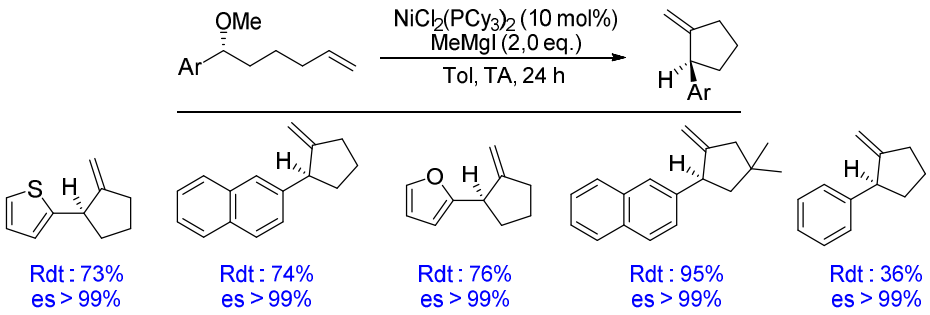


Schéma 76

[69] Tobisu, M.; Zhao, J.; Kinuta, H.; Furukawa, T.; Igarashi, T.; Chatanib, N. *Adv.Synth. Catal.* **2016**, 358,2417
[70] Harris, M.R.; Konev, M.O.; Jarvo, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7825

Profitant de l'effet Thorpe-Ingold, la substitution de la chaine alkyle par un *gem*-diméthyle a permis d'augmenter le rendement global de la cyclisation. De façon remarquable, les systèmes benzyliques simples sont capables de fournir le produit de cyclisation mais avec une plus faible conversion. La substitution par un *gem*-diméthyle s'est avérée inefficace pour augmenter cette conversion. Le remplacement de la fonction éther méthylique par le groupement directeur méthoxyéthyléther a, quant à lui, été efficace pour améliorer la conversion de ces molécules moins réactives. Afin d'éclaircir le mécanisme réactionnel de cette transformation, la cyclisation des produits *trans*-**69** et *cis*-**70** a été effectuée. Seul le diastéréomère *trans* a permis d'isoler le produit désiré, ceci peut être attribué à une inversion de configuration du centre stéréogène induite par l'étape d'addition oxydante. L'intermédiaire **71** ainsi obtenu est une espèce *cis* benzylnickel, la cyclisation peut donc avoir lieu. A noter qu'avec le diastéréomère *cis*, le substrat de départ reste inchangé. Aucune réaction d'élimination ou de couplage de Kumada n'a été observée. Il semblerait que le catalyseur se complexe en premier lieu avec l'oléfine avant d'effectuer l'étape d'addition oxydante, et le risque de réactions secondaires est donc limité. (Schéma 77)

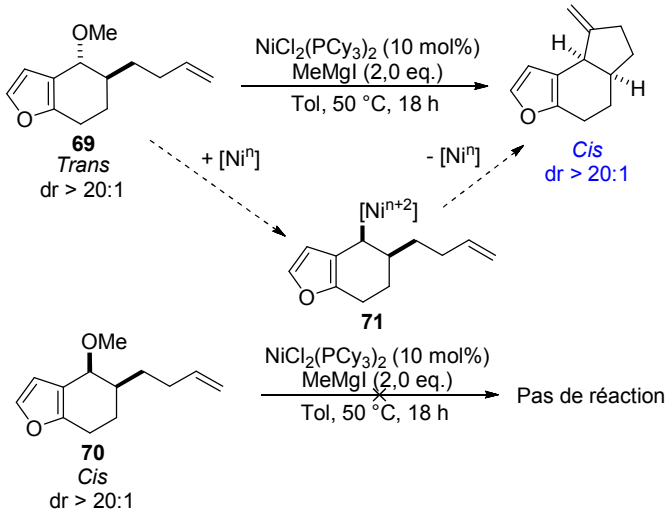


Schéma 77

Récemment le groupe de Krische a développé une méthodologie de synthèse de cyclopropanes énantioenrichis à l'aide d'un couplage croisé catalysé au nickel en position benzylique. L'utilisation de benzyl dioxanone comme substrat de départ permet l'addition oxydante du complexe de nickel avec inversion de chiralité, la formation du cyclopropane provient d'un couplage de Heck suivi d'un couplage de Suzuki. Les produits sont obtenus avec un transfert total de chiralité et de bons rendements. Cette transformation ne nécessite pas la présence de systèmes π-étendus et peut donc être réalisée sur des systèmes aromatiques simples. De plus, de nombreux dérivés organoborés peuvent être utilisés.[71] (Schéma 78)

[71] Guo, Y.-A.; Liang, T.; Kim, S.W.; Xiao, H.; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 6847

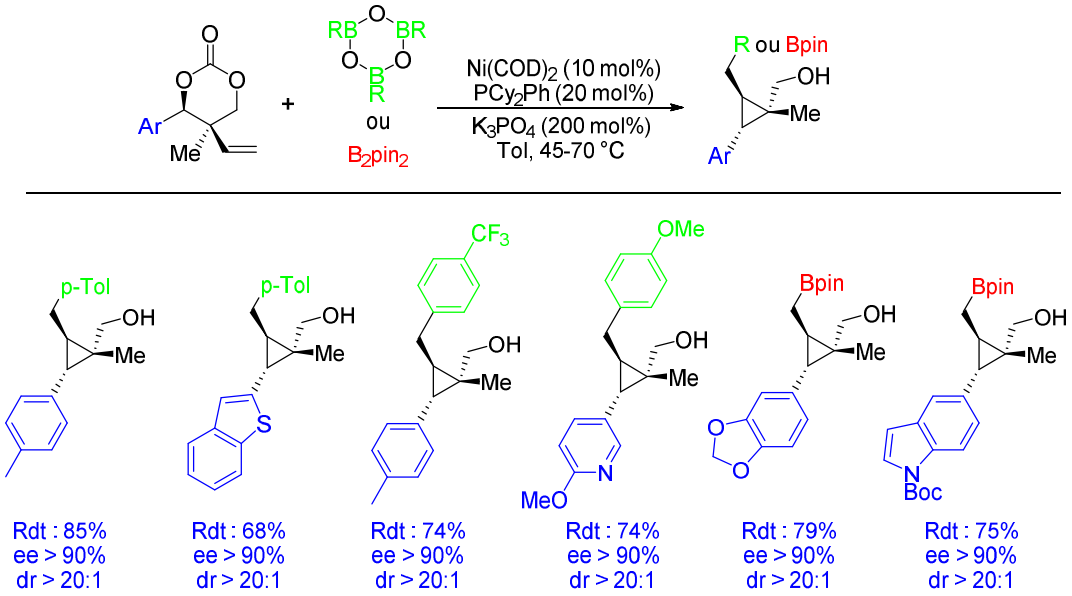


Schéma 78

Afin d'expliquer la formation de ce cyclopropane avec un transfert total de chiralité, les auteurs ont proposé un mécanisme réactionnel. L'addition oxydante du complexe de Ni^0 s'effectue avec une inversion de configuration sur la liaison C-O benzylique **72**. La décarboxylation suivie de la transmétallation permet d'obtenir l'intermédiaire **73** dans lequel, le complexe de Nickel est coordiné avec l'oléfine. L'insertion réversible du complexe de Nickel sur la double liaison conduit à la formation du complexe (cyclopropylcarbinyl)nickel^{II} **74**. L'élimination réductrice terminale s'effectue sur un seul stéréoisomère du complexe (cyclopropylcarbinyl)nickel^{II} **74** pour libérer le cyclopropane **75** et régénérer l'espèce catalytique. (Schéma 79)

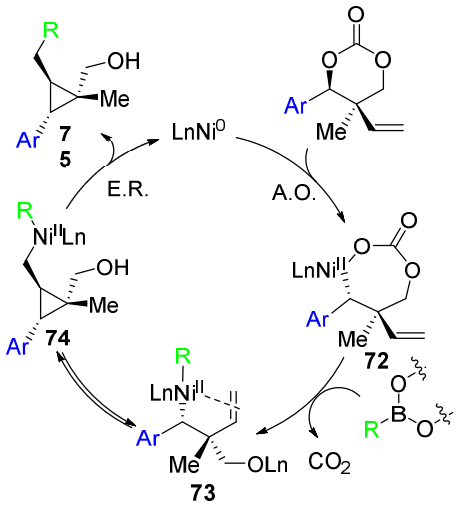


Schéma 79

3. Bilan

Suite à ce rappel bibliographique, il semblerait que ce couplage croisé en position benzylique soit assez bien développé. Dans de nombreux exemples un transfert total de la chiralité du substrat de départ a été observé. Ainsi différents types de nucléophiles ont pu être introduits en position benzylique permettant l'obtention de produits divers et variés.

D'une manière générale, l'étendue de la transformation semble assez restreinte nécessitant l'utilisation de systèmes aromatiques étendus. De surcroît, les résultats avec les complexes de palladium semblent plus mitigés.

Avec ces données en tête, cette transformation a été plus particulièrement étudiée pour la fonctionnalisation de δ-lactones benzyliques énantioenrichies.

III. Fonctionnalisation stéréospécifique de δ-lactones et applications pour la synthèse de substances naturelles

1. Point de départ

Comme illustré précédemment (cf chapitre I), des δ-lactones contenant une fonction alcool tertiaire en position C_6 peuvent être facilement obtenues avec de bons rendements et excès énantiomériques grâce à une réaction de MVCA.[9,12] Ces molécules comportent un bon groupement partant en position benzylique, une transformation stéréospécifique catalysée par un métal de transition pourrait donc être envisagée. (Schéma 80)

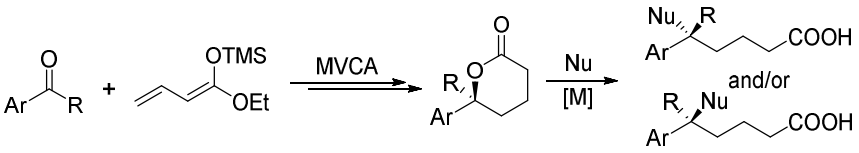


Schéma 80

Quand ce projet a été imaginé, ce type de transformation n'avait pas été décrit dans la littérature. Cependant, peu après, un article a décrit le couplage croisé de lactones benzyliques avec un métal de transition.[61] Cependant cette réaction est limitée aux substrats contenant un système π-étendu. De plus aucun exemple ne décrit le couplage croisé de centres stéréogènes tétrasubstitués en position benzylique. Cette lacune peut être expliquée par deux hypothèses : la première étant la difficulté d'accès à ces substrats tétrasubstitués avec de bons rendements et ee, la deuxième étant la diminution de la réactivité provoquée par l'encombrement stérique. Cette fonctionnalisation serait intéressante puisqu'elle donnerait accès à des molécules contenant un centre quaternaire avec potentiellement un transfert total de l'information chirale. La modulation stéréospécifique de ces lactones permettrait d'en faire de véritables « buildings blocks » polyvalents. Une inversion ou

rétention de configuration du centre stéréogène pourrait être observée en fonction du complexe métallique et/ou du nucléophile utilisés.

Une partie de ces travaux de thèse a été consacrée à la fonctionnalisation stéréospécifique de ces lactones à l'aide de complexe de nickel ou de palladium et de divers nucléophiles. L'objectif ultime étant de développer une méthodologie de synthèse capable de donner accès à une réaction de couplage croisé stéréospécifique sur ces lactones tétrasubstituées en position benzylique (avec et sans système π-étendu).

2. Couplages croisés sur des lactones tétrasubstituées

a. Couplages croisés catalysés au Nickel

En s'appuyant sur les travaux précédents du groupe de Jarvo[61] sur la fonctionnalisation des lactones en position benzylique, dans un premier temps, le couplage croisé de type Negishi catalysé par des complexes de nickel a été envisagé.

Suite aux différents substrats identifiés dans la littérature (Cf Partie II), et afin de développer une nouvelle méthodologie de synthèse, la lactone **76** contenant un système π-étendu et un centre trisubstitué a été synthétisée à l'aide de la réaction de MVCA. Par la suite, la double liaison C_3-C_4 a été réduite **77**. (Schéma 81)

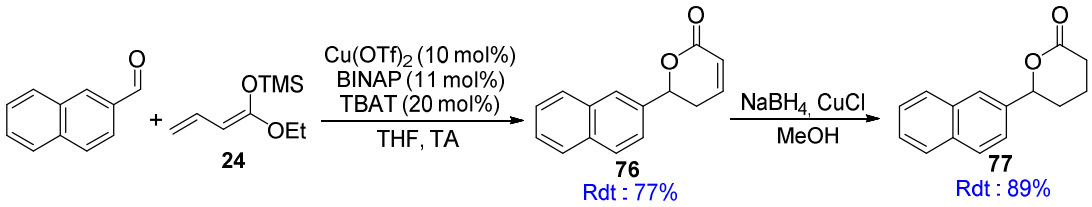


Schéma 81

Cette lactone **77** servira de substrat type pour le développement des conditions réactionnelles du couplage croisé. Une fois déterminées, ces conditions pourront être testées sur des substrats plus élaborés (présence d'un centre tétrasubstitué et/ou absence d'un système π-étendu). Afin de s'assurer de la réactivité de ce substrat et de se familiariser avec les réactions en boîte à gants, les conditions de couplage croisé de type Negishi développées par le groupe de Jarvo ont été reproduites. Dans ce cas, un résultat similaire à celui décrit a pu être obtenu. (Schéma 82)

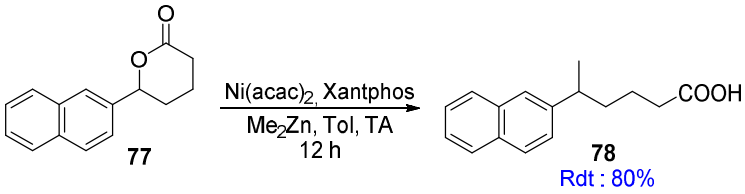


Schéma 82

Fort de ce résultat, une batterie d'essais de couplage croisé sur la lactone **77** a été réalisée en testant différents complexes de nickel, ligands, nucléophiles et conditions réactionnelles. Dans la grande majorité des cas, aucune conversion n'a été observée, le substrat de départ a été récupéré inchangé. (Schéma 83)

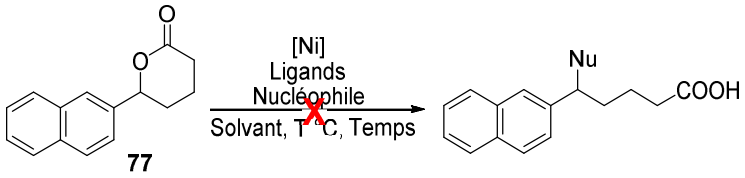


Schéma 83

L'une des raisons de cet échec est l'impossibilité d'utiliser les complexes de nickel très réactifs. En effet, bien que le laboratoire soit équipé d'une boîte à gants, celle-ci est peu adaptée pour réaliser des réactions sur le long terme avec des complexes très instables (tel que le $Ni(COD)_2$). Or comme vu précédemment dans la littérature (Cf partie II) il est en général nécessaire d'utiliser ce type de complexes pour assurer une bonne réactivité. Par conséquent la fonctionnalisation catalysée au nickel a été abandonnée.

b. Couplage croisé catalysé au Palladium

Le couplage croisé de lactones benzyliques catalysé au palladium n'a jamais été décrit dans la littérature. Par analogie avec le nickel de Raney, la présence d'un système π-étendu semble également importante pour assurer une bonne réactivité. La lactone **77** a été réutilisée pour investiguer le couplage croisé palladocatalysé avec différents nucléophiles.

i. Nucléophiles mous

En premier lieu, le couplage croisé de la lactone **77** avec des nucléophiles mous a été exploré. La lactone **77** a été soumise aux conditions développées par le groupe de Fiaud/Legros.[40] A l'issue de la réaction, seul le produit de β-élimination a pu être identifié. (Schéma 84)

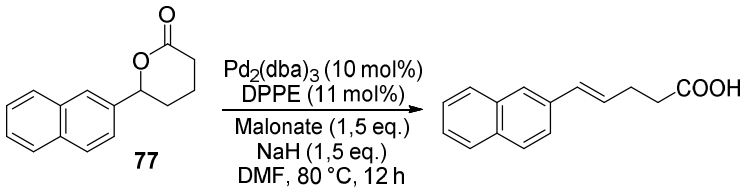


Schéma 84

Une gamme variée de complexes de palladium et ligands a été essayée pour catalyser cette réaction. Cependant dans tous les cas, seul le produit de β-élimination a été obtenu.

ii. Nucléophiles durs

Dans un second temps, le couplage palladocatalysé utilisant des nucléophiles durs a été investigué. Par analogie avec les résultats décrits pour le couplage croisé des lactones benzyliques catalysé au nickel, le couplage de type Negishi a été envisagé sur la lactone **77**. Le catalyseur développé par l'équipe de Fiaud/Legros a de nouveau été utilisé en présence de Me_2Zn cette fois-ci. Le produit de couplage croisé a été observé dans la RMN du brut en mélange avec le produit de β-élimination et l'ester méthylique, l'ensemble de ces produits étant dans des rapports respectifs de 1:1:1. (Schéma 85)

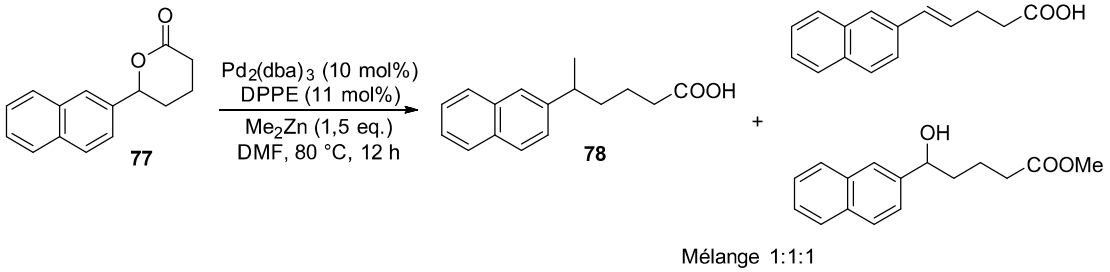


Schéma 85

La formation de l'ester méthylique relativement surprenante pourrait être expliquée par une oxydation du Me_2Zn, suivie d'une réaction de transestérification. Dans le but de limiter la formation de ce produit secondaire, différents complexes de palladium et ligands ont été testés, les solvants ont également été soigneusement dégazés avant utilisation. Malheureusement, malgré les différentes conditions essayées un mélange des trois produits dans les mêmes proportions a toujours été obtenu. Ci-dessous, une RMN ^1H typique du brut réactionnel :

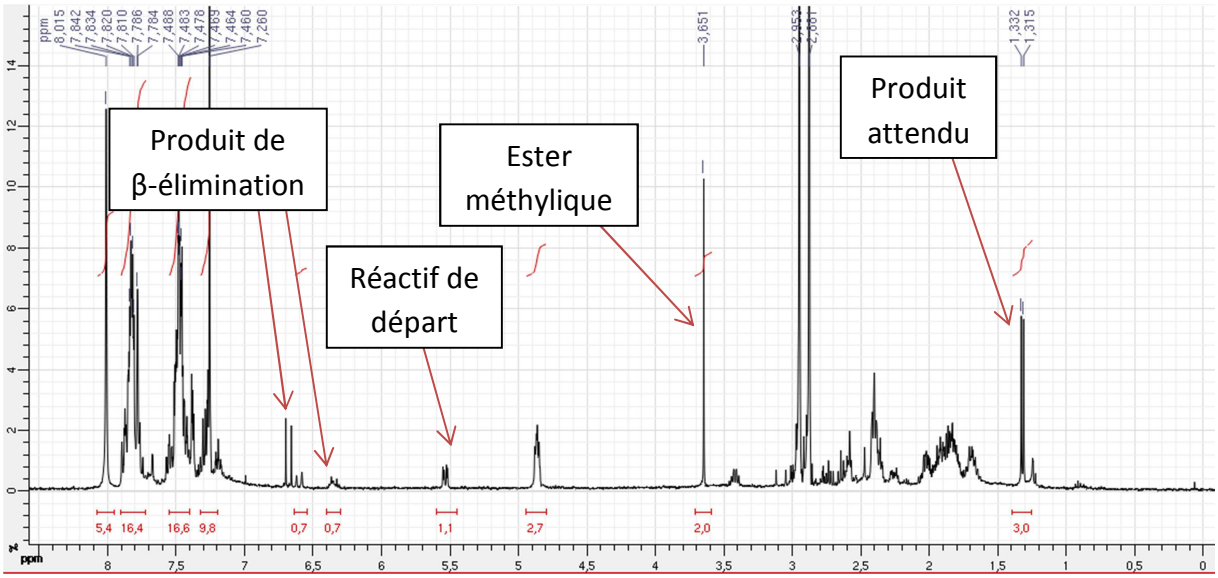


Figure 16

D'autres nucléophiles durs tels que des dérivés organoborés (en présence d'une base) ont également été investigués, cependant le produit de couplage croisé désiré n'a jamais été observé.

a. Bilan

De nombreuses conditions de couplages croisés pallado- ou nickel- catalysés ont été essayées sur la lactone modèle **77**. Dans le meilleur des cas, le produit désiré a été obtenu en mélange avec une quantité non négligeable de produits secondaires. En parallèle à l'introduction de nucléophile carbonés pallado- et nickel-catalysée, l'ajout stéréospécifique d'hydrures a été envisagé.

3. Hydrogénolyse stéréospécifique de lactones benzyliques

Etant donné que de nombreux produits naturels possèdent un centre stéréogène contenant un groupement méthyle en position benzylique (Schéma 45), l'hydrogénolyse stéréospécifique des lactones correspondantes a été envisagée. L'hydrogénolyse d'alcools tertiaires chiraux (et leurs dérivés) est peu décrite ; la rétention ou inversion de configuration du centre stéréogène peut dépendre de la nature du substituant porté par l'oxygène, du métal utilisé (Ni ou Pd) et des conditions réactionnelles (présence d'additifs).[72]

Cette stratégie a été appliquée à la synthèse asymétrique de deux produits naturels, le cucurmène et l'*ar*-himachalène, pouvant être obtenus à partir du même précurseur **79** issu de l'hydrogénolyse stéréospécifique de la lactone correspondante **80**. (Schéma 86)

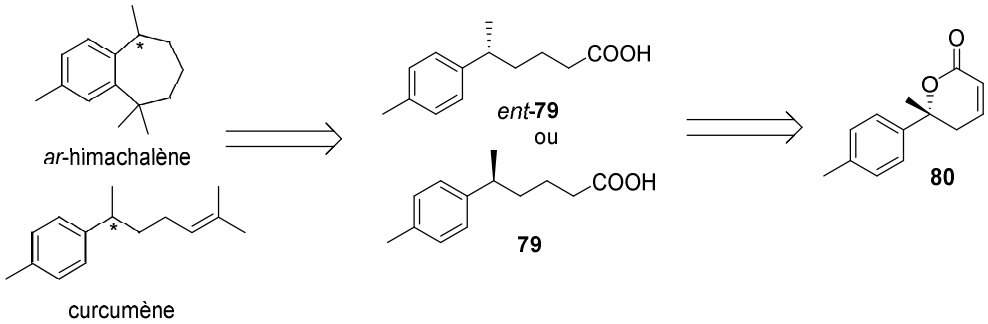
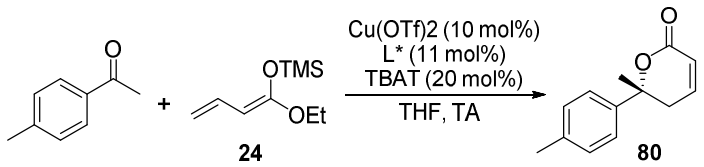


Schéma 86

[72] a) Sullivan, H.R.; Beck, J.R.; Pohland, A.*J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2381 b) Garbisch, E.W.; Schreader, L.; Frankel, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4233 c) Sekio, M.; Shin, I.; Yasuyoshi, E.; *Bulletin of the chemical society of Japan*, **1970**, 43, 2143 d) Ishibashi, H.; Maeki, M.; Yagi, J.; Ohba, M.; Kanai, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6075 e) Wilsily, A.; Nguyen, Y.; Fillion, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15606 f) Fillion, E.; Beaton, E.; Nguyen, Y.; Wilsily, A.; Bondarenko, G.; Jacq, J. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3422 g) Fessard, T. C.; Motoyoshi, H.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2078 h) Chavan, S.P.; Khatod, H.S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1410

4. Synthèse de la lactone 80

Dans un premier temps la synthèse de la lactone **80** a été réalisée à l'aide de la réaction de MVCA sur la *p*-méthylacétophénone. Afin d'obtenir les meilleurs rendements et excès énantiomériques, un panel de ligands chiraux a été testé. (Tableau 5)



Ligne	Ligand	Rendement	ee
1	(*R*)-Tol-BINAP	95%	70%
2	(*R*)-SEGPHOS	43%	79%
3	(*R*)-DTBM-SEGPHOS	70%	81%
4	(*R*)-DM-SEGPHOS	NR	ND
5	(*R*)-*t*Bu-MeOBIPHEP	95%	84%
6	(*R*)-furyl-MeOBIPHEP	NR	ND
7	(*R*)-*p*-Tol-MeOBIPHEP	80%	77%
8	(*R*)-3,5-*i*Pr-4-NMe_2-MeOBIPHEP	56%	84%
9	(*R*)-3,5-*t*Bu-4-MeO-MeOBIPHEP	82%	82%
10	(*R*)-*i*Pr-MeOBIPHEP	NR	ND
11	(*R*)-3,5-xyl-MeOBIPHEP	5%	63%
12	(*R*)-3,4,5-MeO-MeOBIPHEP	27%	58%
13	(*S*)-MeOBIPHEP	93%	–87%
14	(*R*)-SynPHOS	40%	80%

Tableau 5

Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant le ligand (*S*)-MeOBIPHEP [(*S*)-(–)-(6,6'-diméthoxybiphényl 2,2'-diyl)bis(diphénylphosphine)]. Ainsi la lactone **80** a pu être isolée avec un rendement de 93% et un excès énantiomérique de l'ordre de 87% (Tableau 5, ligne 13). Cependant bien que très efficace, ce ligand reste néanmoins très coûteux (386.50 €/g chez Sigma Aldrich) et ce point peut être un frein pour son utilisation à large échelle. Fort heureusement, la lactone **80** peut être recristallisée dans un mélange pentane/diéthyl éther (50/50) permettant d'accéder à un excès énantiomérique de 95% (seul le produit racémique cristallise, le produit énantioenrichi est récupéré sous la forme d'une huile). Cette synthèse peut donc être réalisée sur l'échelle du gramme en utilisant le ligand (*R*)-Tol-BINAP ((*R*)-(+)-2,2'-bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl], 110,80 €/g chez Sigma Aldrich) pour aboutir, après recristallisation, à la lactone correspondante avec un rendement de 60% et un excès énantiomérique de 95%.

5. Hydrogénolyse stéréospécifique de la lactone 80

a. Résultats préliminaires

L'hydrogénolyse de cette lactone énantioenrichie a par la suite été entreprise. En présence de Pd/C, la réduction de la double liaison C_3-C_4 et l'ouverture de la lactone par hydrogénolyse s'effectuent efficacement, permettant d'isoler l'acide carboxylique **79** avec un rendement quantitatif. (Schéma 87) Après dérivatisation en ester méthylique **81**, un excès énantiomérique de 91% a pu être mesuré. Une inversion de configuration du centre stéréogène accompagnée d'une faible érosion de l'excès énantiomérique ont été mis en évidence (inversion confirmée par comparaison du pouvoir rotatoire de **81** avec les données de la littérature).[73]

Par ailleurs, l'hydrogénolyse médiée par le nickel de Raney s'est avérée difficile aboutissant principalement à la réduction de la double liaison C_3-C_4. L'acide carboxylique **79** a pu être isolé avec un rendement de l'ordre de 16% et une érosion marquée de l'excès énantiomérique (42% après dérivatisation en ester méthylique **81** correspondant). (Schéma 87)

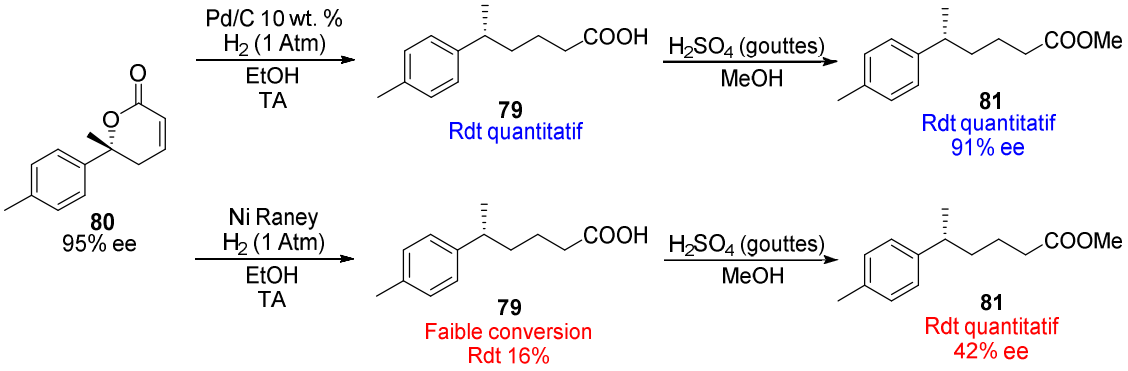


Schéma 87

b. Modification du substituant porté par l'oxygène

Il a été démontré que le substituant porté par l'oxygène peut avoir un impact important sur la réactivité et la stéréospécificité de la réaction.[72] Dans le but de mieux comprendre la faible conversion observée lors de l'hydrogénolyse catalysée au nickel et de mettre en évidence l'influence du substituant de l'oxygène, l'alcool tertiaire **82** a été synthétisé en deux étapes à partir de la lactone **80** (réduction de la liaison C_3-C_4 suivie d'une étape de transestérification) (Schéma 88).

De façon analogue à la lactone **80**, l'alcool tertiaire **82** en présence de Pd/C conduit au produit « d'inversion » **81** avec un rendement de 94% et une faible érosion de l'excès énantiomérique (86%). En ce qui concerne le nickel de Raney, le produit d'hydrogénolyse

[73] Ehara, T.; Tanikawa, S.; Ono, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 1361

ent-**81** a été isolé avec une conservation totale de l'excès énantiomérique (94%) et une rétention de la configuration du centre stéréogène. Dans ce cas, la réactivité est totalement modifiée, non seulement la conversion est excellente (permettant d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 70%), mais en plus le mécanisme réactionnel semble être différent de celui observé avec la lactone **80** puisqu'une « rétention » de configuration avec conservation de l'excès énantiomérique est mis en évidence. La nature du substituant de l'alcool lors de l'hydrogénolyse au nickel de Raney est donc cruciale. (Schéma 88)

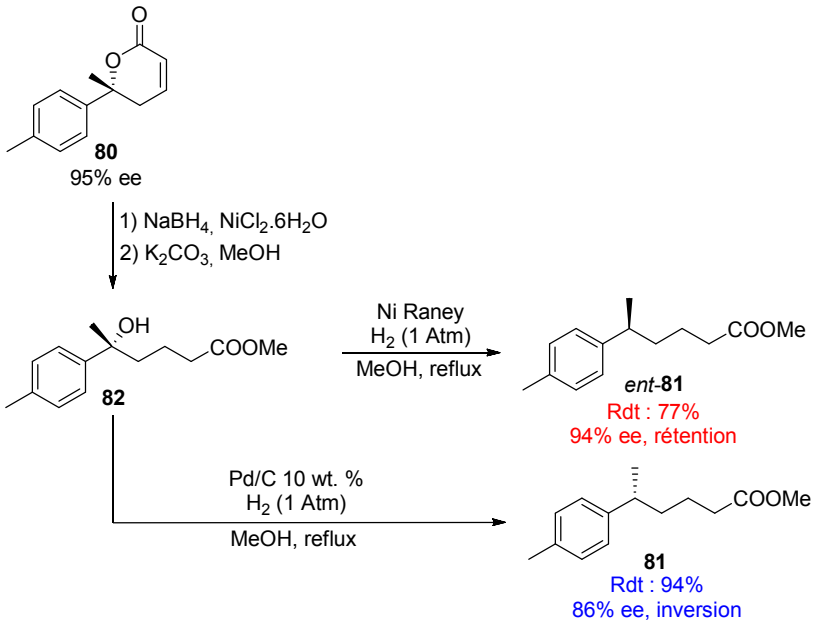


Schéma 88

L'impact de la substitution de l'alcool sur l'issue de l'hydrogénolyse lors de la catalyse au nickel de Raney est très important. Cette observation a été corroborée lors de l'hydrogénolyse du dérivé **83** possédant une fonction acétate en position benzylique. Dans ce cas, où la fonction alcool est « masquée », un résultat très proche de celui obtenu à partir de la lactone a été observé (inversion de configuration avec érosion marquée de l'excès énantiomérique). Le rendement amélioré de 77% pourrait être expliqué par la plus grande facilité à hydrogénolyser la fonction acétate que la séquence réactionnelle impliquant la réduction de la double liaison C_3-C_4 suivie de l'ouverture de la lactone. (Schéma 89)

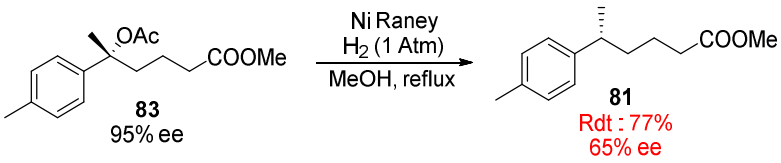


Schéma 89

c. Ajout d'additifs lors de l'hydrogénolyse de la lactone 80

Avec ces résultats en main, l'hydrogénolyse de la lactone **80** catalysée au nickel de Raney a été réalisée en présence de K_2CO_3 à hauteur de 1,1 eq. L'objectif étant d'idéalement promouvoir la cascade de réactions suivante : réduction de la double liaison C_3-C_4 suivie d'une transesterification (ouverture de la lactone) puis hydrogénolyse de l'alcool tertiaire ainsi libéré. Si le produit attendu était l'ester méthylique, c'est cependant l'acide carboxylique qui a été isolé en fin de réaction avec un rendement de 70%. Après sa dérivatisation en ester méthylique, une inversion du centre stéréogène avec une légère diminution de l'excès énantiomérique (86% ee) ont pu être mis en évidence. (Schéma 90)

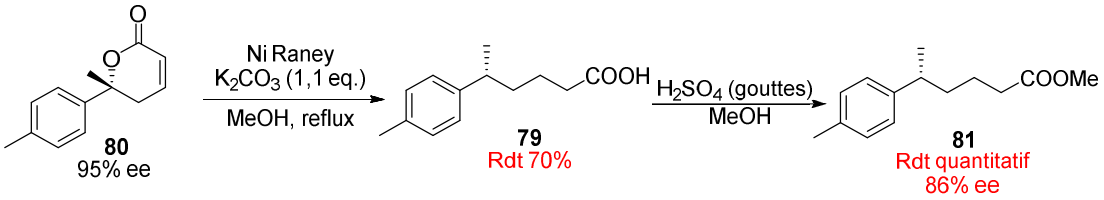
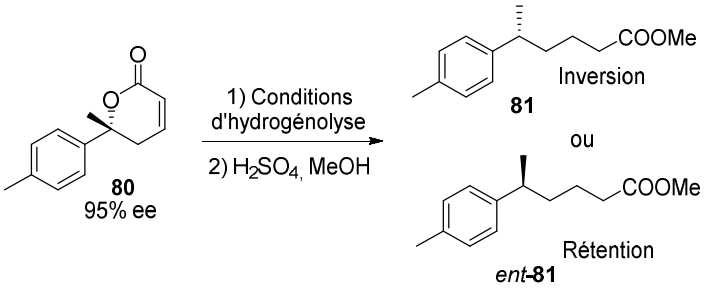


Schéma 90

Ce nouveau résultat démontre que la présence d'un additif peut avoir d'importantes conséquences sur la réactivité et sur la stéréospécificité de la réaction. Ainsi de nouvelles conditions réactionnelles ont été testées avec le Pd/C et le nickel de Raney. Les résultats sont reportés dans le Tableau 6.



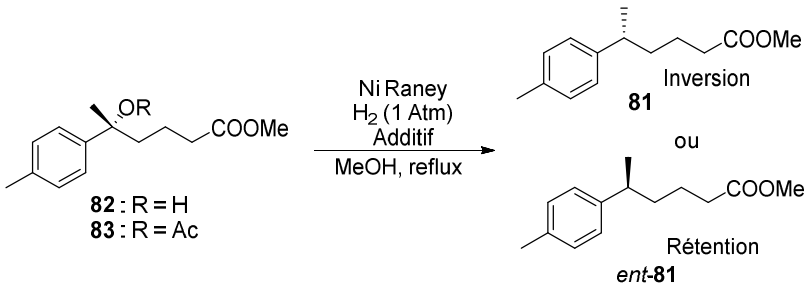
Ligne	Catalyseur	Additif (1,1 eq.)	Température Temps	ee	Isomère majoritaire	Rendement
1	Pd/C	/	TA, 1 h	91%	Inversion	95%
2	Pd/C	K_2CO_3	TA, 1 h	91%	Inversion	70%
3	Ni Raney	/	Reflux, 16 h	42%	Inversion	16%
4	Ni Raney	K_2CO_3	Reflux, 16 h	86%	Inversion	70%
5	Ni Raney	AcOH	Reflux, 16 h	48%	Inversion	28%

Tableau 6

L'addition de K_2CO_3 sur la transformation catalysée au Pd/C n'a pas eu d'effet significatif (Tableau 6, ligne 2). Par ailleurs, en supposant que la génération d'un acide carboxylique puisse avoir une incidence sur la stéréospécificité, la réaction catalysée au nickel de Raney a été réalisée en présence d'acide acétique à hauteur de 1,1 eq. Ici aussi l'impact semble très

limité puisque le résultat est quasi similaire à celui obtenu en l'absence de cet additif (Tableau 6, ligne 3 et 5).

Afin de finaliser cette étude, l'ajout de K_2CO_3 a été effectué lors de l'hydrogénolyse des substrats portants différents substituants sur l'oxygène (**82** et **83**). Les résultats sont reportés dans le Tableau 7.



Ligne	R	Additif (1,1 eq.)	ee	Isomère majoritaire	Rendement
1	H	/	94%	Rétention	70%
2	H	K_2CO_3	94%	Rétention	48%
3	Ac	/	65%	Inversion	77%
4	Ac	K_2CO_3	84%	Inversion	84%

Tableau 7

En ce qui concerne l'hydrogénolyse de l'alcool tertiaire **82**, la présence de K_2CO_3 semble avoir une influence limitée, puisqu'aucune modification n'a été observée sur la configuration du centre stéréogène et sur son excès énantiomérique (Tableau 7, ligne 1 et 2). Pour finir, l'hydrogénolyse avec l'alcool protégé sous forme d'acétate **83** en présence de K_2CO_3 confirme le résultat observé avec la lactone. En effet le produit désiré a pu être isolé avec un meilleur rendement, une inversion de configuration du centre stéréogène et une bonne stéréosélectivité (Tableau 7, ligne 3 et 4).

Ces différents essais démontrent que l'hydrogénolyse catalysée au nickel de Raney est très sensible, des petites modifications des conditions réactionnelles et/ou du substrat peuvent avoir un impact majeur sur la réactivité et la stéréosélectivité de la réaction. L'hydrogénolyse médiée au Pd/C, quant à elle, semble moins impactée par ces modifications la rendant plus fiable et plus polyvalente.

6. Synthèse du (*R*)-curcumène et du (*R*)-*ar*-himachalène

L'hydrogénolyse stéréospécifique de la lactone **80** a permis d'isoler l'acide carboxylique **79** avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique (rendement quantitatif et 91% ee par hydrogénolyse catalysée au Pd/C). A partir de cet intermédiaire, les synthèses du (*R*)-curcumène et du (*R*)-ar-himachalène ont pu être entreprises.

a. Synthèse du (*R*)-ar-himachalène

A partir de l'acide carboxylique **79**, le (*R*)-*ar*-himachalène peut être facilement obtenu en 2 étapes. (Schéma 91)

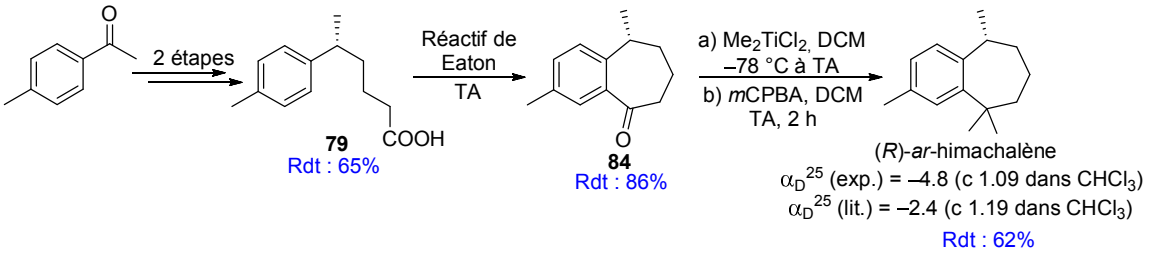
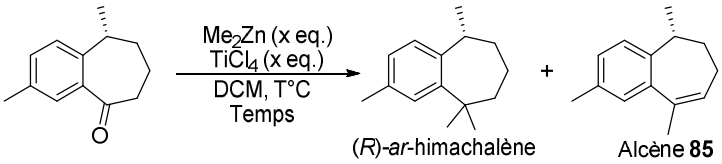


Schéma 91

La cyclisation de type Friedel-Crafts de l'acide carboxylique **79** a été réalisée grâce au réactif de Eaton correspondant à un mélange de P_2O_5 et de $MeSO_3H$. Le cycle à 7 chaînons **84** a été isolé avec un rendement de 86%. La cétone contenue dans ce cycle à 7 a pu être transformée en *gem*-diméthyle par l'utilisation du réactif de Reetz : Me_2TiCl_2.[74] Cette dernière étape a nécessité une optimisation des conditions réactionnelles. En effet, un mélange inséparable du (*R*)-*ar*-himachalène et de l'alcène **85** est obtenu à l'issue de la réaction. Le ratio entre les deux produits est dépendant de la température de la réaction ainsi que du nombre d'équivalent de réactif utilisé. (Tableau 8)



Ligne	T°C	Temps	Me_2Zn	$TiCl_4$	(*R*)-*ar*-himachalène	Alcène 85
1	–40°C	2 h	2,2 eq.	2,2 eq.	30%	70%
2	–40°C	2 h	4,2 eq.	4,0 eq.	50%	50%
3	–78°C	40 h	4,2 eq.	4,0 eq.	80%	20%

Tableau 8

Par la suite, ce produit secondaire a pu être éliminé grâce à une dérivatisation de la double liaison en époxyde puis une séparation par flash chromatographie. (Schéma 92)

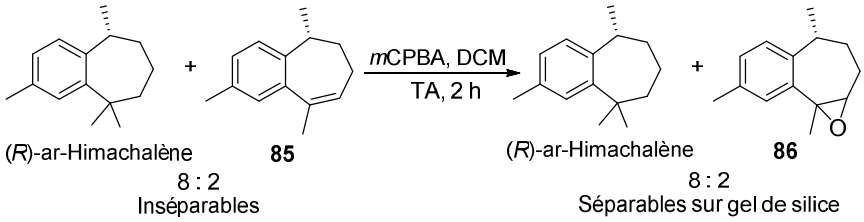


Schéma 92

[74] Reetz, M.T.; Westermann, J.; Kyung, S.-H. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1050

Le (*R*)-*ar*-himachalène a ainsi été obtenu en 4 étapes à partir de la *p*-méthylacétophénone avec un rendement global de 35%, sa stéréochimie a été confirmée par comparaison du pouvoir rotatoire décrit dans la littérature.[75]

b. Synthèse du (*R*)-curcumène

A partir du même précurseur **79**, le (*R*)-curcumène a pu être obtenu en 3 étapes. (Schéma 93)

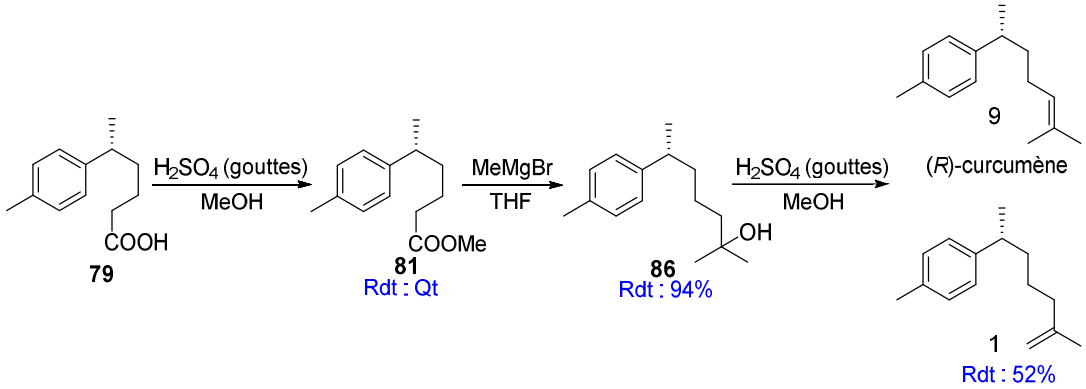


Schéma 93

L'acide carboxylique **79** a été dérivatisé en ester méthylique avec un rendement quantitatif. Cet ester **81** a par la suite été traité avec un excès de MeMgBr pour conduire à l'alcool tertiaire correspondant **86** avec un rendement de 94%. Le (*R*)-curcumène a été obtenu en mélange avec son isomère naturel avec un ratio de 9:1 grâce à une réaction de déshydratation catalysée par un acide (H_2SO_4). Ce produit naturel a été obtenu avec un rendement global de 32% à partir de la *p*-méthylacétophénone.

IV. Conclusion

L'hydrogénolyse stéréospécifique d'une lactone en position benzylique a été étudiée. L'issue de cette réaction peut être totalement différente en fonction du catalyseur utilisé Pd/C vs Ni de Raney. L'hydrogénolyse médiée au nickel de Raney est très sensible aux conditions réactionnelles ainsi qu'à la nature du substrat (stéréospécificité différente en fonction du substituant porté par l'oxygène). En présence de Pd/C, la transformation semble beaucoup moins influencée par les conditions opératoires, conduisant à une inversion de configuration et une légère érosion de l'excès énantiomérique. Ces observations suggèrent différents mécanismes réactionnels qui semblent néanmoins difficiles à élucider étant donné la complexité de réaliser des études DFT sur de tels milieux hétérogènes. Cette fonctionnalisation a été utilisée efficacement pour la synthèse asymétrique de deux produits naturels en peu d'étapes et sans groupement protecteur.[76]

[75] Chavan, S.P.; Khatod, H.S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1410
[76] Spielmann, K.; Marcia de Figueiredo, R.; Campagne, J.-M. *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 4737

Bien que potentiellement prometteurs, les résultats sur les couplages croisés catalysés au palladium ou au nickel sont plus mitigés. En parallèle, d'autres résultats intéressants ont été obtenus sur les vinyl-cyclopropanes et aziridines. De ce fait, l'ambitieux couplage croisé des lactones benzyliques a été abandonné au profit de la fonctionnalisation de ces petits cycles (Cf chapitre 3).

Chapitre 3

Ouverture pallado-catalysée d'aziridines et de cyclopropanes

I. Point de départ :

La synthèse asymétrique de petits cycles, tels que les cyclopropanes et aziridines, est un axe de recherche intéressant, notamment de par la présence de ce type de structure dans de nombreux produits naturels.[77] (Schéma 94)

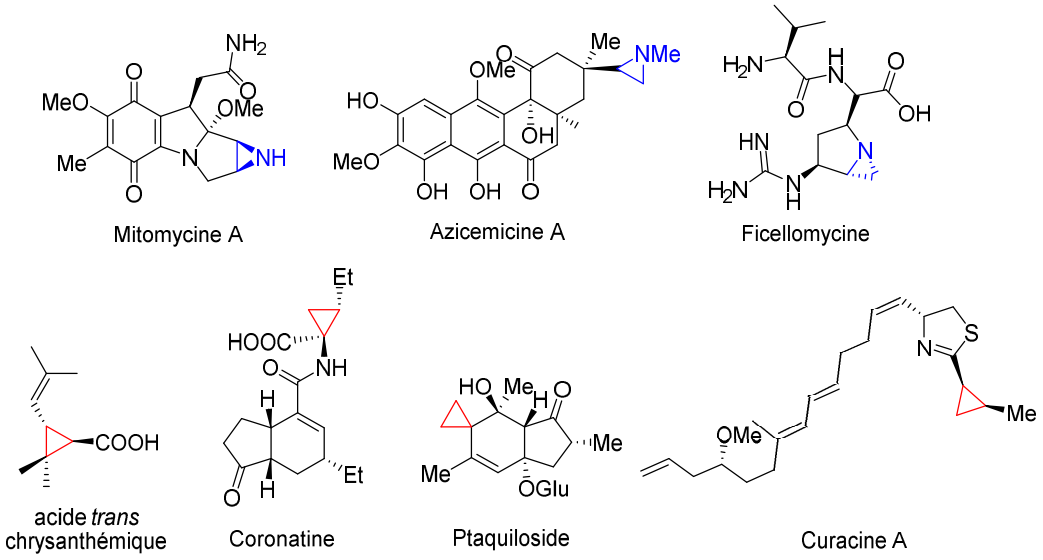


Schéma 94

Ces petits cycles peuvent également servir de briques moléculaires pouvant être modifiées et utilisées pour la construction de molécules plus complexes. Grâce à leur réactivité, pléthore de fonctionnalisations peuvent être envisagées.[78] (Schéma 95)

[77] (a) Pour une revue sur la synthèse asymétrique de cyclopropanes : Chen, D.Y.-K.; Pouwerb R.H.; Richard, J.A. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 4631 (b) Pour une revue sur la synthèse asymétrique d'aziridines : Degennaro, L.; Trinchera, P.; Luisi, R. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7881

[78] (a) Pour une revue sur la fonctionnalisation des cyclopropanes : Wong, H.N.C; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J., Hudlicky, T. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 165 (b) Pour revue sur la fonctionnalisation des aziridines : Stankovic, S.; D'hooghe, M.; Catak, S.; Eum, H.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Kimpe, N.; Ha, H.-Y. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 643 Zwanenburg B., Holte, P. *Stereoselective Heterocyclic Synthesis III*, **2001**, 93

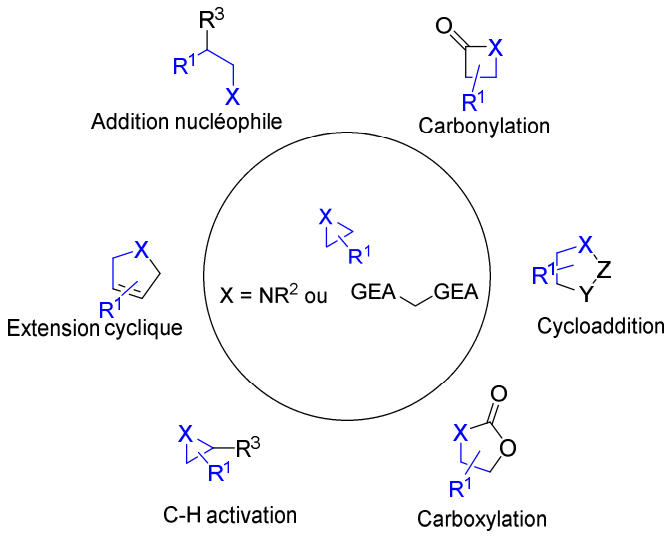


Schéma 95

Des travaux préalables du laboratoire ont donné l'accès à ces petits cycles grâce à une réaction organocatalysée mettant en jeu un aldéhyde α,β-insaturé α-substitué et un catalyseur dérivé de la proline. Ainsi, des cyclopropanes et aziridines contenant un centre tétrasubstitué peuvent être isolés avec de bons rendements et excès énantiomériques.[79] (Schéma 96)

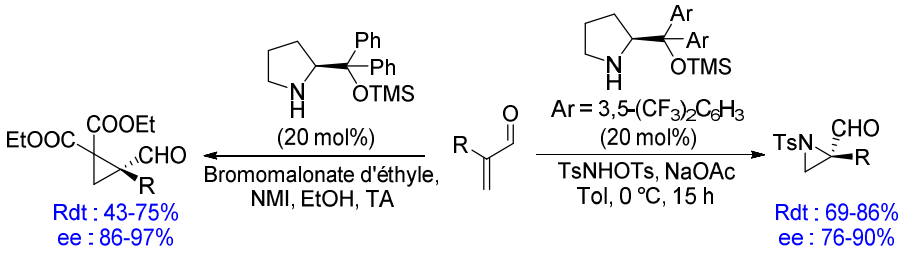


Schéma 96

Dans le but d'obtenir des molécules plus fonctionnalisées et complexes, une partie de ces travaux de thèse a été consacrée au développement de nouvelles transformations sur ces aziridines (et cyclopropanes). Dans un premier temps, la fonction aldéhyde portée par le centre stéréogène a été dérivatisée en oléfine à l'aide d'une réaction de Wittig.

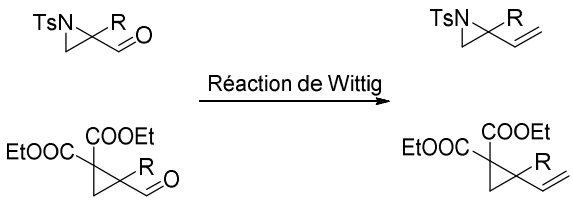


Schéma 97

[79] (a) Desmarchelier, A.; Pereira de Sant'Ana, D.; Terrasson, V.; Campagne, J.-M.; Moreau, X.; Greck, C.; Marcia de Figueiredo, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4046 (b) Terrasson, V.; Lee, Avd.; Marcia de Figueiredo, R.; Campagne, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 7875

Les vinyl-aziridines et vinyl-cyclopropanes ainsi obtenus sont des motifs polyvalents bien connus dans la littérature. Du fait de la « tension de cycle », de la nature électroattractrice de la fonction malonate ou de la fonction sulfonamidate ainsi que de la présence de la double liaison pouvant participer à la stabilisation de charges, de nombreuses transformations sont envisageables sur ce type de composés. De plus, ces molécules sont assez stables pour être isolées et stockées pendant plusieurs semaines et leur intérêt synthétique est potentiellement important.[80]

En présence d'un métal de transition, ces systèmes tendus possédant un bon groupement partant en position allylique (fonction malonate ou sulfonamidate) sont capables de s'ouvrir et de conduire à la formation d'un complexe η^3-allylmétal. Grâce à une réaction de type Tsuji-Trost, l'addition d'un nucléophile pourrait s'effectuer (Cf chapitre 2). Deux chemins réactionnels sont envisageables : (a) Le nucléophile s'additionne sur le côté le plus encombré du complexe η^3-allylmétal et le produit formé contiendrait alors un centre tétrasubstitué ; (b) Le nucléophile s'additionne sur la partie la moins encombrée du complexe η^3-allylmétal, et dans ce cas, le centre stéréogène du substrat de départ serait perdu. Le produit le plus intéressant est bien sur celui issu du chemin réactionnel (a), puisque le centre stéréogène pourrait être conservé. Le site d'addition pourrait potentiellement être dirigé par la nature du nucléophile et/ou du complexe métallique utilisé. (Schéma 98)

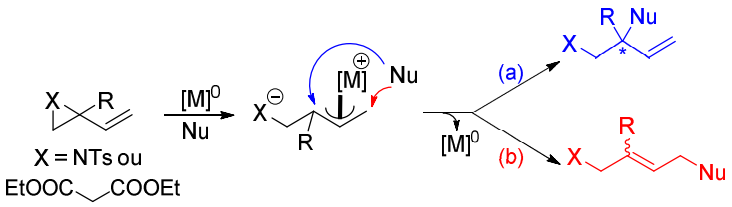


Schéma 98

Divers essais ont été réalisés avec différents complexes métalliques de Pd et de Ni, ainsi qu'avec différents nucléophiles. Cependant dans la totalité des cas, le produit majoritaire formé est celui issu du chemin réactionnel (b) (sous forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z* de la double liaison). En effet, l'addition nucléophile sur la partie la moins encombrée du complexe η^3-allylmétal semble logiquement largement favorisée.

Pour pallier ce problème de régiosélectivité, l'une des alternatives envisagées a été le développement d'une réaction « umpolung » palladocatalysée. Afin d'expliciter cette stratégie de synthèse, la prochaine partie de ce chapitre sera consacrée à la description de la réactivité des complexes η^3-allylpalladium nucléophiles.[81]

[80] (a) Pour une revue sur les vinyl-cyclopropanes : Meazza, M.; Guo, H.; Rios, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 2479 (b) Pour une revue sur les vinyl-aziridines : Ohno, H. *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 7784

[81] Spielmann, K.; Niel, G.; Marcia de Figueiredo, R.; Campagne, J.-M. *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 1159

II. Stratégie de formation de complexes η^3-allylpalladium nucléophiles

1. Introduction

Les complexes η^3-allylpalladium sont connus pour être des espèces électrophiles pouvant réagir avec un large panel de nucléophiles. En effet, la complexation avec le métal diminue la densité électronique au niveau de la fonction allyle la rendant ainsi électrophile.[82] Sous certaines conditions, les propriétés du métal peuvent être modifiées et les complexes η^3-allylpalladium gagnent la capacité de pouvoir réagir avec des électrophiles ; on parle alors de complexe π-allylpalladium « umpolung ». (Schéma 99)

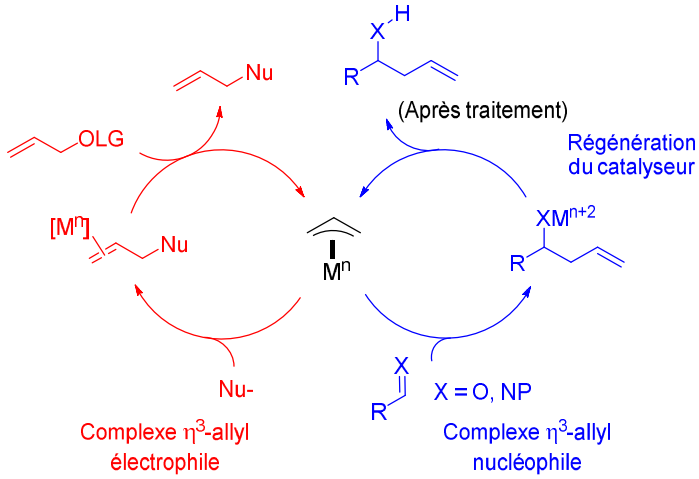


Schéma 99

Depuis ces 10 dernières années, l'utilisation de complexes π-allylpalladium nucléophiles s'est révélée utile pour la construction de motifs difficilement accessibles par d'autres méthodes.[83] Afin d'avoir une réaction efficace, les deux points majeurs à contrôler sont : (a) la modification des propriétés du métal par l'utilisation d'additifs ou de ligands ; (b) le recyclage du catalyseur après l'addition sur l'électrophile dans le but de régénérer l'espèce catalytique. A ce jour, la stratégie la plus développée pour modifier les propriétés du palladium consiste en l'ajout en quantité stœchiométrique d'agents réducteurs appropriés.

2. Utilisation de réducteurs pour modifier l'environnement électronique du Palladium

Le caractère ambiphile des complexes π-allylpalladium en présence d'une quantité stœchiométrique d'un réactif organométallique a été découvert en 1984 par Trost.[84] Par la suite, l'allylation « umpolung » palladocatalysée d'électrophile (imines, aldéhydes, cétones,

[82] Trost B.M.; Crawley, M.L. *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2921
[83] (a) Marshall, J.A.; McNulty, L.M.; Zou, D. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 5193 (b) Foo, K.; Usui, I.; Götz, D.C.G.; Werner, E.W.; Holte D.; Baran, P.S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 11491
[84] Trost, B.M.; Herndon, J.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6835

lactones mais aussi CO_2) utilisant divers réducteurs tels que le Et_2Zn et le Et_3B a été illustrée dans la littérature.[85] Comme montré dans le Schéma 100, la substitution s'effectue sur le côté le plus substitué du complexe π-allylpalladium (cf discussion mécanistique, II.4), et une bonne diastéréosélectivité est généralement observée. La diastéréosélectivité *Z*/*E* de l'allylation ne dépend pas de la stéréochimie *Z* ou *E* de la double liaison initiale.[86] (Schéma 100)

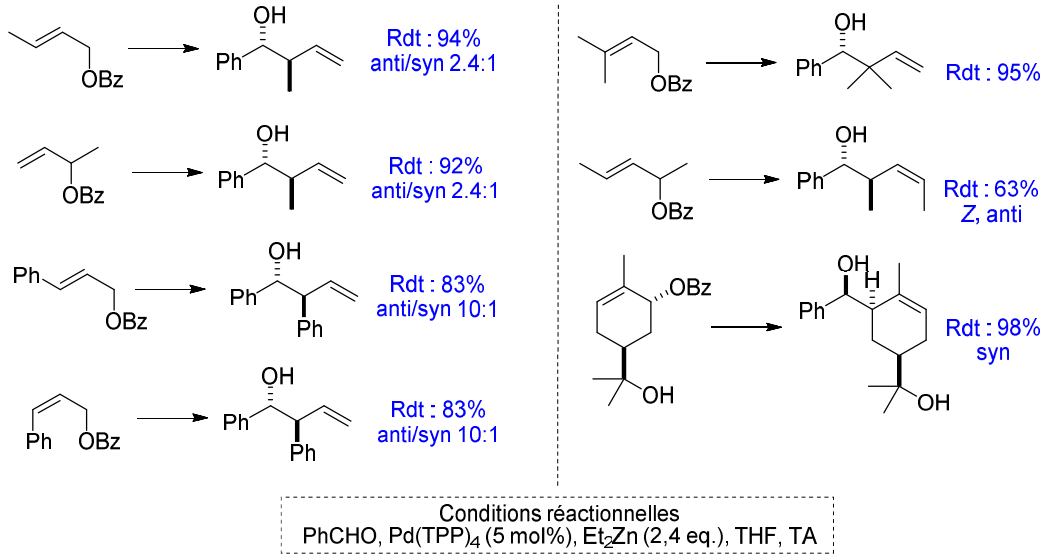


Schéma 100

Divers éthers et acétals peuvent également servir de précurseurs pour cette réaction d'allylation. Cette transformation a également été développée avec des petits cycles tels que les vinyl-cyclopropanes et aziridines comme donneurs d'allyles. Dans le cas des aziridines, parmi tous les réducteurs testés (Et_2Zn, $SnCl_2$, Et_3B et InI), seul l'InI a permis d'isoler le produit désiré avec de bonnes régio- et diastéréoselectivités.[86,87] (Schéma 101)

[85] Zanoni, G.; Pontiroli, A.; Marchetti A.; Vidari, G. *Eur. J. Org. Chem*., **2007**, 3599
[86] Tamaru, Y. *J. Organomet. Chem*., **1999**, 576, 215
[87] (a) Shimizu, M.; Kimura M.; Tamaru, Y. *Chem. - Eur. J*., **2005**, 11, 6629 (b) Hirata, G.; Onodera, G.; Kimura, M. *Synlett*, **2014**, 25, 2306 (c) Anzai, M.; Yanada, R.; Fujii, N.; Ohno, H.; Ibuka T.; Takemoto, Y. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5231

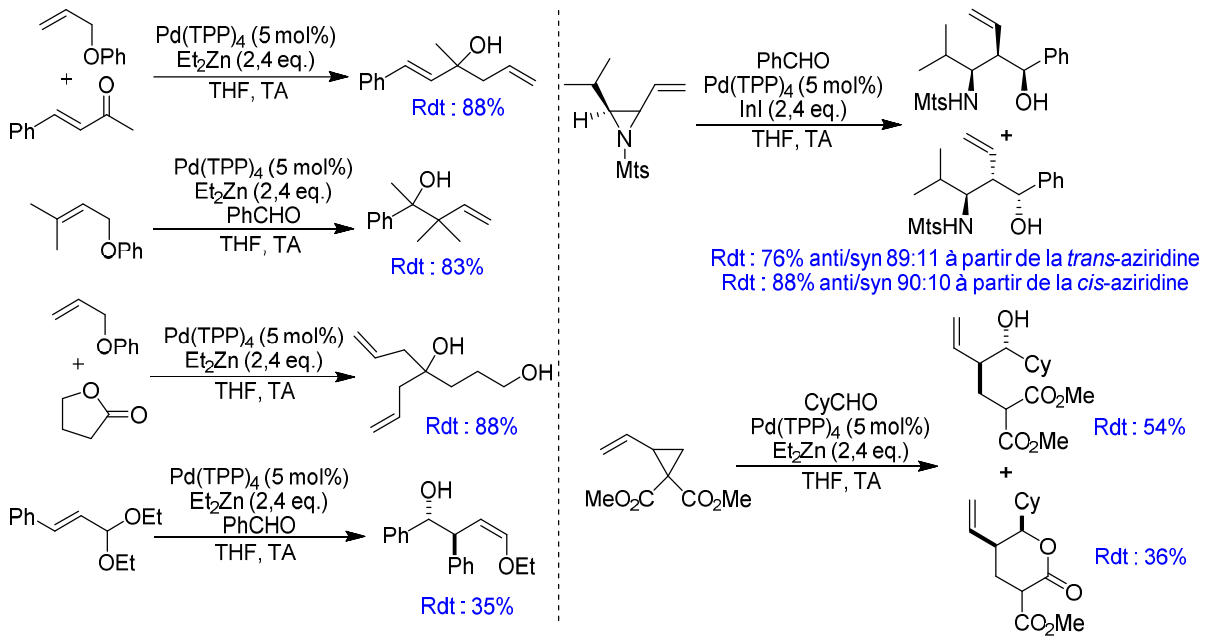


Schéma 101

Les alcools allyliques non protégés peuvent également servir de pro-nucléophiles dans cette transformation. Comme illustré dans le Schéma 102, la nature ambiphile du complexe π-allyl palladium est mise en évidence par le mélange du produit de substitution nucléophile **100** et électrophile **101** en présence de BEt_3. Par l'ajout de Et_3N et LiCl, la sélectivité peut être complétement contrôlée en faveur du produit de Tsuji-Trost **100**. Par ailleurs, en remplaçant le BEt_3 par du Et_2Zn et après optimisation (solvant non polaire, concentration et ligand différents), le produit de Tsuji-Trost umpolung **101** est obtenu exclusivement. Les diastéréoselectivités varient grandement en fonction de l'encombrement stérique de l'électrophile.[88] (Schéma 102)

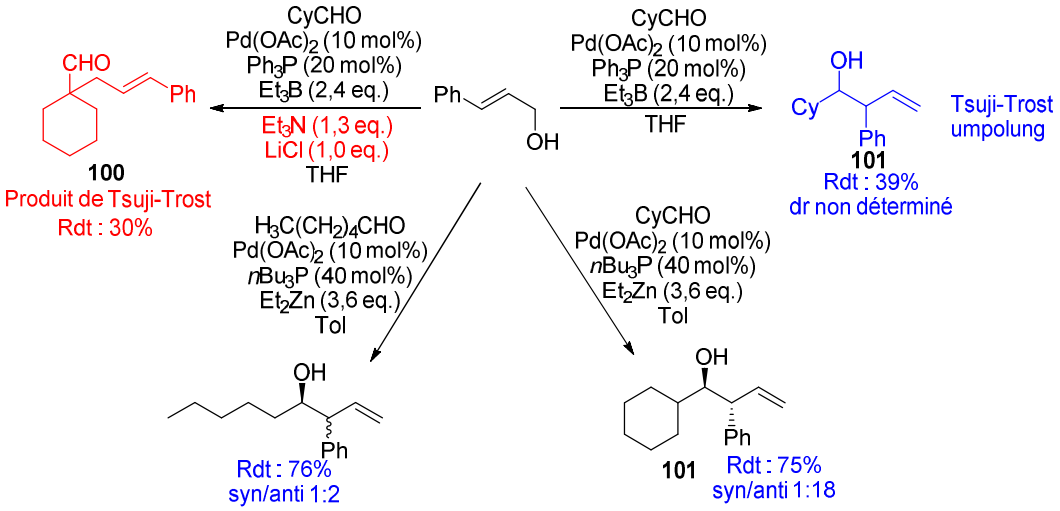


Schéma 102

[88] Kimura, M.; Shimizu, M.; Shibata, K.; Tazoe M.; Tamaru, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 3392

D'autres électrophiles peuvent être utilisés pour accomplir cette transformation tels que des imines[89] ou encore le CO_2.[90] (Schéma 103)

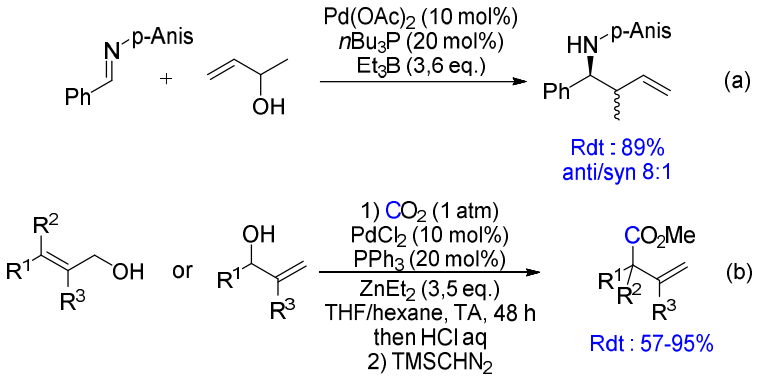


Schéma 103

3. Versions asymétriques

En 2004, le groupe de Zanoni a développé une version catalytique et asymétrique de cette réaction d'umpolung palladocatalysée.[91] Grâce à la phosphine monodentate **L1**, la transformation de l'acétate du 2-cyclohexene-1-ol avec divers aldéhydes, et en présence de Et_2Zn, a permis d'isoler les produits d'allylation correspondants avec des bons rendements et une énantioselectivité modérée (ee allant jusqu'à 52%). Les auteurs ont mis en avant l'importance du groupement partant sur l'énantioselectivité (ee de 10% avec un groupement trifluoroacétate). (Schéma 104)

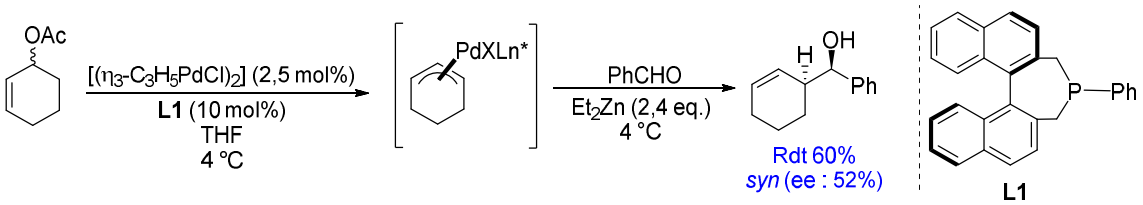


Schéma 104

Les mêmes auteurs ont également décrit un exemple avec un dérivé non cyclique tel que l'acétate de cinnamyle. A l'issue de la réaction, l'alcool *anti* homo-allylique a été obtenu sous forme d'un seul diastéréomère avec un rendement de 70% et un ee de 70%. (Schéma 105)

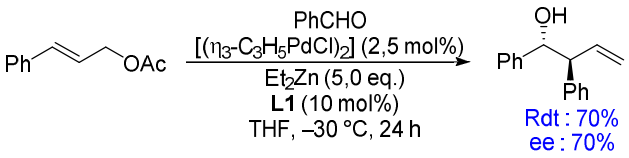


Schéma 105

[89] Tamaru, Y. Eur. *J. Org. Chem.*, **2005**, 2647
[90] Mita, T.; Higuchi Y.; Sato, Y. *Chem. -Eur. J.*, **2015**, 21, 16391
[91] Zanoni, G.; Gladiali, S.; Marchetti, A.; Piccinini, P.; Tredici I.; Vidari, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 846

Par la suite, le groupe de Zhou a démontré l'efficacité des ligands spiro phospholanes **L2** en présence de BEt_3 (dans ce cas le Et_2Zn n'a pas permis d'avoir une réaction énantiosélective) pour catalyser la réaction à partir d'alcools allyliques non protégés. De bonnes énantiosélectivités ont alors pu être observées.[92] (Schéma 106)

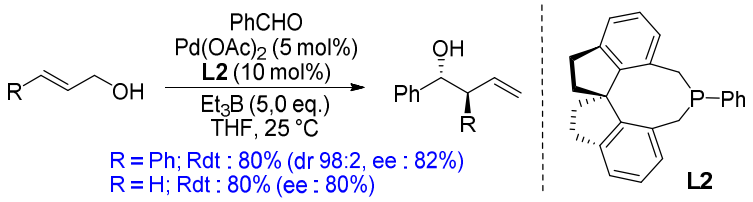


Schéma 106

Le groupe de Feringa a également exploré l'utilisation de ligands de type phosphoramidites pour cette transformation, des ee modérés à bons ont été obtenus.[93] Par la suite, l'énantiosélectivité a été grandement améliorée par le groupe de Zhou grâce au développement de ligands spiro-phosphites encombrés permettant d'obtenir des ee allant jusqu'à 97%.[94] (Schéma 107)

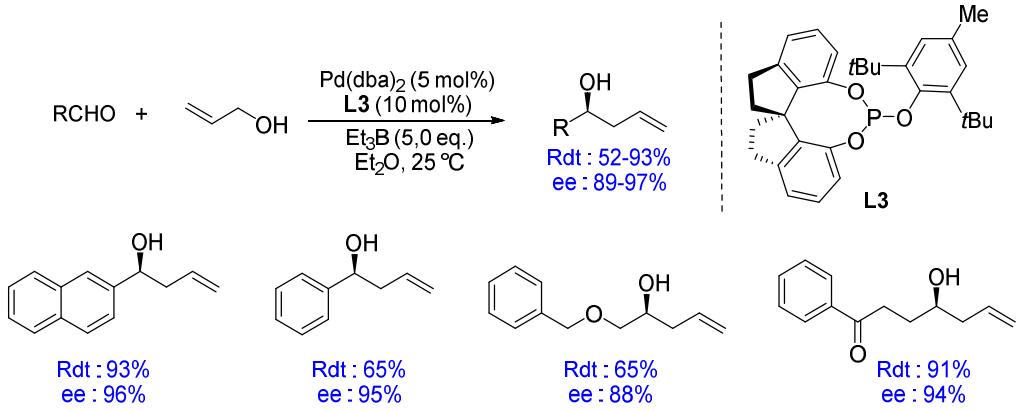


Schéma 107

4. Mécanisme réactionnel

Le développement d'une version catalytique et asymétrique de cette réaction d'umpolung palladocatalysée a non seulement permis d'ouvrir de nouvelles opportunités synthétiques mais a également amélioré la compréhension du mécanisme réactionnel. Initialement, une transmétallation du complexe η^3-allylpalladium avec l'espèce organométallique, en quantité stœchiométrique, était envisagée.[86] La stéréosélectivité observée devrait donc dépendre à la fois de la nature du métal et de l'état de transition (cyclique ou acyclique).[85] Par exemple, le groupe de Tamaru a étudié la réactivité de dérivés allyliques énantioenrichis avec des

[92] Zhu, S.-F.; Yang, Y.; Wang, L.-X.; Liu, B.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2333
[93] Howell, G.P.; Minnaard A.J.; Feringa, B.L. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 1278
[94] Zhu, S.-F.; Qiao, X.-C.; Zhang, Y.-Z.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 1135

complexes de palladium achiraux en présence de Et_2Zn et a proposé un mécanisme réactionnel. Selon les auteurs, la transmétallation Pd/Zn s'effectuerait avec rétention de configuration et l'étape d'allylation passerait ensuite par un état de transition à 6 chaînons.[95] (Schéma 108)

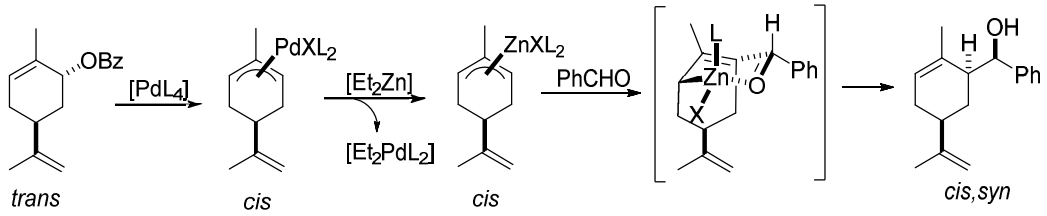


Schéma 108

Donc selon le mécanisme postulé par le groupe de Tamaru, l'étape discriminante pour contrôler la chiralité est l'addition de l'allylzinc sur l'électrophile. De ce fait, la présence de ligands chiraux sur le palladium ne devrait pas avoir d'impact sur l'énantioséléctivité. Ainsi, le développement de la version catalytique et asymétrique par le groupe de Zanoni (Schéma 104) semble être en désaccord avec cette théorie. Afin d'élucider le mécanisme réactionnel, le groupe de Feringa a réalisé différents essais. (Schéma 109)

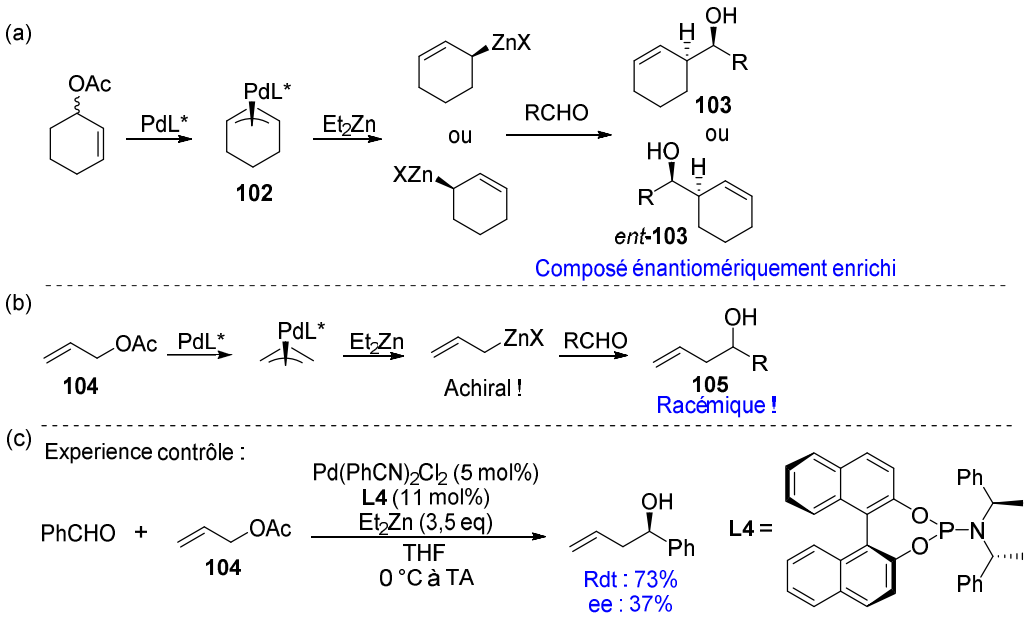


Schéma 109

Sur le complexe η^3-allylpalladium cyclique **102**, une désymétrisation pourrait aboutir à une espèce allylzinc configurationnellement stable et énantioenrichie menant à la formation de l'alcool homo-allylique **103** ou *ent*-**103** énantioenrichi (Schéma 109, ligne (a)). Il subsiste donc une ambiguïté quant à l'utilisation de ce substrat. A contrario, l'utilisation de l'acétate d'allyle **104** devrait conduire à un complexe allylzinc achiral et donc à un produit **105** racémique (Schéma 109, ligne (b)). Or avec l'utilisation du ligand **L4** une induction chirale a

[95] Tamaru, Y.; Tanaka, A.; Yasui, K.; Goto S.; Tanaka, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 787

été observée (ee 37%, Schéma 109, ligne (c)). De ce fait la proposition mécanistique impliquant une transmétallation Pd/Zn (ou B) est invalidée.

Un mécanisme alternatif a donc été proposé par le groupe de Feringa qui a décrit la possibilité d'un transfert d'un groupement éthyle du Et_2Zn (ou BEt_3) sur le complexe de palladium. Ce palladium enrichi en électron (maintenant nucléophile !) pourrait s'isomériser vers un complexe η^1-allylpalladium, et l'addition de l'électrophile se ferait par un état de transition à 6 chaînons. L'alcoolate de palladium formé pourrait subir une réaction de transmétallation avec l'espèce organométallique (Et_2Zn ou BEt_3). Le complexe de Pd^{II} libéré, instable, serait régénéré en Pd^0 grâce à une réaction de β-élimination. La régénération de l'espèce catalytique pourrait également avoir lieu par l'action du Et_2Zn (ou BEt_3) utilisé en excès (> 2 eq.). Après traitement aqueux, l'alcoolate serait transformé en alcool homo-allylique. Un cycle catalytique décrivant la formation du produit observé peut donc être envisagé.[93] (Schéma 110)

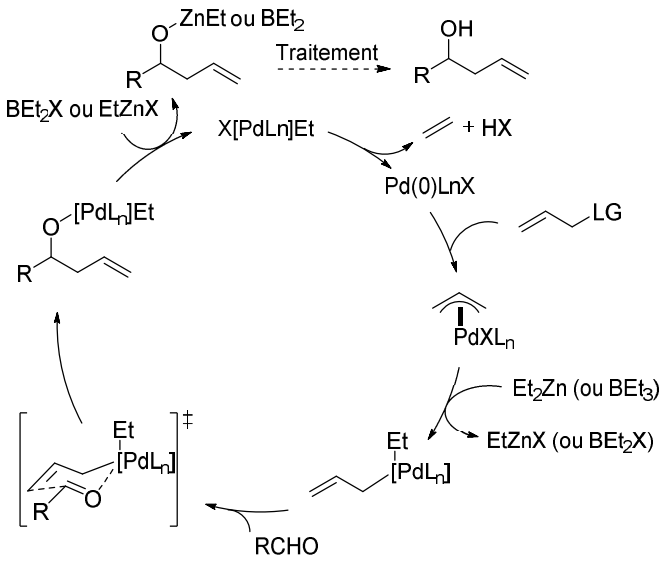


Schéma 110

L'excellente régiosélectivité sur le côté le plus encombré du complexe η^3-allylpalladium ainsi que la bonne diastéréosélectivité *anti* peuvent être rationnalisées. En effet, l'isomérisation $\eta^3 \rightarrow \eta^1$-allylpalladium est essentielle afin de libérer un site de coordination sur le métal permettant le passage par un état de transition à 6 chaînons. Lors de cette isomérisation, le palladium aura tendance à se placer sur le côté le moins encombré de la fonction allylique **106** et donc la formation du produit homo-allylique le plus substitué **107** sera favorisée. La diastéréosélectivité *anti* pourrait être la conséquence d'un état de transition de type Zimmerman-Traxler au cours duquel le groupement R de l'aldéhyde se placerait en position pseudo-équatoriale. (Schéma 111)

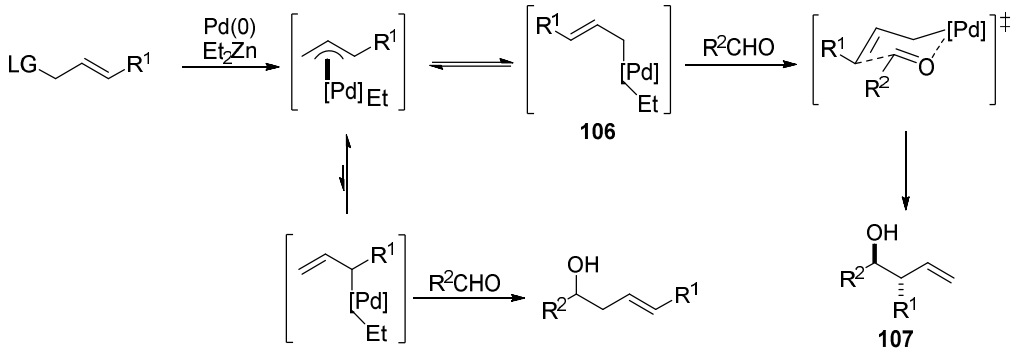


Schéma 111

III. Umpolung palladocatalysé sur des vinyl-aziridines et des vinyl-cyclopropanes

Avec ces informations en tête, la réaction d'umpolung palladocatalysée sur les petits cycles a été envisagée. En effet, il semblerait que le produit le plus substitué puisse être obtenu grâce à cette transformation. Ainsi le problème de régioselectivité ne serait plus observé. De plus l'état de transition à 6 chaînons permettrait de garantir une bonne diastéréoselectivité sur le produit obtenu. Le mécanisme supposé en utilisant des complexes de Pd^0 avec du Et_2Zn sur les vinyl-aziridines et cyclopropanes serait le suivant (Schéma 112) :

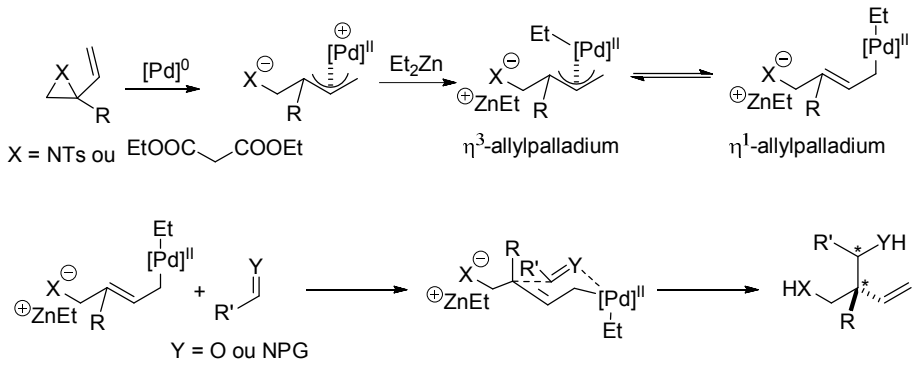


Schéma 112

Le groupe de Tamaru a démontré la faisabilité de la transformation sur les vinyl-cyclopropanes et aziridines avec des aldéhydes ; les alcools homo-allyliques correspondants contenant deux centres stéréogènes contigus ont été obtenus avec de bons rendements et bons excès diastéréomériques.[87b,c] Cette méthodologie de synthèse pourrait potentiellement être étendue aux petits cycles contenant un centre tétrasubstitué. Il serait également envisageable de développer une version asymétrique de la réaction. Selon le mécanisme réactionnel supposé, aucun transfert de chiralité du substrat de départ ne devrait être observé à cause de l'isomérisation du complexe $\eta^3 \rightarrow \eta^1$-allylpalladium. Cependant comme décrit dans la littérature, l'ajout de ligands chiraux pourrait être efficace pour contrôler l'énantiosélectivité de la réaction.[94] Ainsi différents essais avec différents substrats et conditions réactionnelles ont été réalisés.

1. Essais sur vinyl-cyclopropanes

a. Réaction avec les aldéhydes et cétones

Dans le but de développer cette réaction d'umpolung palladocatalysée, le vinyl-cyclopropane **108**, obtenu par la réaction de Wittig sur l'aldéhyde **109**, a été choisi comme substrat modèle puisque facile d'accès en version racémique et/ou énantiomériquement enrichie. (Schéma 113)

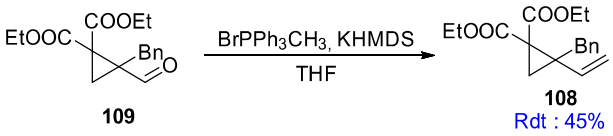
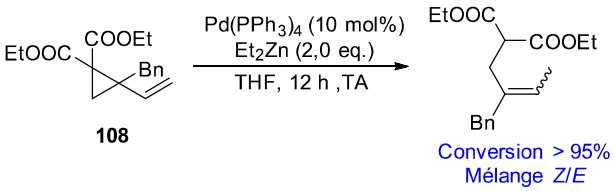


Schéma 113

Au préalable, le vinyl-cyclopropane **108** a été soumis aux conditions réactionnelles « classiques » de la réaction d'umpolung palladocatalysée en utilisant le mélange $Pd(PPh_3)_4/Et_2Zn$ en l'absence d'électrophile afin d'identifier les potentiels produits secondaires pouvant être formés au cours de la réaction. A l'issue de cet essai, un mélange inséparable de deux produits d'hydrolyse a été obtenu. Ceux-ci diffèrent par la stéréochimie *E* ou *Z* de la double liaison (après détermination par RMN du proton). Ainsi, ces produits sont attendus dans le brut réactionnel si la réactivité avec l'électrophile est nulle ou modérée. (Figure 17)



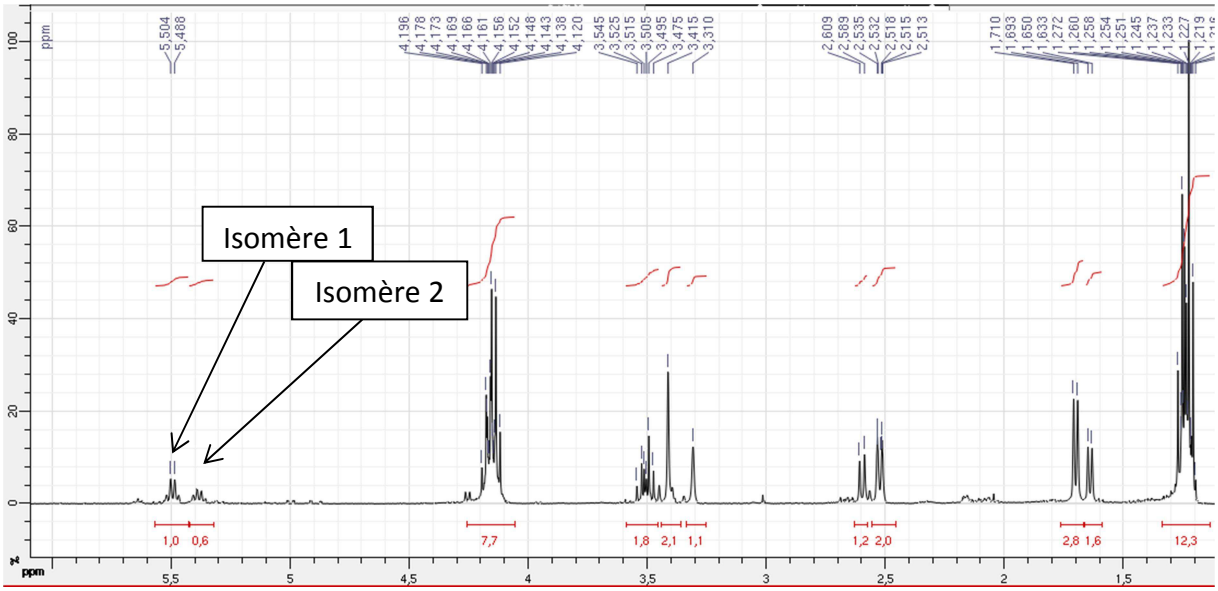


Figure 17

i. Aldéhydes

Un aldéhyde aliphatique (pentanal) et un aldéhyde aromatique (benzaldéhyde) ont été testés, en utilisant le couple $Pd(PPh_3)_4/Et_2Zn$ en présence du substrat type **108**. Dans les deux cas, et après plusieurs essais, un mélange de nombreux produits a été obtenu accompagné par une quantité non négligeable de produits d'hydrolyse. Au cours de cette transformation, plusieurs produits pourraient être formés chacun possédant des isomères rendant l'analyse des bruts réactionnels très complexes. (Schéma 114)

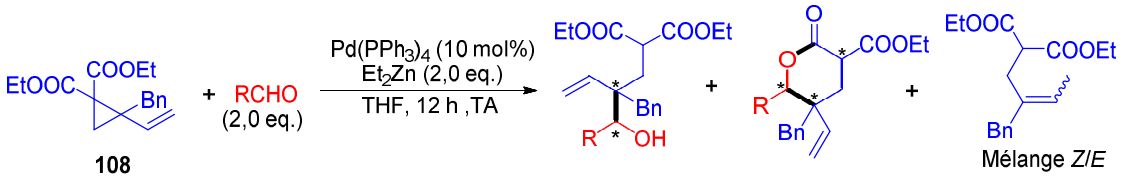


Schéma 114

Les essais sur les aldéhydes ont donc été abandonnés.

ii. Cétones

La réaction a ensuite été réalisée sur un panel de différentes cétones. Les résultats divergent en fonction de l'encombrement stérique et de la conformation de la cétone utilisée.

- Réaction avec la cyclohexanone

De façon intéressante, la réaction d'umpolung palladocatalysée du vinyl-cyclopropane modèle **108** avec la cyclohexanone a conduit à un mélange de lactone et des produits d'hydrolyse avec un ratio de 60/40 en faveur de la lactone. Celle-ci a pu être isolée avec un rendement de 55% sous forme d'un mélange de diastéréomère 80/20 (la configuration du diastéréomère majoritaire n'a pas été déterminée). (Schéma 115)

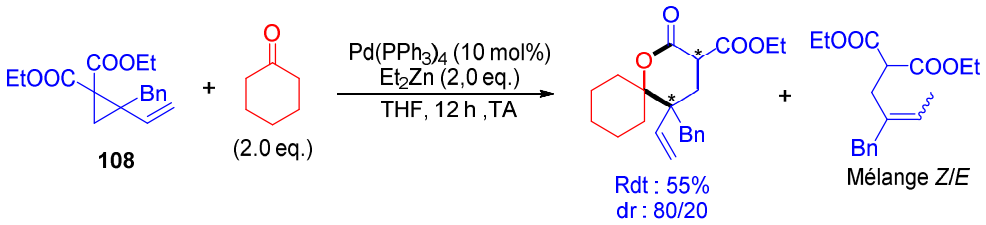


Schéma 115

Cette lactone est intéressante car deux nouveaux centres stéréogènes sont créés (dont l'un est quaternaire). Cependant, les produits d'hydrolyse se retrouvent en quantité non négligeable dans le milieu réactionnel, ce qui affecte le rendement de la transformation. Afin de déterminer la polyvalence et l'étendue de la réaction, celle-ci a également été réalisée sur des cétones linéaires.

- Réaction avec des cétones acycliques

Trois cétones linéaires **110**, **111** et **112** ont été testées dans les conditions développées précédemment. Dans tous les cas, les produits d'hydrolyse du cyclopropane ont été obtenus à hauteur de 50% en mélange avec le produit d'addition de la cétone sur le côté le moins substitué de la fonction allyle. La régioséléctivité est donc l'inverse de celle observée avec la cyclohexanone. Le produit **115** est issu de l'addition de la benzophénone suivie d'une réaction de déshydratation de l'alcool tertiaire dibenzylique. Pour chacun des produits **113**, **114** et **115**, la stéréochimie de la double liaison n'a pas été déterminée, bien qu'ils aient été obtenus sous forme d'un seul isomère. En effet, ces produits résultant de l'addition sur le côté le moins encombré du complexe η^3-allylpalladium, n'étant pas les produits attendus, la détermination de la stéréochimie des doubles liaisons n'a pas été effectuée. (Schéma 116)

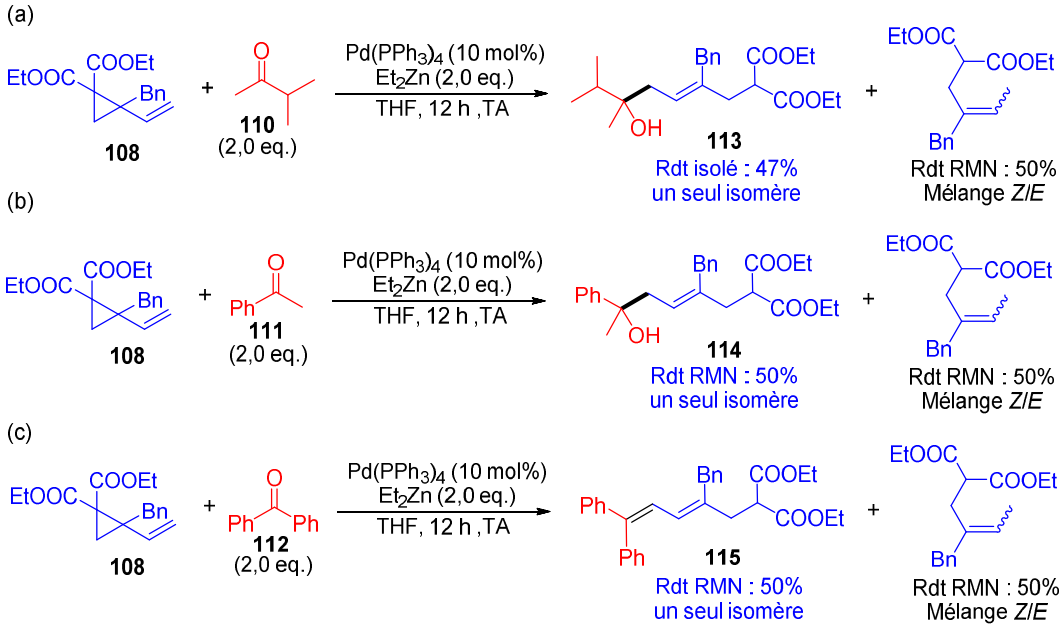


Schéma 116

Afin d'expliquer cette différence de régiosélectivité, deux chemins peuvent être envisagés en fonction de l'électrophile utilisé : (a) Le palladium se trouve sur le côté le moins encombré de la fonction allyle, de par sa conformation cyclique (limitant potentiellement son encombrement) l'approche de la cyclohexanone sur le côté le plus substitué semble être favorisée aboutissant *in fine* à la formation de la lactone correspondante ; (b) A cause de son encombrement stérique, l'approche des cétones acycliques sur la partie la plus substituée de la fonction allyle semble être limitée, une isomérisation du complexe $\eta^1 \rightarrow \eta^3 \rightarrow \eta^1$-allylpalladium peut avoir lieu. Le complexe η^1-allylpalladium sur le centre stéréogène, bien que probablement minoritaire, pourrait être stabilisé à minima par la fonction carbonyle de l'ester **116** ainsi l'approche de l'électrophile pourrait s'effectuer sur le côté le moins substitué de la fonction allyle. (Schéma 117)

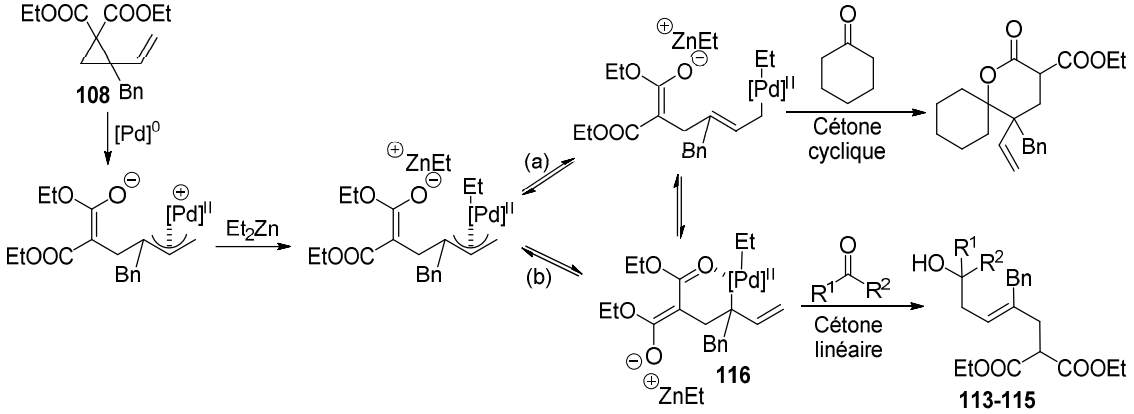


Schéma 117

Bien que les produits obtenus soient potentiellement intéressants, la présence en grande quantité de produit d'hydrolyse du cyclopropane (quelque soient les conditions réactionnelles) et la limitation de l'étendue de la réaction rend cette transformation difficile à développer.

b. Autres électrophiles

Cette réaction d'umpolung palladocatalysée sur les vinyl-cyclopropanes a également été essayée sur d'autres électrophiles tels que des imines, des esters, des halogénures d'alkyles, des chlorures et anhydride d'acides, sans succès. (Schéma 118)

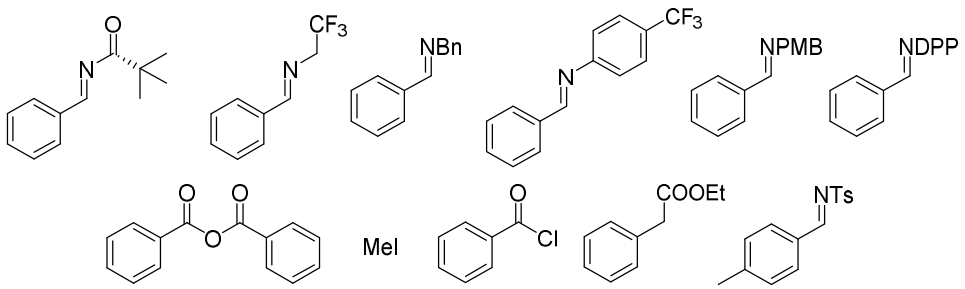


Schéma 118

2. Essais sur les vinyl-aziridines

Bien que des résultats peu concluants aient été obtenus avec les vinyl-cyclopropanes, des essais ont été réalisés sur des molécules alternatives telles que les vinyl-aziridines pour ce même type de transformation. Une aziridine qui possède également un groupement benzyle sur le centre tétrasubstitué **117** (pour les mêmes raisons que citées précédemment, cf III.1) a été choisie comme substrat modèle. Celle-ci a été obtenue grâce à une réaction de Wittig sur l'aldéhyde correspondant **118**. (Schéma 119)

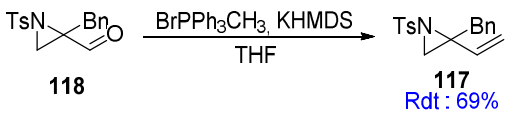
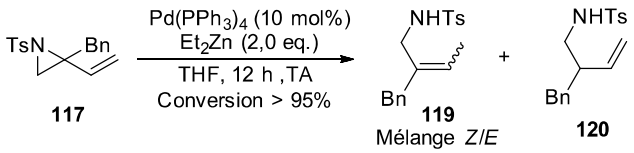


Schéma 119

Appliquant la même stratégie que celle utilisée pour les vinyl-cyclopropanes, et afin d'identifier les produits secondaires potentiels, la vinyl-aziridine **117** a été soumise aux conditions réactionnelles de la réaction d'umpolung palladocatalysée en utilisant le mélange $Pd(PPh_3)_4/Et_2Zn$ en l'absence de l'électrophile. A l'issue de cet essai, un mélange de produits d'hydrolyse a été obtenu. Ceux-ci diffèrent par la stéréochimie de la double liaison *E* ou *Z* et par sa position (terminale ou non). Ces produits n'ont pas pu être séparés et leurs structures ont été déterminées par RMN du proton. (Figure 18)



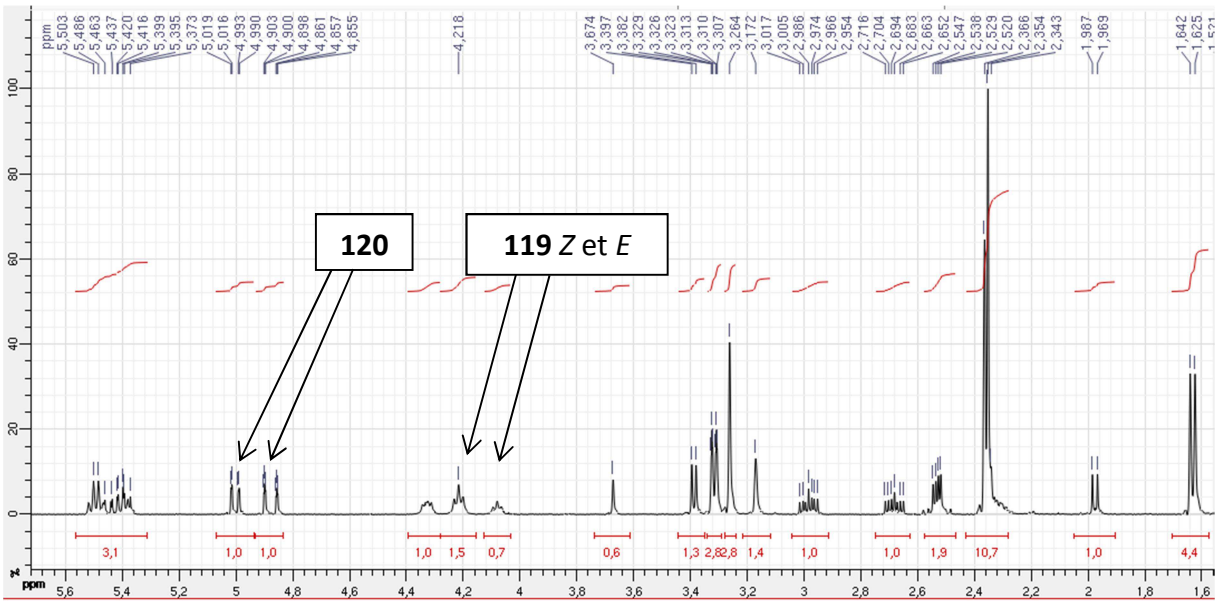


Figure 18

a. Réaction avec les aldéhydes et cétones

Par analogie avec les cyclopropanes, la réaction avec divers aldéhydes et cétones a dans un premier temps été examinée. Cependant seuls les produits d'hydrolyse ont pu être identifiés en fin de réaction.

b. Réaction avec des imines

Cette transformation sur les imines a également conduit, dans la grande majorité des cas aux produits d'hydrolyse **119** et **120** de la vinyl-aziridine. Cependant sur une N-sulfonylimine cyclique, le produit d'addition sur le côté le plus encombré de la fonction allyle a pu être observé en mélange avec les produits issus de l'hydrolyse de l'aziridine **117**. Par analyse RMN du proton du brut réactionnel, un ratio produit d'addition **121**/produits d'hydrolyse **119** et **120** de 80/20 a pu être déterminé. Après purification, la diamine désirée a pu être

isolée sous forme d'un diastéréomère largement majoritaire (dr > 10:1) avec un rendement de 50%. (Figure 19)

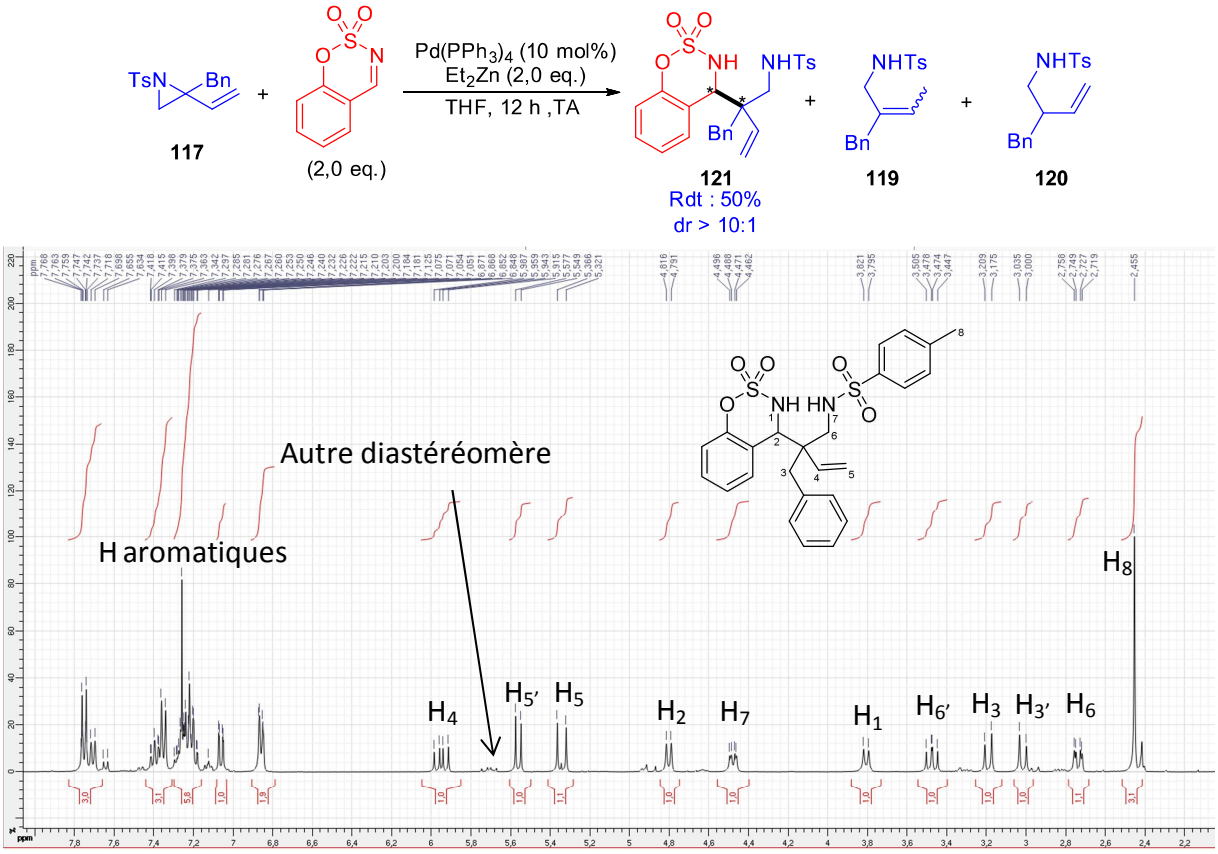
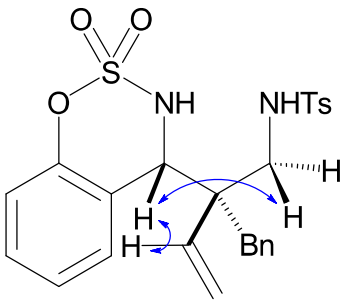


Figure 19

La configuration relative des centres stéréogènes du diastéréomère majoritaire a pu être déterminée par une étude NOESY (cette étude a été réalisée par Aurélien Lebrun à l'Université de Montpellier). (Schéma 120)



121

Schéma 120

Afin d'optimiser la transformation, et limiter la formation des produits d'hydrolyse et augmenter le rendement de la diamine **121** ainsi que son excès diastéréomèrique, différents paramètres ont été modifiés. Concernant les solvants : la DMF et le toluène ont été utilisés, cependant, aucune amélioration tangible n'a pu être observée. L'abaissement de la

température a quant à lui eu un impact important sur la réaction puisque non seulement les produits d'hydrolyse ne sont observés qu'à l'état de traces dans le brut réactionnel, mais d'autre part un nouveau produit jamais identifié auparavant a pu être isolé avec un rendement estimé de 80%. (Schéma 121)

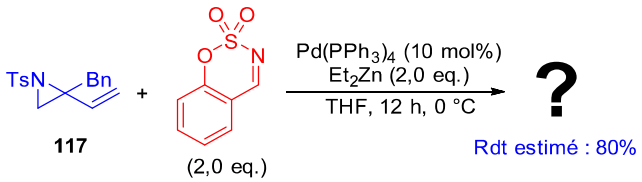


Schéma 121

La RMN du proton de ce nouveau produit présente les massifs caractéristiques d'une fonction vinylique terminale. Cette nouvelle molécule ne correspond donc pas au produit d'addition de l'électrophile sur le côté le moins encombré **122**. Les massifs correspondants aux protons portés par les fonctions amines ne sont plus visibles et les massifs des protons diastéréotopiques (entre 2,6 et 4,0 ppm) se sont simplifiés. Il semblerait donc que cette nouvelle structure ne possède pas de fonction amine libre. Un nouveau singulet intégrant pour un proton est apparu avec un déplacement chimique de 6,4 ppm, ce qui n'avait jamais été observé auparavant. Proches de la ligne de base, des massifs similaires peuvent être observés et ceux-ci pourraient correspondre à un autre isomère, le ratio entre ces deux molécules est de 14:1. (Figure 20)

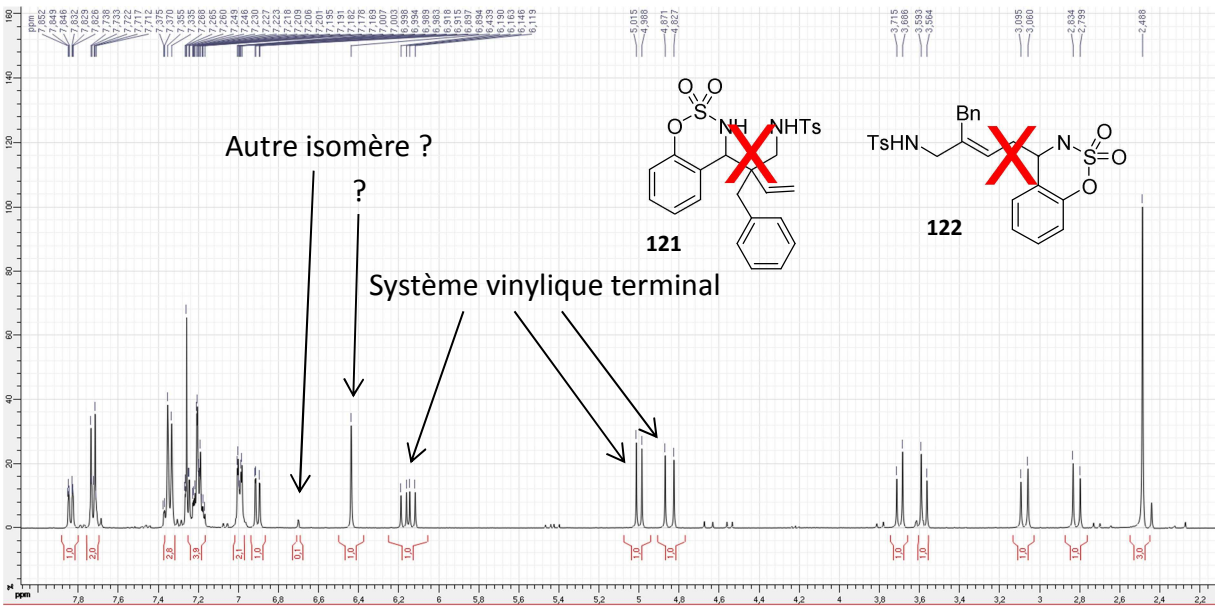
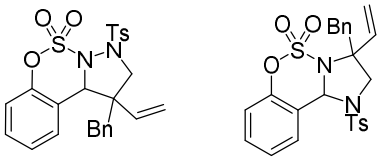


Figure 20

Ce produit possède une polarité bien moindre que la diamine **121**, renforçant l'hypothèse de l'absence de liaisons NH. L'analyse de masse révèle une valeur de 497,12 Da en mode positif (pour la diamine **121**, la masse est de 499,61 Da en mode positif). Avec toutes ces données en main, deux nouvelles structures peuvent être envisagées, impliquant la formation d'un nouveau cycle. (Schéma 122)

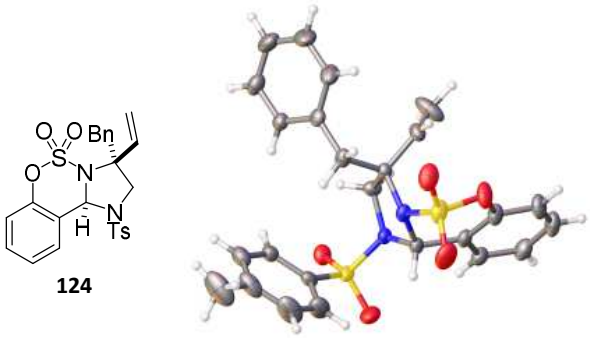


123 **124**

Masse exacte : 496,11

Schéma 122

En ce qui concerne la structure **123**, sa formation pourrait provenir de la réaction d'umpolung palladocatalysée suivie d'une cyclisation par formation de la liaison N-N palladocatalysée (*via* une élimination réductrice ?). Cependant cette cyclisation semble peu plausible étant donné que l'élaboration de ce type de liaison catalysée au palladium et/ou au Et_2Zn n'a jamais été rapportée dans la littérature. La structure **124**, isomère de position de **123**, pourrait provenir d'un mécanisme réactionnel différent. Grâce à une recristallisation, une analyse RX a été réalisée sur ce produit « mystère » et a permis de déterminer avec certitude la structure de la molécule et la configuration relative des deux centres stéréogènes (cette analyse a été réalisée par le Dr. Arie Van der Lee à l'Université de Montpellier). (Figure 21)



124

Figure 21

Afin d'expliquer la formation de ce produit, une nouvelle hypothèse mécanistique a été établie, ne faisant pas intervenir une réaction d'umpolung palladocatalysée. En effet, il est bien connu dans la littérature que les vinyl-aziridines en présence d'un complexe de Pd^0 aboutissent à la formation d'un zwitterion : d'un côté le complexe η^3-allylpalladium positif et de l'autre l'anion sulfonamide.[80,96] Ce dipôle N^1 1-3 est capable de réaliser une addition nucléophile sur l'imine générant un nucléophile secondaire qui par une réaction de cyclisation de type Tsuji-Trost intramoléculaire conduit à la formation de l'hétérocycle observé. Cette suite réactionnelle est connue comme une cycloaddition (3+2) palladocatalysée. Il semblerait que dans ce cas, cette transformation soit hautement diastéréosélective puisqu'un diastéréomère largement majoritaire est obtenu en fin de réaction (voir discussion mécanistique, ci-après ; Schéma 123).

[96] Allen, B.D.W.; Lakeland, C.P.; Harrity, J.P.A. *Chem. Eur.J.*, **2017**, 23, 13830

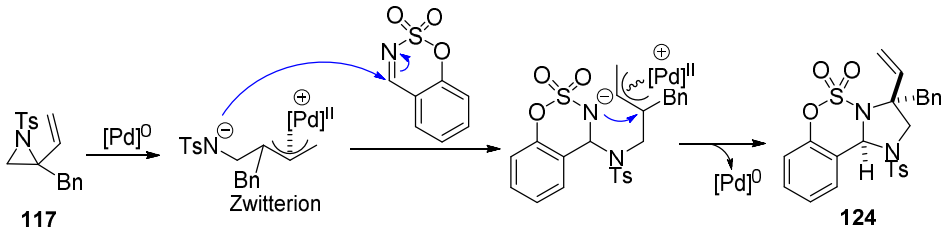


Schéma 123

Selon ce mécanisme réactionnel, le Et_2Zn n'intervient à aucun moment. Afin de vérifier cette hypothèse, la réaction a été réalisée en l'absence de celui-ci. Dans ces conditions, le produit **124** a été isolé avec un excellent rendement de 92% (sans Et_2Zn dans le milieu réactionnel, les produits d'hydrolyse de l'aziridine ne sont plus observés) et un dr de 14:1 identique à celui obtenu auparavant. (Schéma 124)

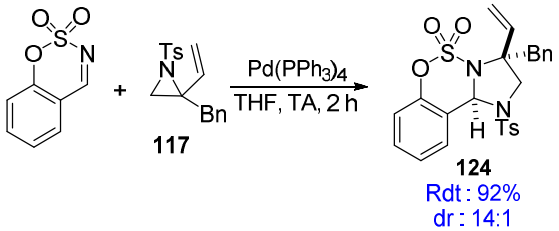


Schéma 124

Il est important de souligner que les motifs de type aminal sont retrouvés dans de nombreux produits naturels, principe actifs (Schéma 125). Ces imidazolidines obtenues avec un bon dr pourraient donc posséder une activité biologique intéressante et/ou un intérêt synthétique significatif.

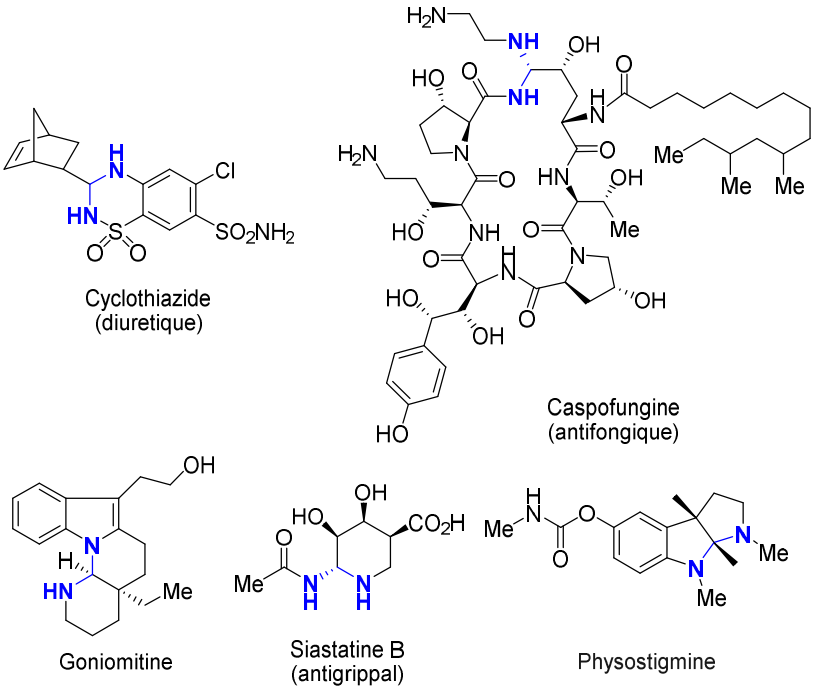


Schéma 125

Par ailleurs, un essai préliminaire de cette cycloaddition a été également réalisé avec le vinyl-cyclopropane **108**. De façon intéressante, le produit désiré a été obtenu mais avec un dr de 1:1, illustrant un mécanisme réactionnel potentiellement différent. (Schéma 126)

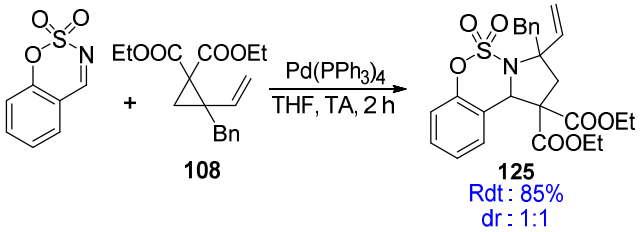


Schéma 126

Avec ces premiers résultats en main, la suite de ces travaux de thèse a été consacrée à l'étude de cette réaction en version racémique et asymétrique. La partie suivante de ce chapitre sera consacrée à un rappel bibliographique sur les cycloadditions (3+2) de vinyl-aziridines et cyclopropanes palladocatalysées. Cette partie sera plus particulièrement dédiée aux versions asymétriques.

IV. Cycloaddition (3+2) palladocatalysée

La réaction de cycloaddition (3+2) palladocatalysée sur les vinyl-aziridines et cyclopropanes est largement développée depuis une dizaine d'années. De nombreux exemples démontrent l'efficacité de cette transformation sur différents électrophiles. Plusieurs centres stéréogènes peuvent être créés et dans certains cas, la configuration de ces centres est contrôlée. (Schéma 127)

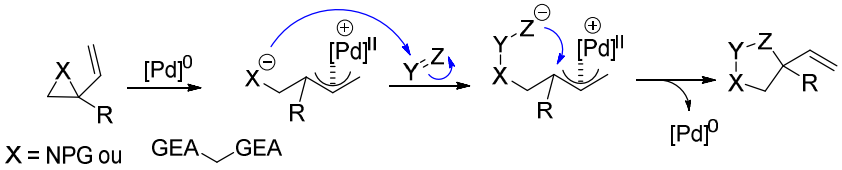


Schéma 127

1. Vinyl-aziridines et vinyl-oxazolidinones

Les vinyl-aziridines et vinyl-oxazolidinones en présence de palladium aboutissent au même intermédiaire zwitterionique. Ces deux substrats seront donc traités de façon équivalente dans les pages qui vont suivre. (Schéma 128)

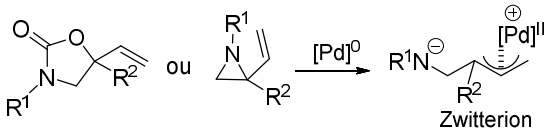


Schéma 128

a. Réaction sur des hétérocumulènes

La première cycloaddition (3+2) palladocatalysée de vinyl-aziridines a été décrite par le groupe de Alper en 2000. Il a été démontré que diverses *N*-alkyl-2-vinyl-aziridines réagissent avec des dérivés isocyanates, carbodiimides et isothiocyanates en présence de $Pd(OAc)_2$ et PPh_3 pour conduire aux produits de cycloaddition (3+2).[97] (Schéma 129)

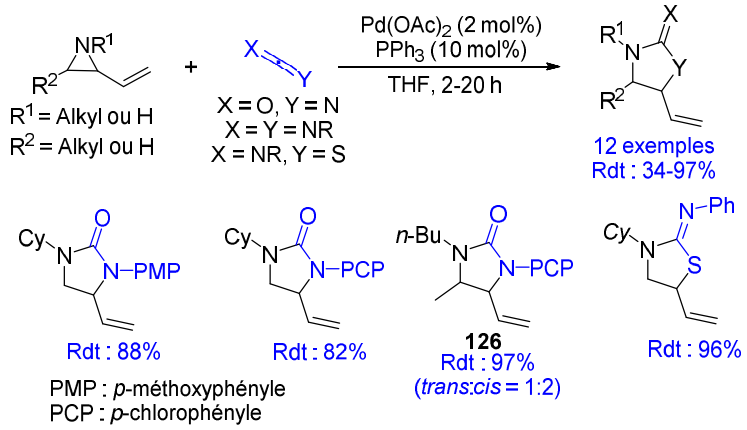


Schéma 129

En ce qui concerne le produit **126**, celui-ci a été obtenu sous forme de deux diastéréomères (*cis* et *trans*) en partant de la *cis*-vinyl-aziridine correspondante. Ce manque de stéréospécificité pourrait être expliqué par une isomérisation π-σ-π rapide du zwitterion π-allylpalladium intermédiaire.[98]

Par la suite, le groupe de Trost a exploré la résolution cinétique dynamique asymétrique connue sous le nom de DYKAT (dynamic kinetic asymmetric transformation)[99] sur cette cycloaddition (3+2) entre une vinyl-aziridine et des dérivés isocyanates. Afin d'obtenir une induction asymétrique *via* le DYKAT, l'interconversion des π-allylpalladium diastéréomères par une isomérisation π-σ-π doit être plus rapide que l'étape de cyclisation. Cette dernière étape doit également être favorisée sur l'un des deux intermédiaires (**127** *vs* **128**, Schéma 130).[100]

[97] Butler, D.C.D.; Inman, G.A.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5887
[98] a) Granberg, K.L.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6858 b) Breutel, C.; Pregosin, P.S.; Salzmann, R.; Togni, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4067 c) Solin, N.; Szabj, K.J. *Organometallics* **2001**, 20, 5464
[99] Pour des revues sur le DYKAT, voir : (a) Steinreiber, J.; Faber, K.; Griengl, H.; *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8060 (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1563 (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3769
[100] Trost, B.M.; Fandrick, D.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11836

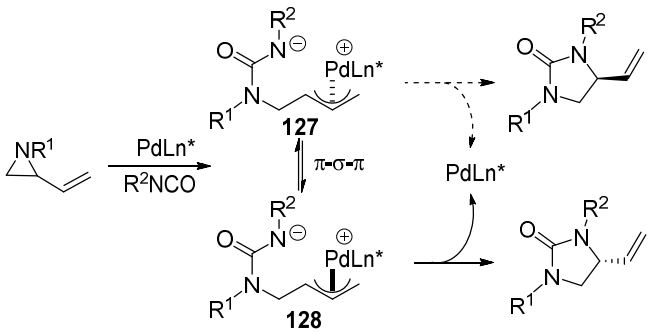


Schéma 130

Dans un premier temps, le complexe de palladium $(\eta^3\text{-}C_3H_5PdCl)_2$ avec le ligand **L5** dans le DCM a été utilisé, en présence de la vinyl-aziridine **129** et de l'isocyanate **130**. L'imidazolidinone a été obtenue avec un rendement de 98% et un modeste ee de 41%. Dans ces conditions, il semblerait que l'intermédiaire π-allylpalladium soit trop réactif (limitant l'isomérisation π-σ-π). De façon remarquable, l'ee a pu être augmenté par l'addition d'un acide de Brønsted tel que l'AcOH à hauteur de 10 mol% et ainsi le produit désiré **131** a pu être isolé avec un ee de 82%. (Schéma 131)

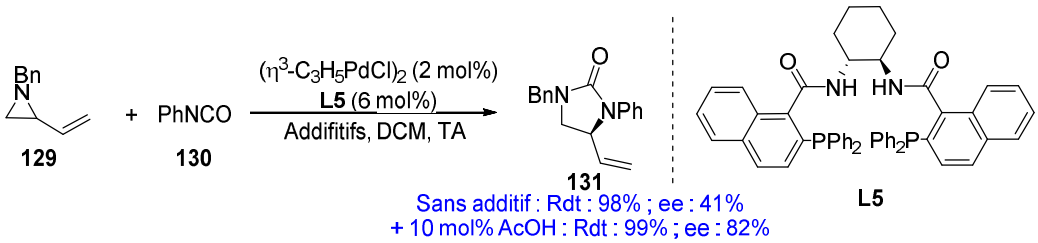


Schéma 131

Afin d'expliquer cette augmentation de l'ee en présence de cet additif, les auteurs proposent une protonation de l'amidure intermédiaire ralentissant l'étape de cyclisation, de ce fait, l'isomérisation π-σ-π pourrait être favorisée. Ces conditions optimisées ont été utilisées pour la synthèse de différentes imidazolidinones. Celles-ci ont été obtenues avec des rendements excellents et des ee variables. D'après ces résultats, il semblerait que la nature du groupement porté par l'isocyanate ait également un impact important sur l'ee (ee de 13% avec l'isocyanate de benzoyle, voir produit **132**). (Schéma 132)

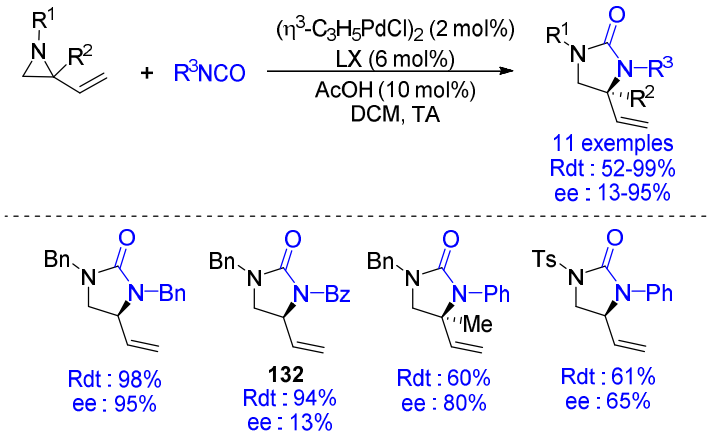


Schéma 132

Cette transformation a par la suite été utilisée pour la synthèse totale de la (+)-Pseudodistomine D.[101] (Schéma 133)

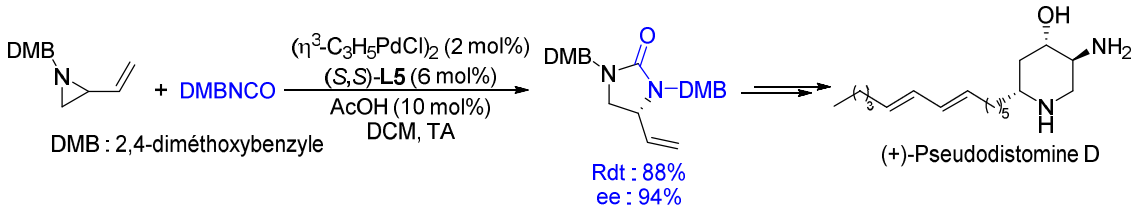


Schéma 133

De façon alternative, le groupe de Alper a décrit cette cycloaddition (3+2) entre des 2-vinyla-aziridines et d'autres dérivés isocyanates en présence de $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ et de (*S*)-BINAP. Dans ce cas, l'additif $CeCl_3$ à hauteur de (5 mol%) s'est révélé indispensable pour assurer une bonne énantiosélectivité. Ici aussi, le $CeCl_3$ favoriserait l'isomérisation π-σ-π.[102] (Schéma 134)

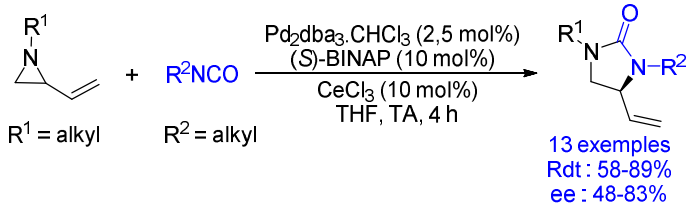


Schéma 134

b. Réaction avec les alcènes appauvris en électron

Une première version stéréocontrôlée de cette transformation sur des alcènes a été développée par le groupe de Aggarwal. Cette réaction met en jeu des accepteurs de Michael avec des tosyl-vinyl-aziridines doublement substituées pouvant être obtenues

[101] Trost, B.M.; Fandrick, D.R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 823–826.
[102] Dong, C.; Alper, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1537

stéréosélectivement.[103] Afin de garantir une bonne réactivité, l'addition de *n*-Bu_4NCl (TBACl) s'est avérée nécessaire. En effet, cet additif permettrait d'augmenter la nucléophilie de l'anion amide en cassant la paire d'ion avec le complexe π-allylpalladium cationique. (Schéma 135)

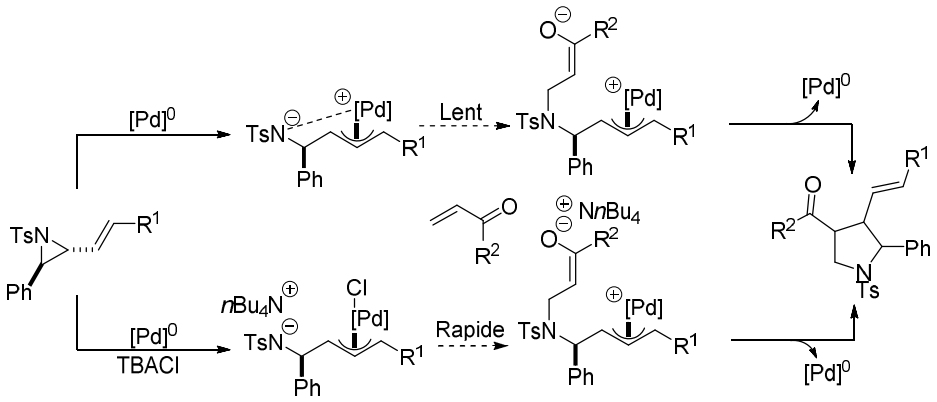


Schéma 135

L'étendue de la réaction a été étudiée et les pyrrolidines correspondantes ont été obtenues avec des bons rendements et un transfert total de la chiralité du substrat d'origine. La diastéréosélectivité de la transformation est, quant à elle, directement liée aux substituants portés par l'aziridine et l'électrophile.[104] (Schéma 136)

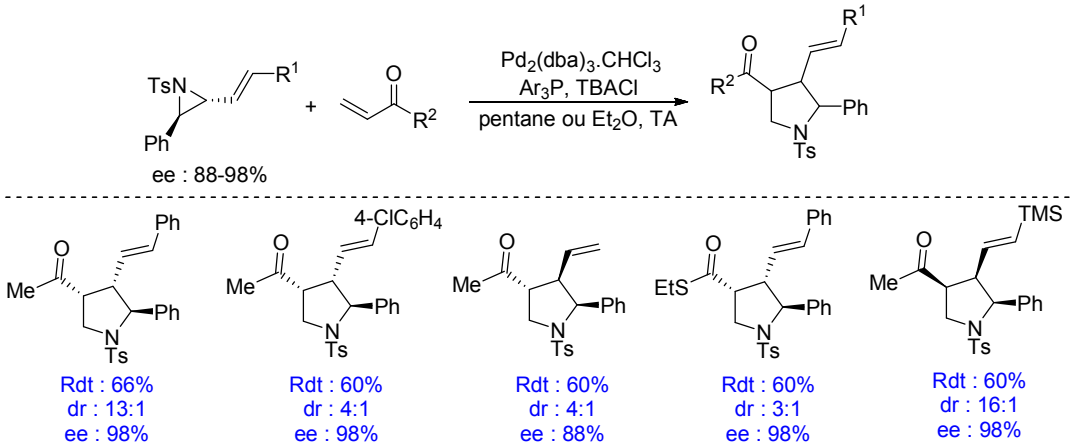


Schéma 136

En 2013, le groupe de Ooi a développé une cycloaddition (3+2) entre des vinyl-oxazolidinones tétrasubstituées et des alcènes appauvris en électron. A l'issue de cette réaction, des pyrrolidines contenant deux centres quaternaires contigus ont pu être isolées avec des bons rendements et des bons excès dia- et énantiomériques. Dans le but de contrôler la stéréosélectivité de la transformation, il est nécessaire d'une part de discriminer la face de l'alcène prochiral sur laquelle s'effectuera la première addition nucléophile, puis

[103] Illa, O. ; Arshad, M. ; Ros, A.; McGarrible, E.M.; Aggarwal, V.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1828
[104] Lowe, M.A.; Ostovar, M.; Ferrini, S.; Chen, C.C.; Lawrence, P.G.; Fontana, F.; Calabrese, A.A.; Aggarwal, V.K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 6370

d'autre part, d'assurer l'isomérisation π-σ-π rapide du π-allylpalladium. Ainsi, les auteurs ont conçu un nouveau type de ligand phosphine contenant un ammonium quaternaire. Selon leur hypothèse, la présence de cet ammonium quaternaire sur la phosphine permettrait la génération de paires d'ions coopératives sur les différents intermédiaires et ainsi un contrôle de la stéréochimie des centres stéréogènes. Il a été expérimentalement montré que l'énantiosélectivité est directement liée au contre ion porté par l'ammonium quaternaire (contrairement à l'iodure, avec les chlorures et bromures, les pyrrolidines sont obtenues avec un faible ee).[105] (Schéma 137)

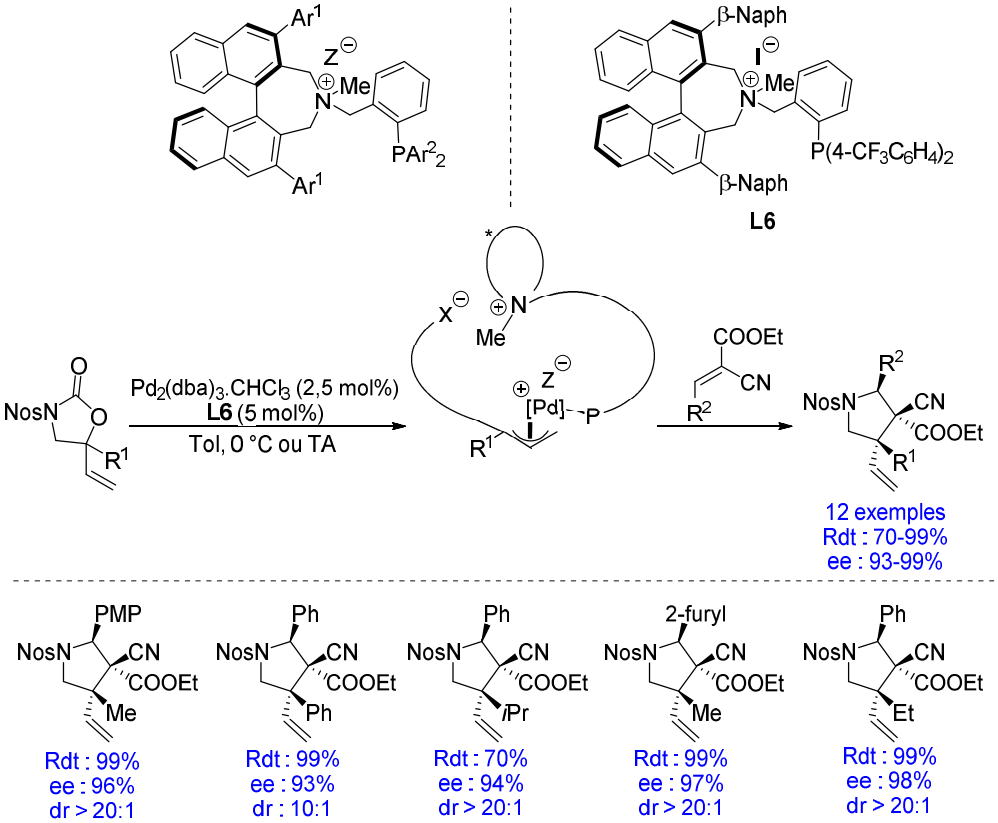


Schéma 137

Cette transformation n'est pas dépendante de la stéréochimie de la double liaison de l'alcène trisubstitué. En effet, à partir d'un mélange *E*/*Z* la pyrrolidine correspondante a été obtenue avec une bonne diastéréosélectivité et un excellent ee. (Schéma 138)

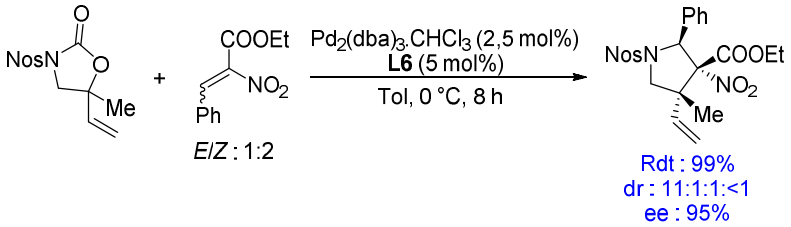


Schéma 138

[105] Ohmatsu, K.; Imagawa, N.; Ooi, T. *Nat. Chem.* **2013**, 6, 47

Plus récemment, le groupe de Hou a décrit la cycloaddition (3+2) de vinyl-aziridines avec des accepteurs de Michael. Ici, le remplacement du *n*-Bu_4NCl (utilisé dans les conditions du groupe d'Aggarwal)[104] par du KBr a permis aux auteurs d'avoir des rendements optima. Plusieurs ligands chiraux ont été essayés et les meilleurs ee et de ont été observés avec la SIOCPhox **L7** (développée par le même groupe). Cette transformation tolère divers substituants tels que des fonctions alkyles ou aryles sur les vinyl-aziridines et alcènes.[106] (Schéma 139)

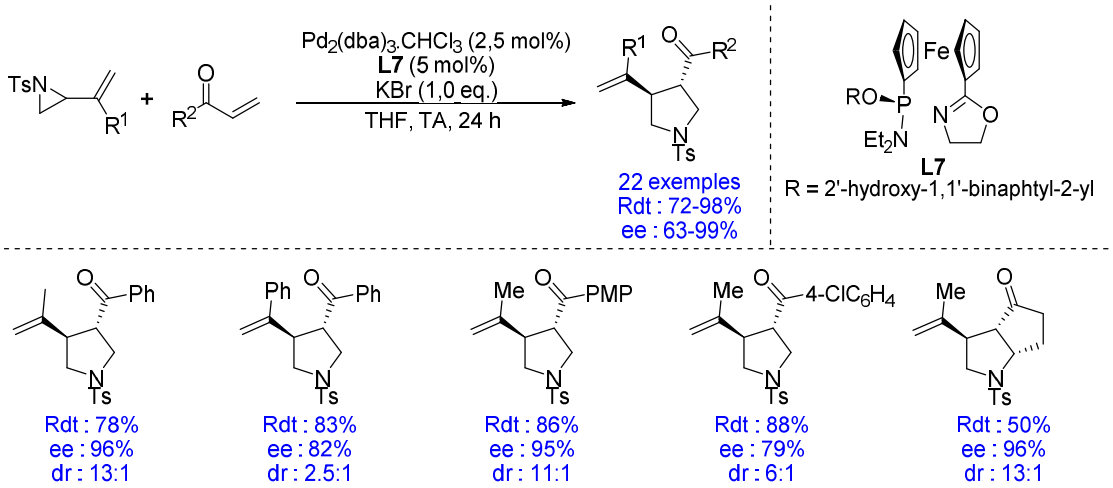


Schéma 139

Cette transformation énantiosélective a été par la suite étendue à des structures plus complexes. Par exemple, le groupe de Xiao a développé la cycloaddition entre des vinyl-aziridines et des méthylèneindolinones. A l'issue de la réaction, des spiro-oxindoles ont pu être isolés avec des bons rendements, dr et ee. Les ligands de type phosphoramidite se sont révélés être les plus adaptés.[107] (Schéma 140)

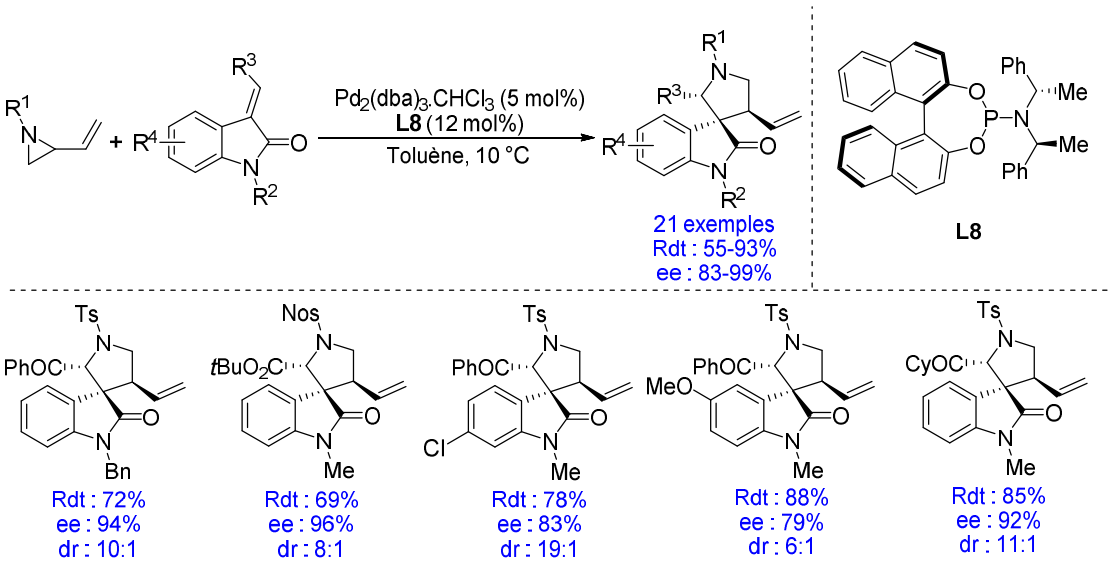


Schéma 140

[106] Xu, C.-F.; Zheng, B.-H.; Suo, J.-J.; Ding, C.-H.; Hou, X.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1604
[107] Li, T.-R.; Chen, B.-Y.; Fan, S.-Q.; Wang, Y.-N.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 6243

Bien que bénéfiques pour le rendement de la réaction, l'ajout d'additifs tels que le TBACl s'est avéré délétère sur la stéréosélectivité. D'autre part, l'ajout de LiBr a complétement inhibé la réaction. Ces résultats montrent une nouvelle fois l'importance des paires d'ions sur la réactivité et la stéréosélectivité de ces transformations.

Le groupe de Hyland a réalisé une réaction de déaromatisation de 3-nitroindoles par une cycloaddition (3+2) palladocatalysée avec une *N*-tosyl-2-vinyl-aziridine. Les pyrroloindolines correspondantes ont été obtenues avec de bons rendements et dr. Dans ce cas la présence d'un groupement nitro en position 3 de l'indole est indispensable.[108] (Schéma 141)

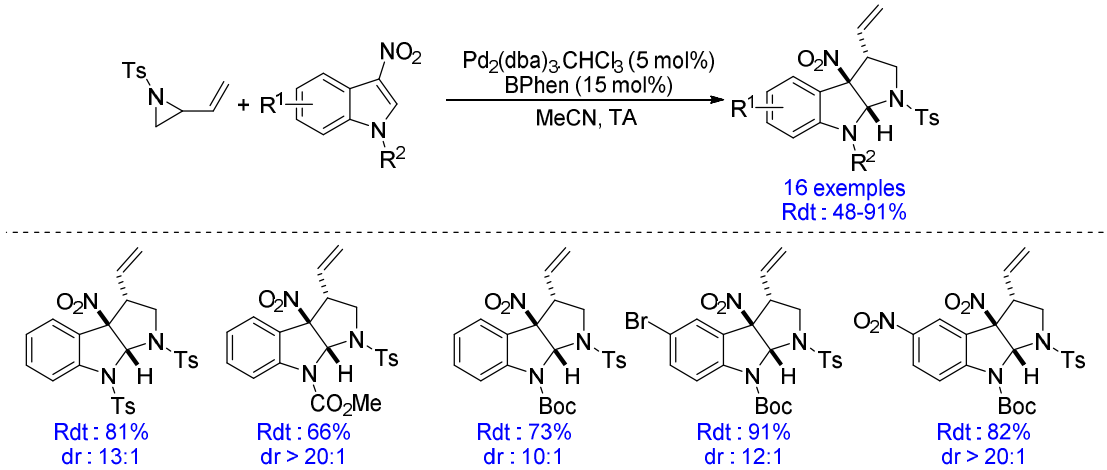


Schéma 141

Très récemment, le groupe de Jørgensen a développé une catalyse double impliquant un complexe de palladium et un organocatalyseur permettant une cycloaddition (3+2) stéréosélective entre une benzyl vinyl-aziridine et un aldéhyde α,β-insaturé. Grâce à cette catalyse duale, des pyrrolidines contenant 3 centres stéréogènes contigus ont pu être obtenues avec d'excellents rendements, ee et dr. Ici, l'addition de TBACl et d'acide benzoïque s'est avérée indispensable pour assurer une bonne réactivité.[109] (Schéma 142)

[108] Rivinoja, D.J.; Gee, Y.S.; Gardiner, M.G.; Ryan, J.H.; Hyland, C.J.T. *ACS Catal.* **2017**, 7, 1053
[109] Naesborg, L.; Tur, F.; Meazza, M.; Blom, J.; Halskov, K.S.; Jørgensen, K.A. *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 268

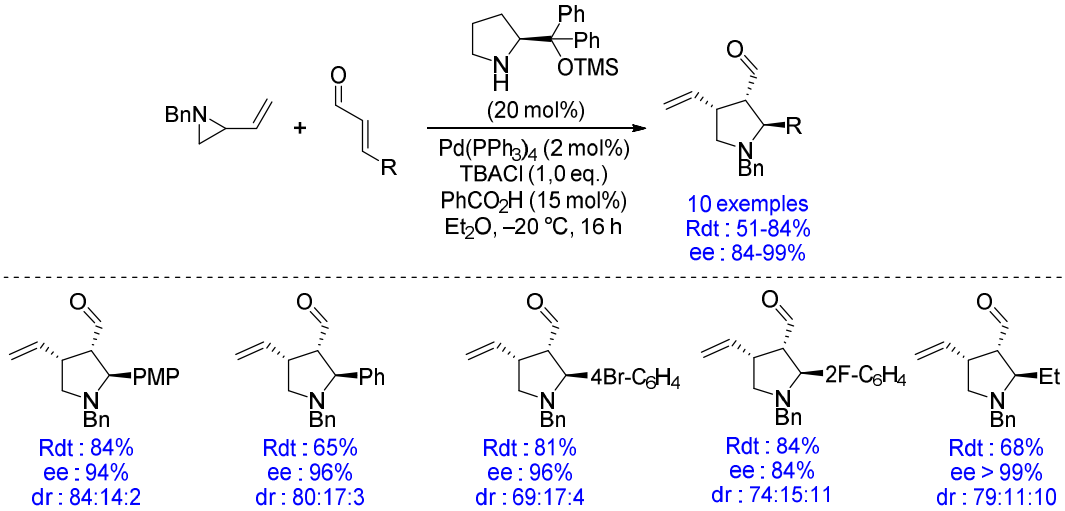


Schéma 142

Les auteurs ont par la suite proposé un plausible mécanisme réactionnel. Afin de mettre en évidence la synergie entre le palladium et l'oganocatalyseur, la réaction a été réalisée en l'absence de l'un des deux catalyseurs. Dans les deux cas, une conversion < 10% a été observée. Ils postulent pour la formation de l'intermédiaire zwitterionique π-allylpalladium **133** et ici aussi, l'ajout de TBACl permettrait d'augmenter la réactivité de l'amidure en cassant la paire d'ion avec le π-allylpalladium cationique. En parallèle, la condensation de l'aldéhyde avec l'imine aboutirait à la formation de l'iminium **134**. D'une addition de type Aza-Michael réversible résulterait les intermédiaires **135** et **136** en équilibre et la cyclisation irréversible serait plus rapide sur l'un des deux intermédiaires. Grâce à ce contrôle cinétique, un isomère majoritaire serait obtenu. L'hydrolyse de l'iminium intermédiaire **137** suivie de la décomplexation du complexe de palladium permettrait une régénération des deux systèmes catalytiques. (Schéma 143)

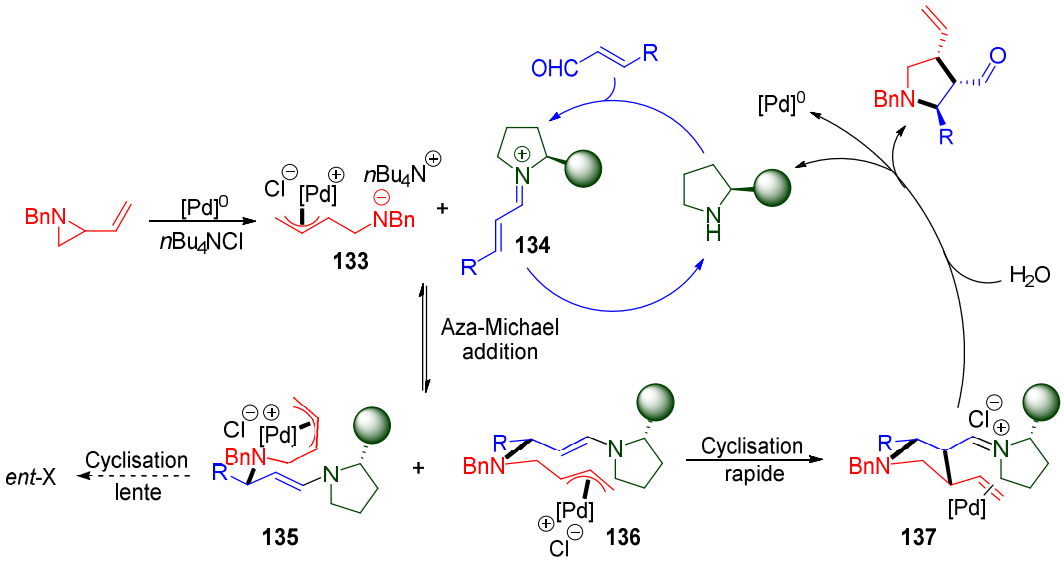


Schéma 143

c. Réaction sur les imines

Utilisant un système catalytique quasi-similaire à celui utilisé précédemment pour la réaction avec les accepteurs de Michael (cf IV.1.a), le groupe de Ooi a étendu la transformation aux sulfonylimines. Les imidazolidines correspondantes ont été obtenues avec des bons rendements, dr et ee.[110] (Schéma 144)

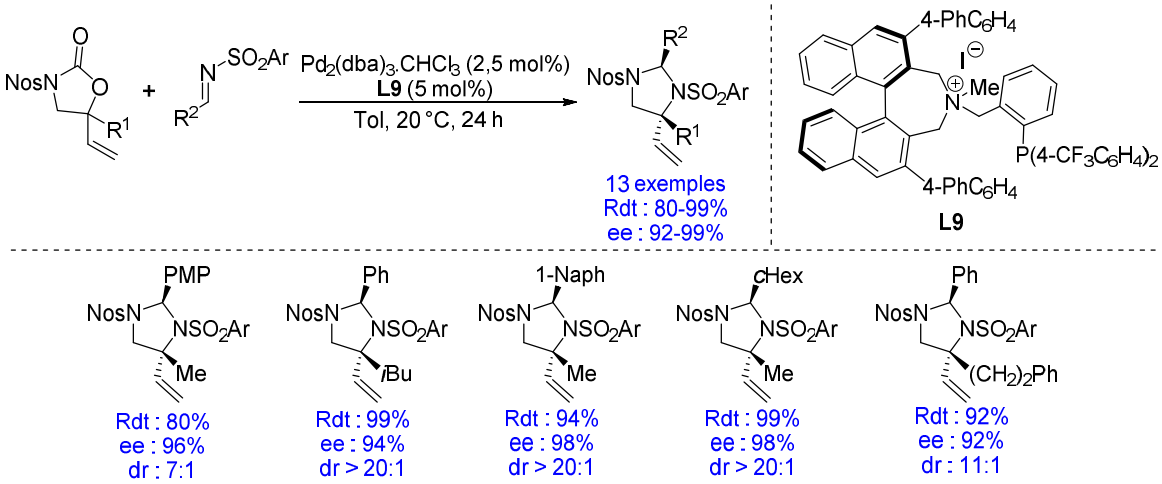


Schéma 144

d. Réactions sur d'autres electrophiles

Le groupe de Aggarwal a reporté une cycloaddition entre une *trans*-vinyl-aziridine et du dioxyde de carbone. Les *trans*-vinyl-oxazolidinones correspondantes ont été isolées avec des bons rendements et un transfert total de l'information chirale du substrat de départ. De façon similaire, la réaction est également hautement diastéréosélective à partir d'une vinyl-aziridine *cis* **138**. [111] (Schéma 145)

[110] Ohmatsu, K.; Kawai, S.; Imagawa, N.; Ooi, T. *ACS Catal.* **2014**, 4, 4304
[111] Fontana, F.; Chen, C.C.; Aggarwal, V.K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3454

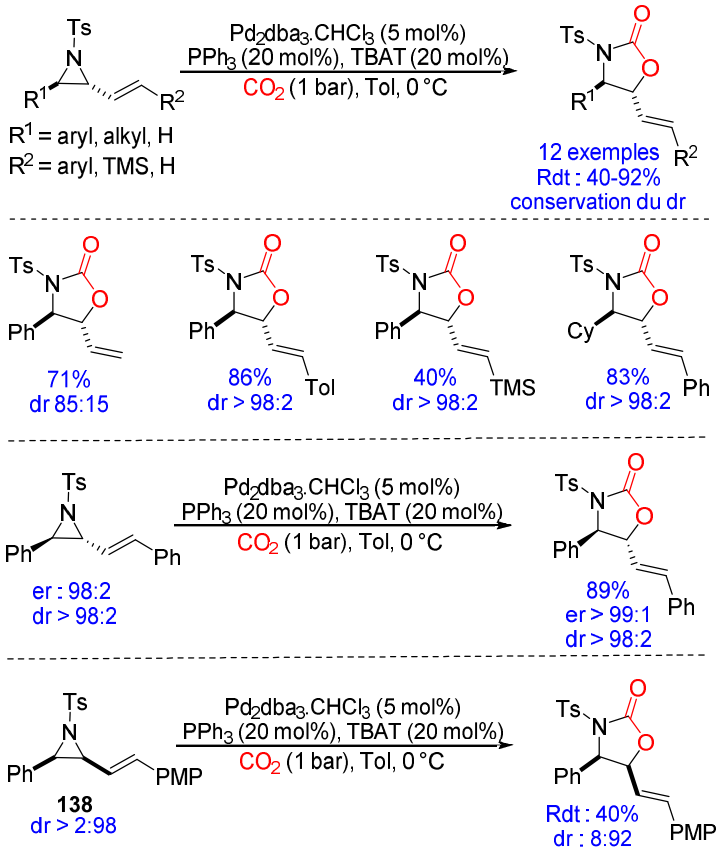


Schéma 145

Dans ce cas, l'ajout de TBAT (tetrabutylammonium difluorotriphenylsilicate) comme additif a permis d'améliorer la réactivité et les rendements. Les auteurs supposent que par analogie avec le TBACl, le TBAT permettrait de casser la paire d'ion anion amide / cation π-allylpalladium. Ainsi le caractère nucléophile de l'anion amide serait exacerbé et l'addition sur le dioxyde de carbone facilitée.[112] En contraste avec les papiers décrits par les groupes de Trost et Alper,[97,100] la transformation est ici grandement stéréosélective. Il semblerait donc que l'isomérisation π-σ-π soit limitée. Cette isomérisation π-σ-π a pu être exacerbée en partie lorsque la réaction a été réalisée à température ambiante en l'absence de TBAT permettant aux auteurs d'isoler la vinyl-oxazolidinone sous forme d'un mélange *cis*/*trans* (68/32) en partant d'un dr > 2:98 sur la *cis* vinyl-aziridine de départ **138**.

2. Vinyl-cyclopropanes

Par analogie avec les vinyl-aziridines, les vinyl-cyclopropanes possédant un bon groupement partant (telle qu'une fonction malonate) sont également susceptibles de s'ouvrir par addition d'un complexe de palladium et de conduire, en présence d'un électrophile, à une réaction de cycloaddition (3+2). (Schéma 146)

[112] Fagnou, K.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 26

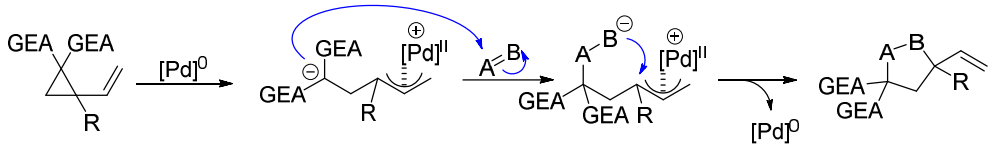


Schéma 146

De nombreux exemples décrivent cette transformation. Dans son ensemble, la réactivité et les observations sont similaires à celles obtenues avec les vinyl-aziridines. Loin d'être exhaustive, la partie qui suit sera consacrée aux versions stéréosélectives de cette transformation.[113]

a. Réactions diastéréosélectives et racémiques

Le groupe de Johnson a décrit en 2008 la synthèse diastéréosélective de dérivés tétrahydrofuranes grâce à une cycloaddition (3+2) catalysée au palladium entre un vinyl-cyclopropane et des aldéhydes. Une quinzaine d'exemples ont été décrit, impliquant des aldéhydes aromatiques appauvris en électron (une absence de réactivité a été observée avec des aldéhydes enrichis en électrons).[114] (Schéma 147)

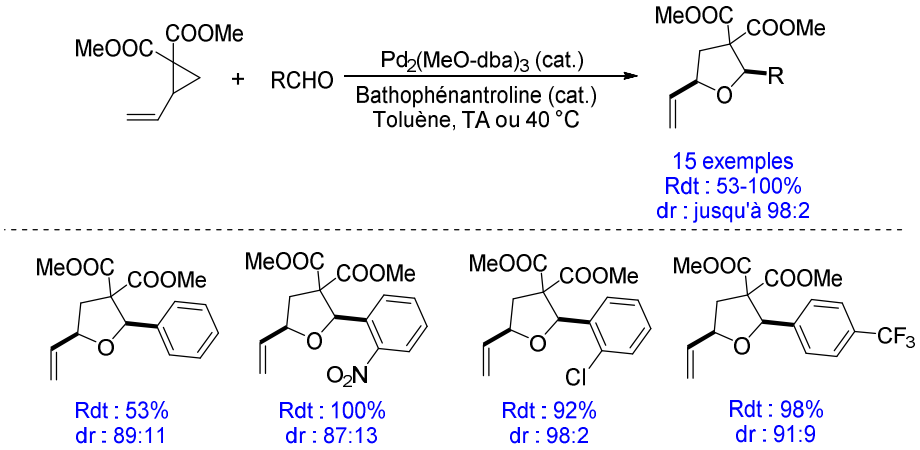


Schéma 147

Avec pour objectif de mettre en évidence un potentiel transfert de chiralité, cette transformation a été réalisée sur le vinyl-cyclopropane **139** énantioenrichi (er : 99:1). Dans ces conditions, le tétrahydrofurane correspondant a été isolé avec une forte érosion de l'er (52,5:47,5) suggérant une racémisation du substrat de départ (isomérisation π-σ-π du complexe π-allylpalladium). (Schéma 148)

[113] (a) Mei, L.-Y.; Wei, Y.; Xu, Q.; Shi, M. *Organometallics*, **2013**, 32, 3544 ; (b) Mei, L.-Y.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 13136 (c) Liu, Z.-S.; Li, W.-K.; Kang, T.-R.; He, L.; Liu, Q.-Z. *Org. Lett.* **2015**, 17, 150 (d) Laugeois, M.; Ponra, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V.; Vitale, M.R. *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 5332

[114] Parsons, A.T.; Campbell, M.J.; Johnson, J.S. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2541

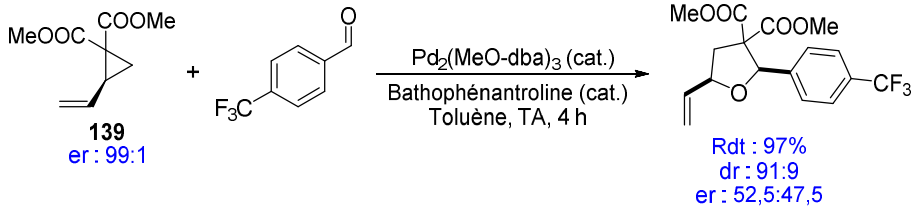


Schéma 148

Le groupe de Vitale a récemment développé une réaction de déaromatisation de 3-nitroindoles par une cycloaddition (3+2) palladocatalysée avec le vinyl-cyclopropane **140**. Les cyclopenta[*b*]indolines correspondantes ont été obtenues avec de bons rendements et dr.[115] (Schéma 149)

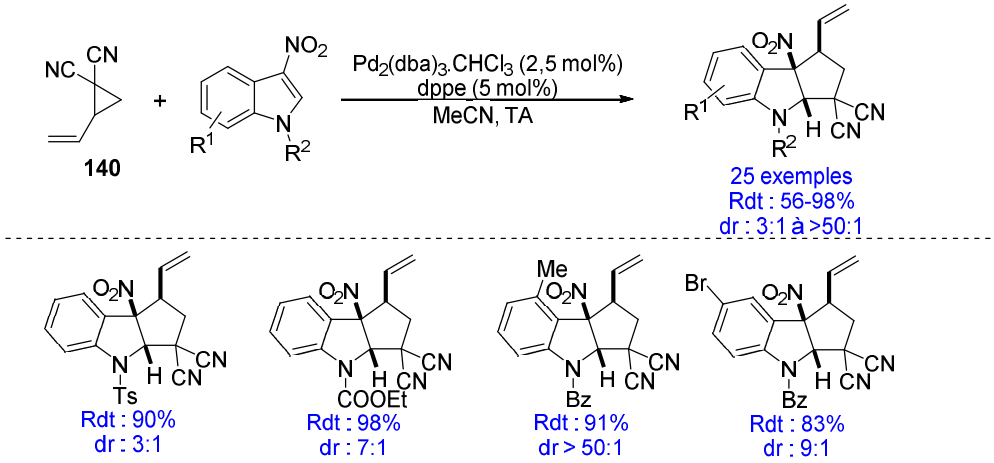


Schéma 149

Les auteurs ont montré l'importance des groupements électroattracteurs portés par le vinyl-cyclopropane sur la diastéréosélectivité de cette transformation. En effet, le passage d'un groupement cyano à ester s'est avéré délétère sur le dr des dérivés cyclopenta[*b*]indolines. (Schéma 150)

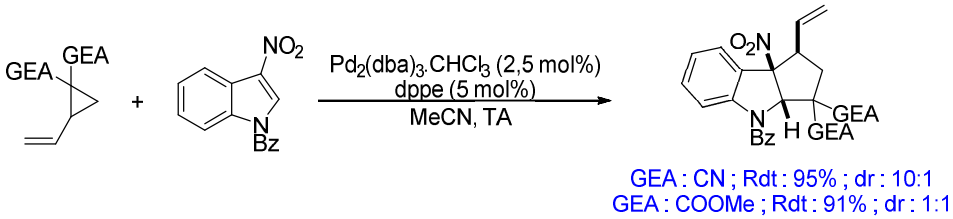


Schéma 150

A l'image de la réactivité observée avec les vinyl-aziridines, la diastéréosélectivité de la cycloaddition (3+2) impliquant des vinyl-cyclopropanes a pu être améliorée par l'ajout d'additifs favorisant l'isomérisation π-σ-π du complexe π-allylpalladium. Cette information a notamment été vérifiée par le groupe de Hyland. En effet, sur une transformation proche de

[115] Laugeois, M.; Ling, J.; Férard, C.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Vitale, M.R. *Org. Lett.*, **2017**, 19, 2266

celle étudiée par le groupe de Vitale,[115] l'ajout de TBAI à hauteur de 0,5 eq. a permis d'augmenter le dr des produits. A noter que dans ce cas, le diastéréomère majoritaire possède une relation *trans* entre les fonctions nitro et allyle.[116] (Schéma 151)

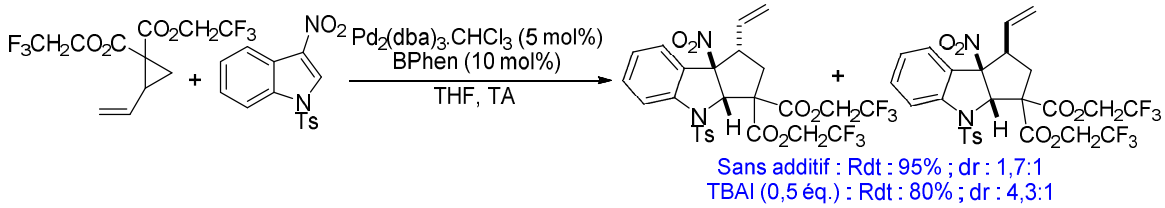


Schéma 151

Le groupe de Yao a développé une catalyse coopérative par l'utilisation d'une phosphine couplée à une thio-urée. Grâce à ce système, les cyclopentanes correspondants ont pu être isolés avec d'excellents rendements et dr. L'utilisation de phosphines « classiques » avait conduit à l'obtention des produits désirés avec un faible dr.[117] (Schéma 152)

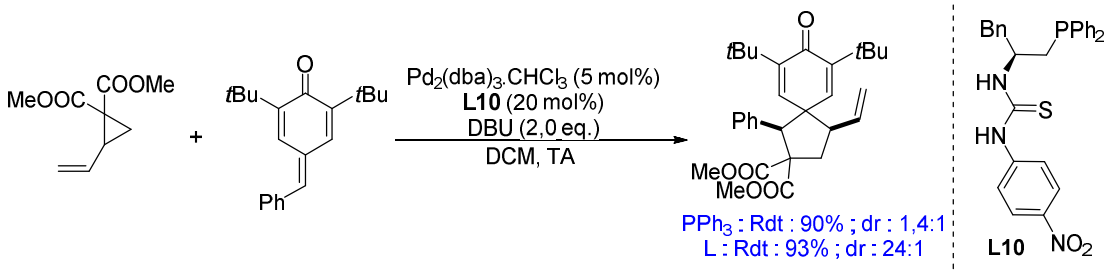


Schéma 152

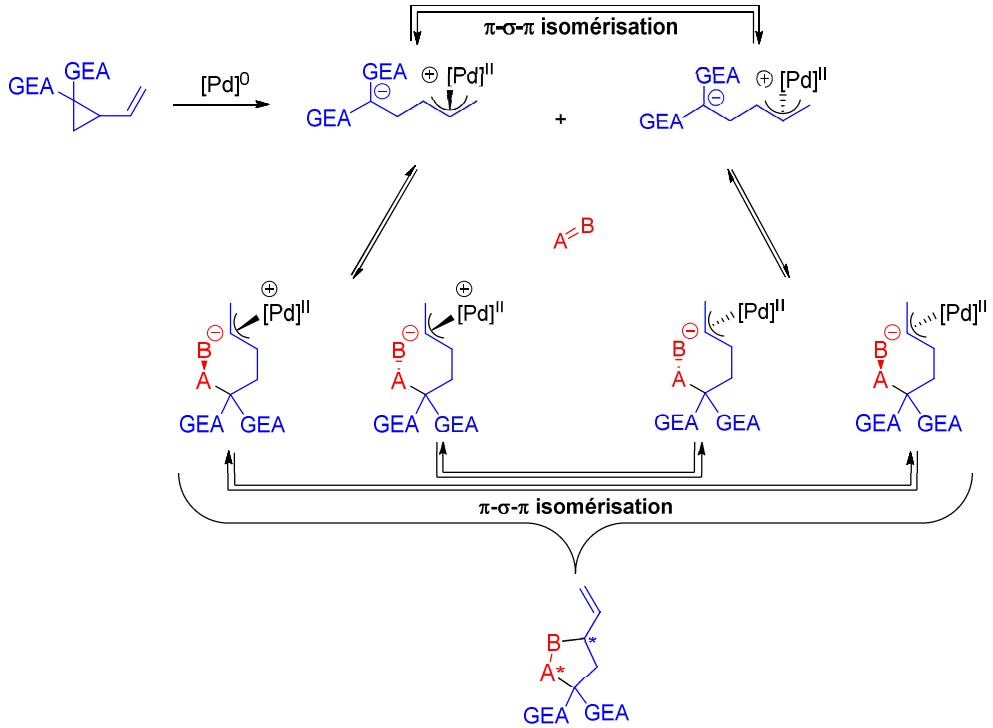
b. Réactions diastéréo- et énantiosélectives

Dans l'objectif de mettre en œuvre une version asymétrique de cette transformation et de contrôler à la fois une bonne diastéréo- et énantiosélectivité, deux stratégies majeures ont été développées dans la littérature : monocatalyse et catalyse duale.

i. Mono-catalyse

Dans ce cas, la stéréochimie des centres stéréogènes est fixée par l'utilisation de ligands chiraux sur le complexe de palladium permettant un DYKAT. Dans sa globalité, les mécanismes réactionnels mis en jeu dans ces exemples sont identiques et ne diffèrent que par les substrats utilisés. Pour rappel, le DYKAT, nécessite une isomérisation π-σ-π rapide du complexe π-allylpalladium ainsi qu'une réversibilité des différentes étapes du cycle catalytique.[99] (Schéma 153)

[116] Gee, Y.S.; Rivinoja, D.J.; Wales, S.M.; Gardiner, M.G.; Ryan, J.H.; Hyland, C.J.T. *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 13517
[117] Yuan, Z.; Wei, W.; Lin, A.; Yao, H. *Org. Lett.*, **2016**, 18, 3370



Un énantio- et diastéréoisomère favorisé

Schéma 153

Grâce à cette stratégie, et sans rentrer dans les détails, différents produits de cycloaddition (3+2) ont pu être synthétisés avec des ee et dr excellents à modérés. Des ligands de type diamine,[118] phosphoramidite,[119] ligand de Trost,[120] biphosphine,[121] imidazoline-phosphine,[122] ont été efficacement utilisés. Il a également été vérifié une amélioration possible du dr (sans altération de l'ee) par l'utilisation d'additifs tel que le LiCl.[122b]

ii. Catalyse duale

Quelques exemples décrivent une catalyse synergique à l'aide d'un complexe de palladium achiral et d'un organocatalyseur chiral pour la synthèse stéréosélective de dérivés cyclopentanes. Ces transformations font intervenir un vinyl-cyclopropane et un aldéhyde α,β-insaturé, les produits correspondants sont isolés avec de bons rendements, ee et dr.[123]

---

[118] Wei, F.; Ren, C.-L.; Wang, D.; Liu, L. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 2335

[119] (a) Sun, M.; Zhu, Z.-Q.; Gu, L.; Wan, X.; Mei, G.-J.; Shi, F. *J. Org. Chem*., **2018**, 83, 2341 (b) Liu, Z.-S.; Li, W.-K.; Kang, T.-R.; He, L.; Liu, Q.-Z. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 150

[120] (a) Trost, B.M.; Morris, P.J.; Sprague, S.J. *J. Am. Chem. Soc*., **2012**, 134, 17823 (b) Trost, B.M.; Morris, P.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6167 (c) Xie, M.-S.; Wang, Y.; Li, J.-P.; Du, C.; Zhang, Y.-Y.; Hao, E.-J.; Zhang, Y.-M.; Qua, G.-R.; Guo, H.-M. *Chem. Commun*., **2015**, 51, 12451

[121] Ma, C.; Huang, Y.; Zhao, Y. *ACS Catal*., **2016**, 6, 6408

[122] (a) Mei, L.-Y.; Tang , X.-Y.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 13136 (b) Mei, L.-Y.; Wei, Y.; Xu, Q.; Shi, M. *Organometallics*, **2013**, 32, 3544 (c) Mei, L.-Y.; Wei, Y.; Xu, Q.; Shi, M. *Organometallics*, **2012**, 31, 7591

[123] (a) Halskov, K.S.; Næsborg, L.; Tur, F.; Jørgensen, K.A. *Org. Lett*., **2016**, 18, 2220 (b) Zhang, K.; Meazza, M.; Izaga, A.; Contamine, C.; Gimeno, M.C.; Herrera, R.P.; Rios, R. *Synthesis*, **2017**, 49, 167 (c) Zhu, H.; Du, P.; Li, J.; Liao, Z.; Liu, G.; Li, H.; Wang, W. *Beilstein J. Org. Chem*. **2016**, 12, 1340 (d) Meazza, M.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9923 (e) Laugeois, M.; Ponra, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V.; Vitale, M.R. *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 5332

Le mécanisme réactionnel simplifié pour l'ensemble de ces publications est représenté dans le Schéma 154.

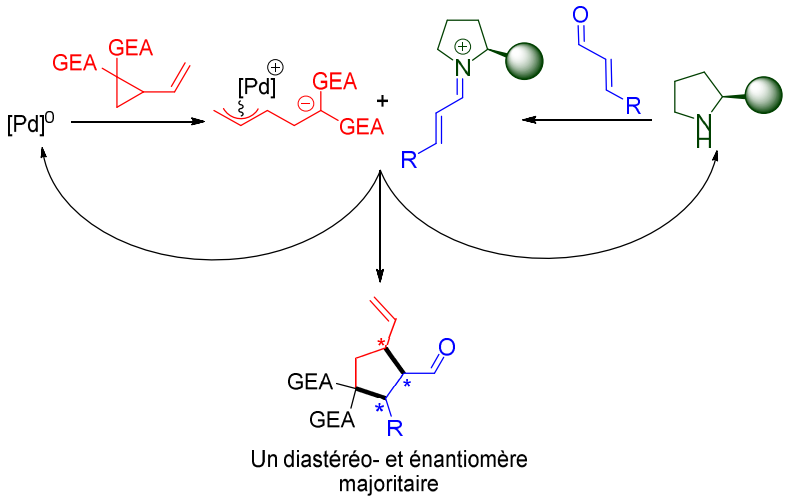


Schéma 154

3. Bilan

Ainsi, cette réaction de cycloaddition (3+2) palladocatalysé sur des vinyl-aziridines et vinyl-cyclopropanes a été assez largement développée dans la littérature (surtout depuis les dix dernières années). Cependant, encore peu d'exemples décrivent cette transformation sur des imines avec des bons dr et ee (Cf IV.1.c). De plus, à ce jour seul un article décrit cette réaction avec une vinyl-aziridine tétrasubstituée,[100] et à notre connaissance, aucun avec un vinyl-cyclopropane tétrasubstitué. De ce fait, le développement de cette cycloaddition (3+2) palladocatalysée sur de tels substrats peut s'avérer intéressant.

V. Cycloaddition (3+2) palladocatalysée entre imines cycliques et vinyl-aziridines

Avec ces données bibliographiques en tête ainsi que les résultats préliminaires obtenus lors de la cycloaddition (3+2) palladocatalysée entre une vinyl-aziridine tétrasubstituée et une N-sulfonyl imine (Cf II.2 et Schéma 155), cette transformation a été plus attentivement examinée.[124]

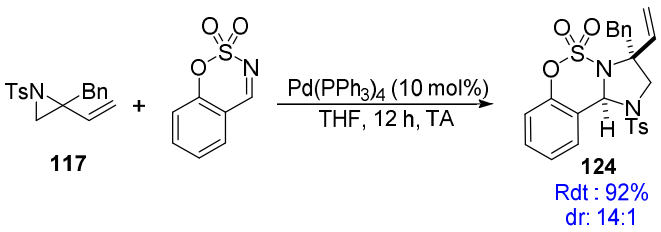


Schéma 155

[124] Spielmann, K.; Van Der Lee, A.; Marcia de Figueiredo, R.; Campagne, J.-M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1444

Dans un premier temps, l'étendue de la réaction a été étudiée avec différentes vinyl-aziridines et *N*-sulfonyl imines.

1. Etendue de la réaction en version racémique

Diverses vinyl-aziridines racémiques ont été obtenues grâce à une réaction de Wittig sur les aldéhydes correspondants, qui ont eux-mêmes été synthétisés par une réaction organocatalysée.[79] Les *N*-sulfonyl imines ont quant à elles été synthétisées par condensation du chlorure de sulfamoyle sur des dérivés du salicylaldéhyde. (Schéma 156)

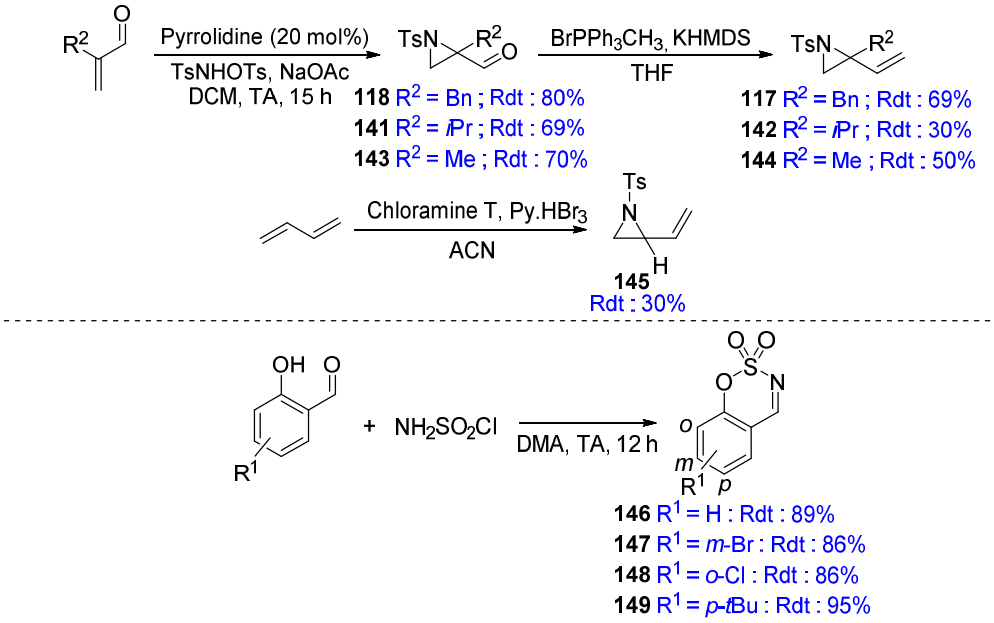


Schéma 156

En présence de $Pd(PPh_3)_4$ dans le THF à température ambiante, à partir de la vinyl-aziridine **117** contenant une fonction benzyle sur le centre tétrasubstitué, diverses imines substituées en position *ortho*-, *métha*- et *para*- ont été testées. Dans tous les cas, les imidazolidines ont été isolées avec des bons rendements et excès diastéréomériques. De façon remarquable, la vinyl-aziridine contenant un substituant encombré tel qu'un groupement *i*Pr sur le centre stéréogène a conduit aux imidazolidines **153**-**156** toujours avec d'excellents rendements et une importante diastéréosélectivité. Ainsi des imidazolidines contenant un centre tétrasubstitué particulièrement encombré en position α d'un azote ont pu être efficacement synthétisées avec cette méthode. Cependant une limitation a été observée avec les vinyl-aziridines possédant un substituant moins volumineux sur le centre stéréogène (**142** : R^2 = Me ou **145** : R^2 = H). En effet, bien que les imidazolidines aient été obtenues avec de bons rendements, une faible diastéréosélectivité a été observée (i.e., 2:1 pour les composés **157**-**160** et 4:1 pour le composé **161**). (Schéma 157)

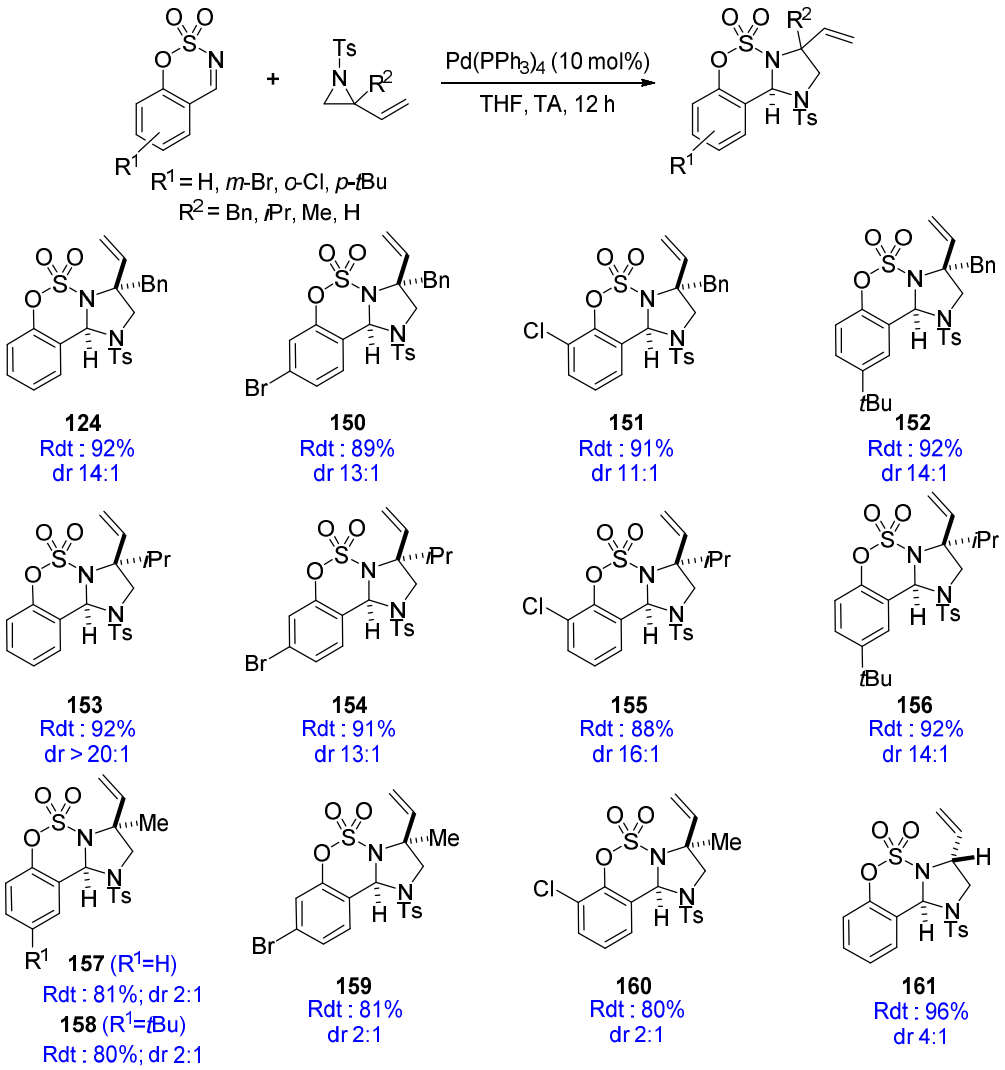


Schéma 157

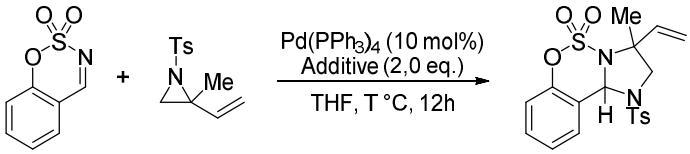
Comme évoqué dans la littérature (Cf IV.), la diastéréosélectivité de la transformation est directement liée à la vitesse de l'interconversion π-σ-π du complexe π-allylpalladium. En effet, l'addition nucléophile de l'anion sulfonamide intermédiaire devrait être favorisée sur le côté le moins encombré du π-allylpalladium, expliquant par ailleurs la relation *cis* observée entre le H-benzylique et le groupement R^2 (vérifiée par analyse RX, Cf II.2, Figure 21). Divers additifs ayant été décrits comme pouvant faciliter cette interconversion π-σ-π (Cf IV.),[125] de nouvelles conditions expérimentales ont été ainsi envisagées pour améliorer la diastéréosélectivité de la transformation avec les vinyl-aziridines **144** et **145** (R^2 = Me et H respectivement).

2. Optimisation de la diastéréosélectivité

Dans un premier temps, l'addition de TBACl (à hauteur de 2,0 eq.) a été envisagée. En effet, cet additif a été largement utilisé pour exacerber la réactivité de l'anion amide ainsi que

[125] (a) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4545 (b) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3090

pour favoriser l'isomérisation π-σ-π par cassure de la paire d'ion amide anion / cation π-allylpalladium (Cf IV.).[104,109] Cependant, dans ces conditions, aucune amélioration de la diastéréosélectivité n'a été observée (Tableau 9, ligne 2). Par la suite, l'utilisation de LiCl s'est avérée être une bonne alternative puisque le rapport diastéréomérique a pu être augmenté à 5:1 dans les conditions expérimentales classiques (Tableau 9, ligne 3). Bien que l'élévation de la température ait été décrite comme favorisant l'isomérisation π-σ-π,[111] ici, l'abaissement de la température couplé avec l'addition de LiCl a permis d'obtenir un excellent excès diastéréomérique (>20:1, Tableau 9, ligne 5). Dans ce cas, la diminution de la température pourrait ralentir l'addition nucléophile de l'anion sulfonamide intermédiaire sur le complexe π-allylpalladium, et donc favoriser l'isomérisation π-σ-π « préalable ». La transformation réalisée à –30 °C en l'absence d'additif ne conduit pas à une augmentation de l'excès diastéréomérique (Tableau 9, ligne 1 et 7), démontrant la synergie entre le LiCl et la température. Pour finir, l'addition de TBACl a de nouveau été envisagée, cette fois-ci à –30 °C et ici aussi un effet synergique est clairement mis en évidence permettant d'isoler l'imidazolidine correspondante **157** avec un excellent dr supérieur à 20 :1 (Tableau 9, ligne 6).



146 **144** **157**

Ligne	Additif	T °C	dr	Rendement
1	/	rt	2:1	81%
2	TBACl	rt	2:1	82%
3	LiCl	rt	5:1	81%
4	LiCl	0	8:1	83%
5	LiCl	–30	>20:1	85%
6	TBACl	–30	>20:1	83%
7	/	–30	2:1	84%

Tableau 9

Avec ces nouvelles conditions réactionnelles en main, cette réaction de cycloaddition (3+2) a pu être réalisée sur les vinyl-aziridines **144** et **145**. Ainsi les imidazolidines correspondantes ont pu être isolées avec des bons rendements et avec un excellent dr. (Schéma 158) A noter que pour les substrats précédemment décrits **117** et **142** (Schéma 157), la transformation a été réalisée en utilisant ce nouveau protocole sans impact notable ni sur le rendement et ni sur diastéréosélectivité.

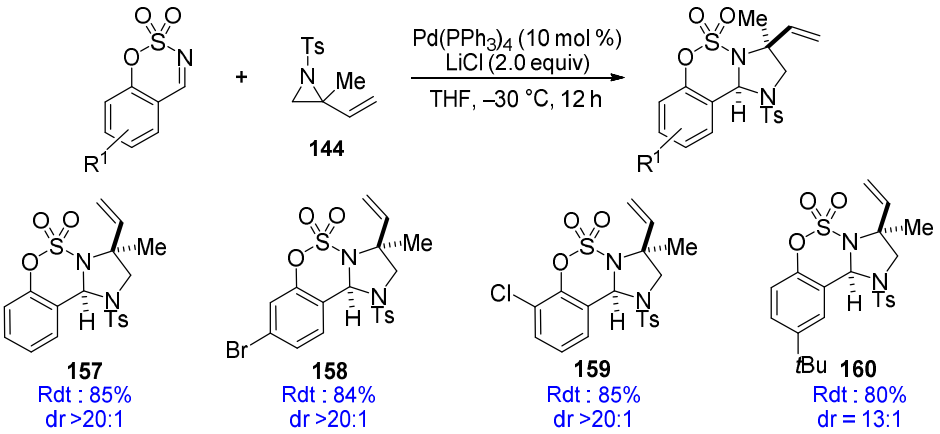
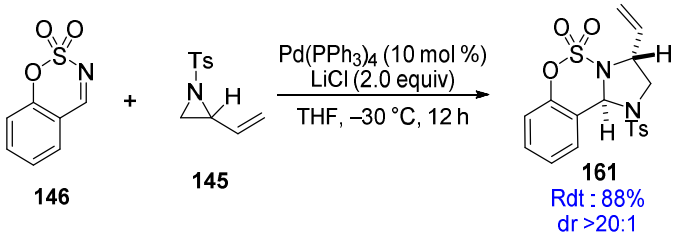


Schéma 158

A partir de la vinyl-aziridine **145** non tétrasubstitué (R = H), l'imidazolidine **161** a pu être isolée avec un excellent rendement et excès diastéréomérique. De par son faible encombrement stérique, le groupement H porté par le centre stéréogène exerce un impact important sur la diastéréosélectivité de la transformation. En effet dans ce cas, une relation *cis* est observée entre la fonction allyle et le H benzylique (vérifiée par une analyse par diffraction des Rayons X, réalisée par le Dr. Arie van der Lee) appuyant un peu plus l'hypothèse selon laquelle, l'addition de l'anion sulfonamide intermédiaire s'effectue sur le côté le moins encombré du complexe π-allylpalladium. (Figure 22)



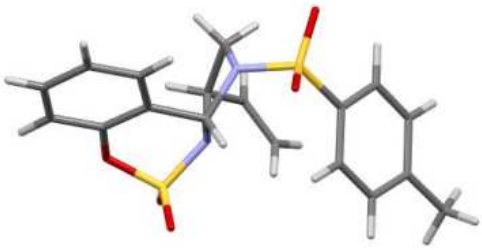


Figure 22

3. Extension de la transformation à d'autres substrats

Afin d'analyser l'impact d'une substitution sur la double liaison sur l'issue de la transformation, les composés **162** et **163** ont été synthétisés à partir du précurseur commun **118**. La molécule **162** a été obtenue à l'aide d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE). Celle-ci a été isolée sous forme du seul isomère *E*. En ce qui concerne la molécule

163, celle-ci a été synthétisée à l'aide d'une réaction de Wittig conduisant au seul isomère *Z*. (Schéma 159)

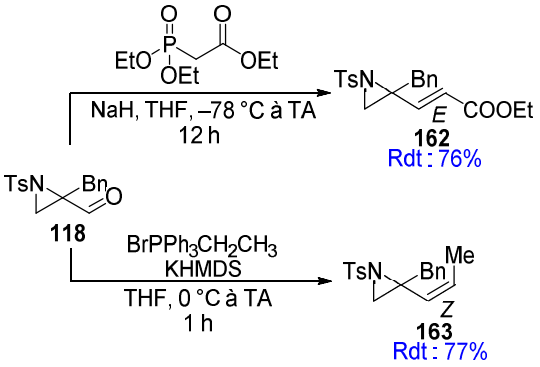


Schéma 159

La réaction de cycloaddition (3+2) a été étudiée sur ces deux substrats dans les conditions précédemment optimisées. Cependant dans ce cas, il a été nécessaire de réaliser la réaction à température ambiante pour assurer une conversion >99%. Les imidazolidines ont été obtenues avec des bons rendements et dr. L'isomérisation de la double liaison observée sur **165** à partir de la vinyl-aziridine **163** confirme de nouveau l'isomérisation π-σ-π de l'intermédiaire π-allylpalladium. (Schéma 160)

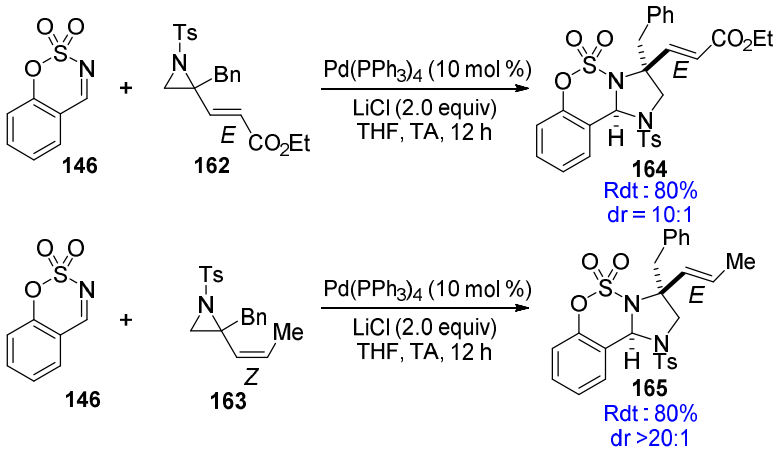


Schéma 160

Avec pour objectif de synthétiser une imidazolidine contenant deux centres tétrasubstitués au cours d'une seule et même transformation, la réaction entre la cétimine **166** et la vinyl-aziridine **117** a été envisagée. En utilisant les conditions classiques (*i.e.*, en absence d'additif), une conversion totale de la vinyl-aziridine a été observée. Cependant un mélange complexe de produits non identifiés a été obtenu. Devant la complexité du brut réactionnel, les essais sur les cétimines ont été abandonnés. (Schéma 161)

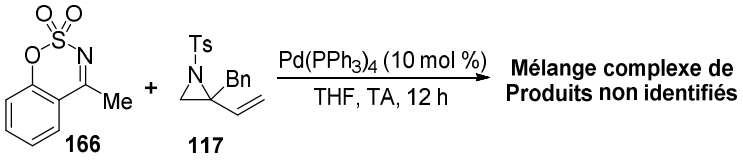


Schéma 161

4. Proposition d'un cycle catalytique

La première étape du mécanisme consiste en la formation de l'espèce zwitterionique **167** par génération du π-allylpalladium sur la vinyl-aziridine. L'anion sulfonamide nucléophile peut réagir ensuite avec la *N*-sulfonyl imine pour conduire à la formation de l'intermédiaire **168**. A ce stade, une intrerconversion π-σ-π du complexe π-allylpalladium peut avoir lieu aboutissant à un équilibre entre **168** et **169**. La diastéréosélectivité de la transformation est tributaire de la vitesse de cette interconversion π-σ-π, afin que la cyclisation intramoléculaire puisse conduire à un diastéréomère majoritaire. En présence de LiCl, l'interconversion pourrait être facilitée par rupture de la paire d'ion sulfonamide anion / cation π-allylpalladium.

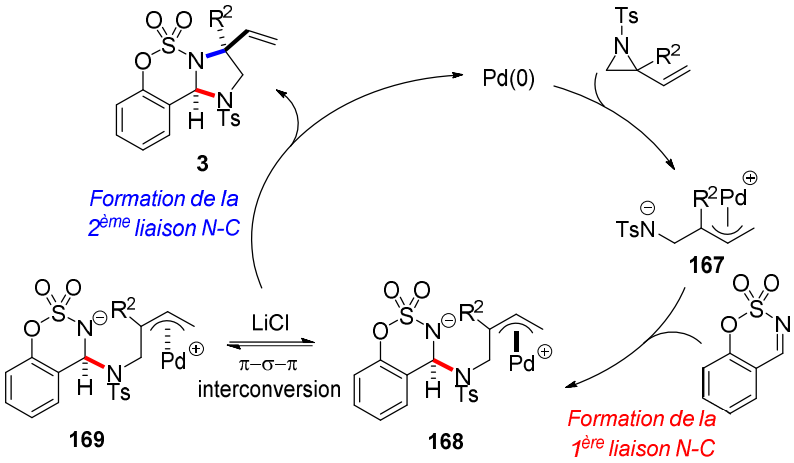


Schéma 162

5. Post-transformation de l'imidazolidine 124

Afin de valoriser ces substrats et d'utiliser ces imidazolidines comme de potentielles plateformes synthétiques, différentes dérivatisations de l'imidazolidine **124** ont été envisagées. Dans un premier temps, l'ozonolyse réductrice de la double liaison terminale a été réalisée permettant d'isoler l'aldéhyde **170** avec un rendement assez faible de 34% ; la réaction aboutissant pour des raisons inconnues à un mélange de nombreux produits non identifiés. Cet aldéhyde a été isolé, grâce à une recristallisation à l'aide d'un système AcOEt/Pentane.

En présence d'une base forte telle que la KHMDS à hauteur de 1,2 eq., une élimination de la fonction tosyle a été observée par déprotonation du H-benzylique conduisant à la formation

de l'amidine **171** avec un rendement de 90%. Ainsi cette tosyl-amine peut être déprotégée en conditions relativement « douces » (en comparaison avec celles utilisées classiquement, e.g. : Li + Naphtalène). Dans l'idée de réaliser une addition nucléophile potentiellement stéréosélective en position benzylique, l'amidine **171** a été traitée avec un réactif de Grignard tel que le MeMgBr. De façon intéressante, une ouverture du cycle a été observée aboutissant à la formation de **172**, sous forme d'un seul isomère, issu d'une réaction de type S_N2'. L'hydrogénation catalysée au Pd/C de **171** a conduit à la formation de deux produits en rapport 1:1. Sur ces deux produits une réduction de la double liaison terminale a été observée. Cette réduction est suivie d'une ouverture du cycle par cassure de la liaison C(IV)-N dans le cas de **173** et d'une rupture de la liaison C-O puis d'une élimination de SO_3 pour **174**. Bien que non sélective, cette hydrogénation reste intéressante puisqu'elle permet notamment une déprotection de la fonction *N*-sulfonyl imine cyclique dans des conditions alternatives à celles décrites dans la littérature[126] (*e.g.* réduction par de $LiAlH_4$).

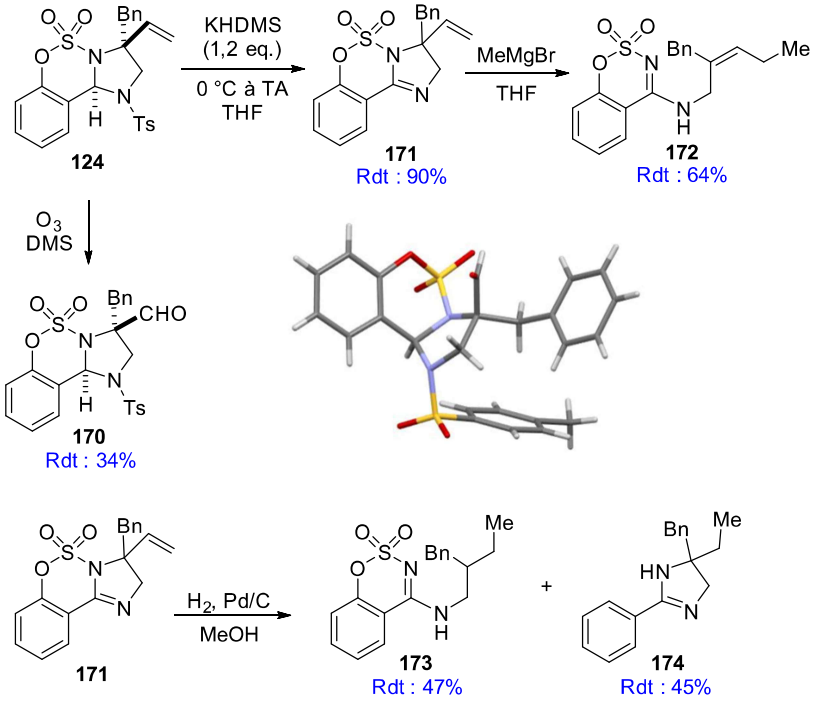


Schéma 163

D'autres post-transformations à partir de **124** ont été envisagées, malheureusement celles-ci ont conduit à des mélanges de produits non identifiés ou à une absence de réactivité. Le couplage croisé de Kumada a été décrit sur des aryl-sulfamates,[127] avec pour objectif d'une part de déprotéger la sulfonyle-amide et d'autre part de fonctionnaliser la partie aromatique, ce couplage croisé a été essayé sur l'imidazolidine **124**. Malgré une conversion totale du réactif de départ, un mélange de produits de dégradation a été observé.

[126] (a) Yu, H.; Zhang, L.; Yang, Z.; Li, Z.; Zhao, Y.; Xiao, Y.; Guo, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8427 (b) Zhang, H.-X.; Nie, J.; Cai, H.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2542

[127] Luo, Y.; Carnell, A.J.; Lam, H.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6762

Dans le but de déprotéger sélectivement la fonction sulfonamide cyclique, l'imidazolidine **124** a été mise en présence de $LiAlH_4$.[126] En fin de réaction, le produit désiré n'a pas pu être observé, et seul un mélange des isomères *E*/*Z* de **175** provenant de l'ouverture du cycle imidazolidine a pu être isolé. L'échec de ces deux dérivatisations peut en partie être expliqué par l'instabilité probable des dérivés aminals **176** et **177**. Suite au résultat obtenu avec le MeMgBr (Schéma 163), l'addition nucléophile avec un réactif de Grignard un peu plus encombré a été testée. Dans ce cas une absence totale de réactivité a été mise en évidence. Pour finir, afin de fonctionnaliser sélectivement la double liaison terminale, une réaction d'époxydation par le *m*CPBA a été envisagée. De façon surprenante, le brut réactionnel s'est avéré être très complexe et l'époxyde attendu n'a pas pu être observé. (Schéma 164)

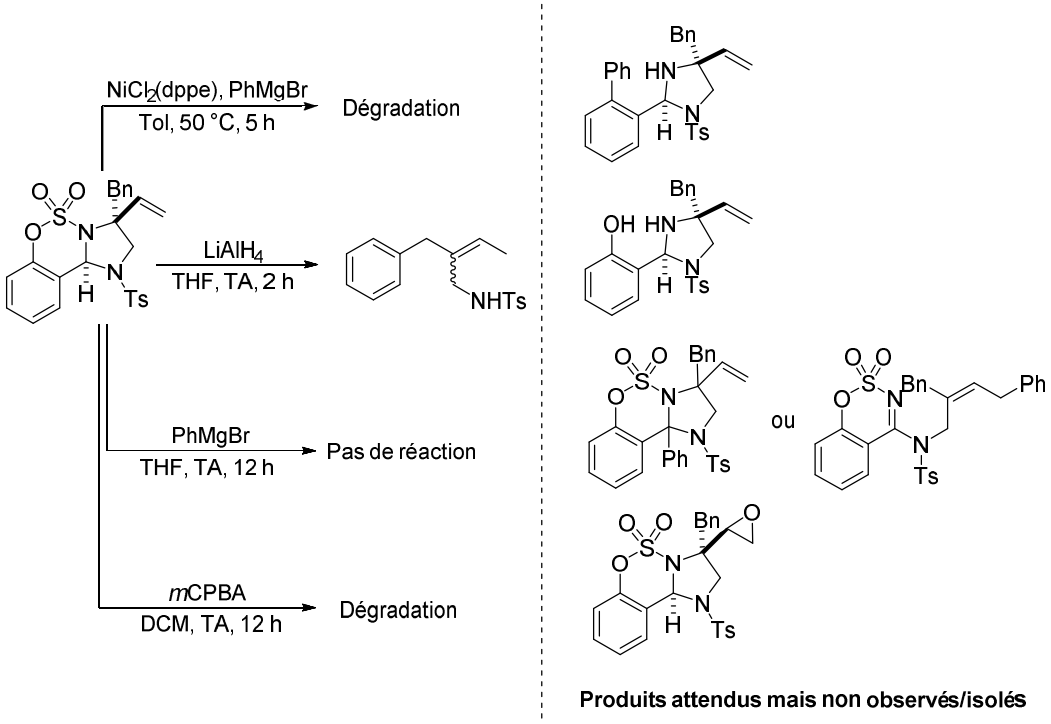


Schéma 164

6. Développement d'une version asymétrique

a. Transfert de chiralité à partir d'une vinyl-aziridine énantioenrichie

L'aldéhyde **118** a été synthétisé avec un ee de 80% grâce à la méthodologie de synthèse précédemment développée.[79] Sur cet aldéhyde, une réaction de Wittig a été réalisée pour conduire à la vinyl-aziridine **117** toujours avec un ee de 80% (après vérification par HPLC chirale). (Schéma 165)

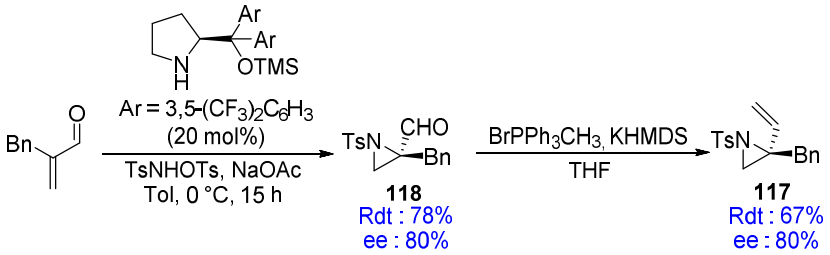


Schéma 165

La réaction de cycloaddition (3+2) palladocatalysée développée au préalable a été réalisée sur cette vinyl-aziridine énantioenrichie. L'imidazolidine **124** correspondante a été isolée avec un bon rendement et un excès diastéréomérique similaire à celui obtenu précédemment (Cf V.1.). Une diminution importante de l'ee a été observée (19%), diminution qui peut être facilement expliquée par l'isomérisation « racémisante » π-σ-π du complexe π-allylpalladium intermédiaire. (Schéma 166)

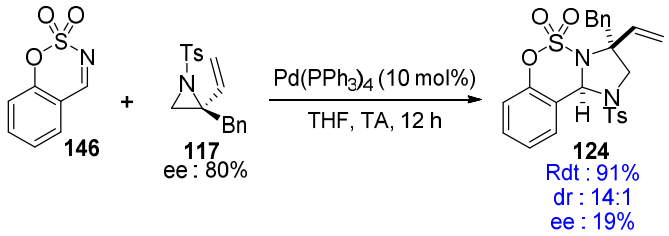


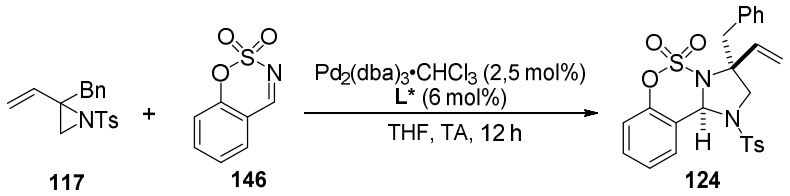
Schéma 166

b. Utilisation de catalyseurs chiraux

Suite à ces résultats, une catalyse asymétrique a été envisagée. Afin d'assurer une transformation énantiosélective, deux stratégies peuvent être considérées : (a) Stratégie mono-catalytique : utilisation de ligand chiraux sur le complexe de palladium pour favoriser un DYKAT grâce à l'interconversion π-σ-π du complexe π-allylpalladium[100,106,107] (b) Stratégie bi-catalytique : activation de l'électrophile par une entité chirale (acide de Lewis, acide de Brønsted, organocatalyseur)[109] ou création d'une paire d'ion coopérative.[105,110]

i. Mono-catalyse

Dans la littérature, différents types de ligands tels que des phosphoramidites et des biphosphines ont été utilisés pour réaliser cette cycloaddition (3+2) de façon énantioselective. Il semblerait que les ligands choisis dépendent directement des substrats utilisés (Cf IV.1.). Ainsi une série de différentes familles de phosphine a été testée. Le complexe de palladium $Pd_2(dba_3).CHCl_3$, largement utilisé pour ce type de transformation (Cf IV.1.), a été choisi. En l'absence de ligand, ce complexe ne permet pas la formation de l'imidazolidine donc aucune compétition avec un chemin racémique ne devrait exister. La conversion, le rendement, le dr et l'ee ont été mesurés pour chacun de ces ligands et l'ensemble des résultats sont reportés dans le Tableau 10 (les structures des ligands testés se trouvent dans la Figure 23).



Ligne	Classe de ligand	Ligands L	Conv.%	Rdt %	dr	Ee %
1	Phosphoramidites	**L10**	–	ND	ND	ND
2		**L12**	100	80	3:1	70
3		**L13**	–	ND	ND	ND
4		**L14**	–	ND	ND	ND
5		**L15**	–	ND	ND	ND
6		**L16**	–	ND	ND	ND
7		**L17**	100	82	6:1	55
8		**L18**	50	37	8:1	33
9		**L19**	33	20	6:1	9
10		**L20**	–	ND	ND	ND
11	Biphosphines	BINAP (**L21**)	<10	<10	>20:1	40
12		2-Furyl-MeOBIPHEP (**L22**)	100	80	>20:1	0
13		JOSIPHOS (**L23**)	<5	ND	ND	ND
14		DTBM-SEGPHOS (**L24**)	5	ND	ND	ND
15		TANIAPHOS (**L25**)	64	52	3:1	21
16		Trost ligand (**L26**)	100	80	>20:1	16

Tableau 10

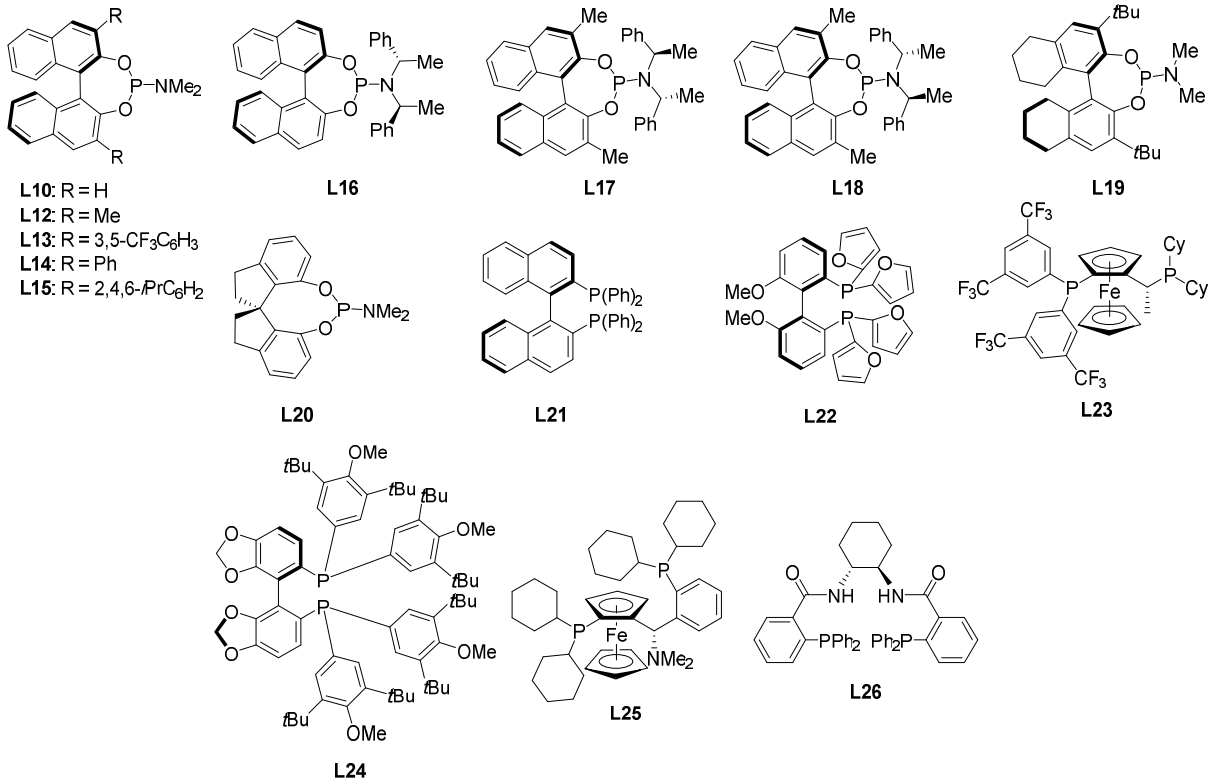


Figure 23

- Phosphoramidites :

En ce qui concerne les différents essais avec les ligands de type phosphoramidites (lignes 1-10, Tableau 10), l'issue de la réaction semble être très sensible à la structure du ligand et une légère modification de celle-ci peut soit conduire à une conversion totale soit à une absence de réactivité (*e.g.* lignes 1 et 2, Tableau 10). La présence d'un substituant en position 3,3' sur la partie binaphtyle semble être indispensable pour garantir une bonne réactivité (aucune conversion observée par l'utilisation de **L10**, **L16** et **L20**). Avec cette idée en tête, une série de phosphoramidites substituée en 3,3' a été testée. La réactivité semble, ici aussi, être directement liée à la nature du substituant puisque aucune conversion n'a été observée avec des groupements aromatiques (**L13**, **L14** et **L15**). Le ligand **L20** a permis d'obtenir le meilleur résultat avec une conversion de 100%, un rendement isolé de 80%, un dr de 3:1 et un ee de 70% sur le diastéréomère majoritaire (l'ee mesuré sur le diastéréomère minoritaire est très faible, < 20%). Des dérivés de ce ligand notamment par modification de la partie amine portée par le phosphore ont été essayés (**L17** et **L18**). Bien que la diastéréosélectivité de la réaction ait été améliorée, une chute de l'ee a été observée (lignes 7 et 8, Tableau 10). Avec pour objectif d'augmenter l'encombrement stérique en position 3,3' pour potentiellement améliorer la stéréoselectivité de la transformation, le ligand **L19** a été conçu et synthétisé en une étape à partir du réactif **178** commercial (Schéma 167). Cependant, ce nouveau ligand n'a conduit qu'à une conversion de 33% et un très faible ee de 9% sur l'imidazolidine (ligne 9, Tableau 10).

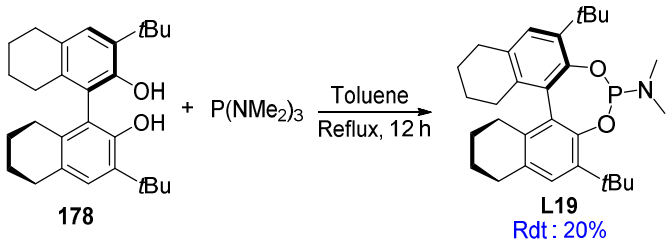


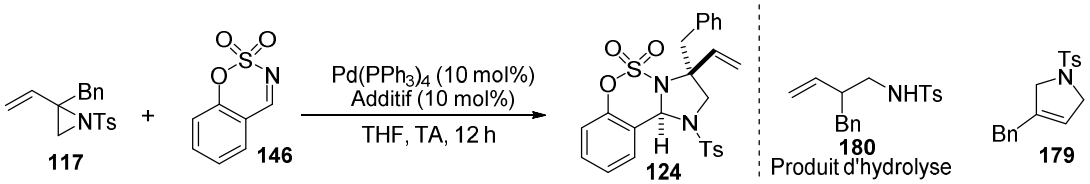
Schéma 167

- Biphosphines :

L'utilisation de différentes biphosphines s'est avérée globalement décevante. Une très faible énantiosélectivité a été observée dans la majorité des cas (ee de 40% pour **L21** avec une conversion <10%, ligne 11, Tableau 10). Ici aussi la réaction semble être très sensible à la structure du ligand (*e.g.* différence de réactivité observée entre Josiphos et Taniaphos, lignes 13 et 15, Tableau 10). Le ligand de Trost classique **L26**, largement utilisé pour le DYKAT a permis d'obtenir l'imidazolidine avec un excellent dr (> 20:1) et un bon rendement mais avec un faible ee de 16%.

ii. Catalyse duale

Une double catalyse combinant une source de palladium achiral tel que le $Pd(PPh_3)_4$ et un additif chiral a été envisagée (Figure 24). L'intérêt ici serait de contrôler la première addition nucléophile de l'anion sulfonamide sur l'imine afin de fixer le premier centre stéréogène. La cyclisation finale étant stéréosélective (grâce à l'isomérisation π-σ-π du complexe π-allylpalladium, Cf V.3.), l'imidazolidine pourrait être obtenue avec un bon ee et dr. Deux stratégies ont été considérées : (a) activation de l'électrophile par un acide de Lewis ou de Brønsted chiral (lignes 1,4 et 5, Tableau 11), (b) formation d'une paire d'ion coopérative entre l'anion sulfonamide intermédiaire et un ammonium quaternaire chiral (lignes 2 et 3, Tableau 11). Pour la stratégie utilisant un acide de Lewis chiral, le complexe $Cu(OTf)_2$/Bisoxazoline (**A1**) a été choisi en combinaison avec le $Pd(PPh_3)_4$ (ligne 1, Tableau 11). Malgré une conversion totale de la vinyl-aziridine **117** de départ, la formation de l'imidazolidine n'a pas été observée. En effet, à l'issue de la réaction, un nouveau produit **179** a été obtenu avec un rendement de 70% correspondant au cycle à 5 dont la génération proviendrait d'un réarrangement de la vinyl-aziridine **117**. En ce qui concerne les essais impliquant une paire d'ion coopérative (lignes 2 et 3, Tableau 11) ou un acide phosphorique chiral (lignes 4 et 5, Tableau 11) combiné avec le $Pd(PPh_3)_4$, l'imidazolidine a pu être isolée avec un bon rendement (bien que le produit d'hydrolyse **180** ait été observé avec **A4** et **A5**) et un bon dr mais l'ee s'est avéré être nul.



Ligne	Stratégie	Additif	Conv.%	Rdt %	*dr*	*Ee* %
1	Acide de Lewis	$Cu(OTf)_2$ + **A1**	100	70 (**179**)	ND	ND
2	Paire d'ion coopérative	**A2**	100	86	13:1	0
3		**A3**	100	86	13:1	0
4	Acide de Brønsted	**A4**	100	60	12:1	0
5		**A5**	100	60	12:1	0

Tableau 11

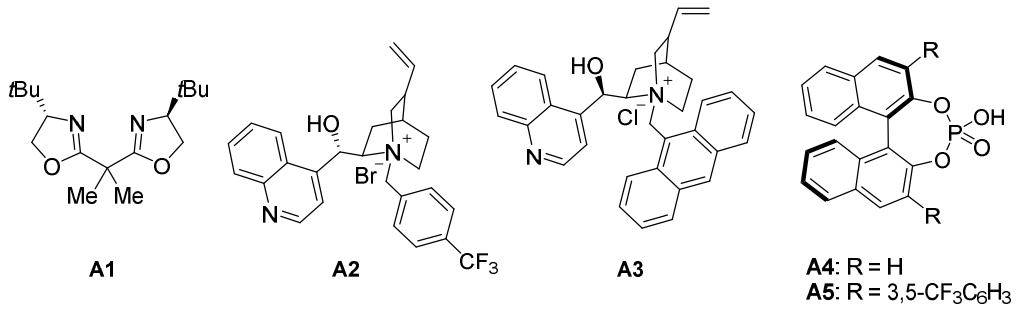


Figure 24

En s'inspirant des travaux du groupe de Ooi (Schéma 137),[105,110] un ligand **L27** original contenant une phosphine et une partie ammonium quaternaire a été synthétisé en une étape à partir de la cinchonidine commerciale et du dérivé halogéné **181** (Schéma 168).[128] Par analogie avec le mécanisme réactionnel décrit par l'équipe de Ooi, la paire d'ion entre l'anion amide intermédiaire et la partie ammonium chiral du ligand pourrait être favorisée. De ce fait, la stéréochimie serait contrôlée à la fois par la discrimination de la face d'approche de l'imine et par la chiralité portée par le complexe π-allylpalladium.

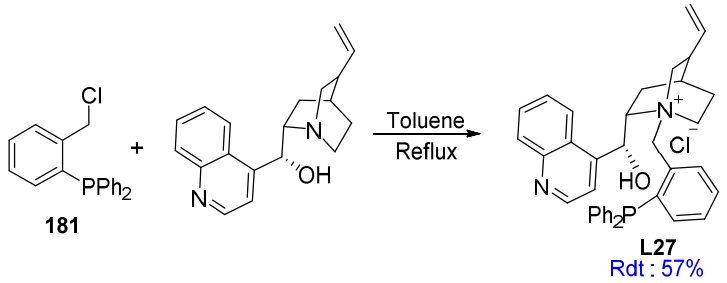


Schéma 168

Avec ce nouveau ligand en main, la cycloaddition (3+2) a été envisagée en utilisant le complexe de palladium $Pd_2(dba_3).CHCl_3$. Bien que l'imidazolidine ait été obtenue avec un bon rendement et un excellent dr (> 20:1), le produit a été isolé sous forme d'un mélange racémique. (Schéma 169)

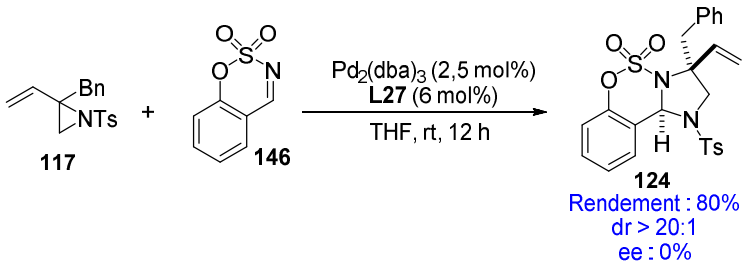


Schéma 169

Afin de limiter l'influence potentielle de la fonction hydroxyle libre sur la stéréospécificité de la transformation, une dérivatisation de celle-ci en éther méthylique a été réalisée. De façon surprenante, l'ammonium quaternaire à partir de ce dérivé n'a jamais pu être isolé et donc ce ligand n'a pas pu être essayé. (Schéma 170)

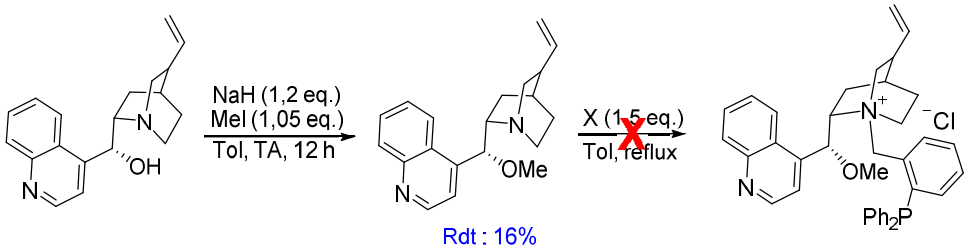


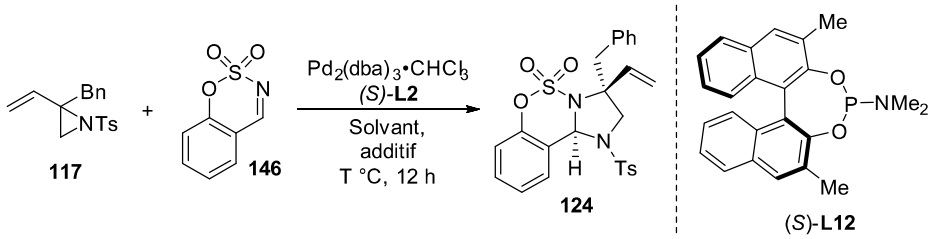
Schéma 170

[128] Wang, A.-E.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron* **2005**, 61, 259

Suite à ces différents essais, il semblerait que le catalyseur le plus performant pour réaliser cette cycloaddition (3+2) avec une bonne énantiosélectivité soit le couple $Pd_2(dba_3).CHCl_3$/**L12** (ligne 2, Tableau 10). Dans le but d'optimiser l'excès énantiomérique de 70% et la diastéréosélectivité de 3:1, différentes modifications des conditions opératoires ont été envisagées.

c. Optimisation de l'ee et du dr avec le ligand L12

Dans un premier temps, le solvant a été modifié. Bien que l'impact soit négligeable sur la diastéréosélectivité, une petite amélioration a été observée sur l'ee lors de l'utilisation du toluène (ee de 75%, lignes 1,2 et 3, Tableau 12). L'abaissement de la température à –30 °C a permis d'augmenter l'ee à 82% tout en restant sans effet sur le dr (ligne 4, Tableau 12). Aucune amélioration de cet ee et du dr n'a été observée à –78 °C (ligne 5, Tableau 12). La combinaison du toluène avec une température de –30 °C a donc été déterminée comme optimale pour obtenir les meilleurs ee avec ce ligand. Par ailleurs, dans ces conditions, une combinaison du catalyseur chiral avec les additifs précédemment utilisés, capables de favoriser l'interconversion π-σ-π du complexe π-allylpalladium, a été mise en œuvre. Dans le cas du LiCl (200 mol%), la réactivité a complétement été inhibée (ligne 6, Tableau 12). A contrario, par l'utilisation du TBACl (200 mol%) la réactivité a été conservée, le dr a été significativement augmenté (> 20:1) mais malheureusement, le produit a été isolé sous forme d'un mélange racémique (ligne 7, Tableau 12). L'addition de TBACl, même en faible quantité, dans le milieu réactionnel s'est avérée être délétère sur l'énantiosélectivité de la transformation (ligne 8, Tableau 12). Suite à ces résultats décevants, l'ajout de nouveaux additifs a été envisagée. L'utilisation d'acide acétique a permis au groupe de Trost d'augmenter l'ee de la cycloaddition (3+2) entre une vinyl-aziridine et un dérivé isocyanate de 42% à 82%.[100] Avec le complexe $Pd_2(dba_3).CHCl_3$/**L12** dans le toluène à –30 °C, en présence de cet acide à hauteur de 10 mol%, l'imidazolidine a été isolée avec un excellent ee de 90% tout en conservant un bon rendement et un dr de 3:1 (ligne 9, Tableau 12). En jouant sur la valeur du pKa de l'acide carboxylique (acide acétique : pKa = 4,8) *via* l'utilisation de l'acide benzoïque (pKa = 4,2) ou de l'acide pivalique (pKa = 5,2), une chute de l'ee a été mise en évidence : ee de 67% et 82% respectivement (lignes 10 et 11, Tableau 12). Un nouveau test dans le THF a été réalisé dans ces conditions optimisées (–30 °C, 10 mol% d'acide acétique), comme précédemment : un ee plus faible (80%) que dans le toluène a été obtenu (ligne 12, Tableau 12). Pour conclure cette étude, une combinaison de l'acide acétique (favorisant un bon ee) avec le TBACl (assurant un bon dr) a été envisagée. Malheureusement, bien qu'obtenue avec un excellent dr, l'imidazolidine a été isolée sous forme d'un mélange racémique (ligne 13, Tableau 12).



Ligne	Solvant	T °C	Additif	Rdt %	dr	ee %
1	THF	rt	–	85	3:1	70
2	DMF	rt	–	84	3:1	40
3	toluène	rt	–	86	3:1	75
4	toluène	–30	–	86	3:1	82
5	toluène	–78	–	88	3:1	79
6	toluène	–30	LiCl (200 mol%)	0	–	–
7	toluène	–30	TBACl (200 mol%)	83	>20:1	0
8	toluène	–30	TBACl (20 mol%)	88	3:1	56
9	toluène	–30	AcOH (10 mol%)	85	3:1	90
10	toluène	–30	$PhCO_2H$ (10 mol%)	80	2:1	67
11	toluène	–30	Acide pivalique (10 mol%)	87	2:1	83
12	THF	–30	AcOH (10 mol%)	86	2:1	80
13	toluène	–30	TBACl (200 mol%) AcOH (10 mol%)	84	20:1	0

Tableau 12

L'imidazolidine **124** obtenue avec un ee de 90% et un dr de 3:1 (ligne 9, Tableau 12) a pu être recristallisée en utilisant un système de CH_2Cl_2/Pentane pour aboutir à un produit diastéréomériquement pur et un ee > 99%. Une analyse RX (réalisée par le dr. Arie van der Lee, UM-IEM) a permis d'établir la configuration absolue des deux centres stéréogènes de la molécule : le centre tétrasubstitué est de configufation (*S*) et le centre stéréogène sur le carbone de l'aminal est de stéréochimie (*R*) (Figure 25)

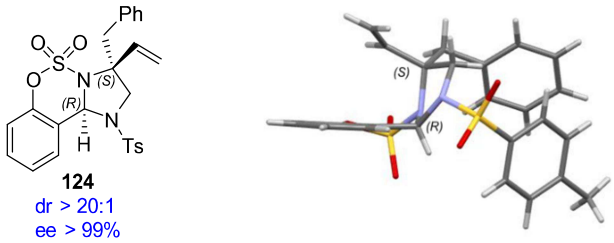


Figure 25

d. Etendue de la synthèse énantiosélective d'imidazolidines dans ces conditions « optimisées »

Suite au développement de ces nouvelles conditions sur la vinyl-aziridine **117**, la cycloaddition (3+2) en version asymétrique a été étendue à d'autres substrats. Cependant, les résultats se sont montrés assez décevants. En effet avec les vinyl-aziridines contenant un groupement de petite taille sur le centre tétrasubstitué tel qu'un Me ou un H, une faible

diastéréo- et énantiosélectivité ont été observées (**157** et **161**, Schéma 171). A l'inverse, le passage vers un groupement plus encombré sur le centre tétrasubstitué tel qu'un *i*Pr a conduit à un bon dr de 9:1 et un très bon ee de 82% (**153**, Schéma 171). De plus, la nature de l'électrophile possède un impact non négligeable sur l'énantiosélectivité puisque les imidazolidines **150** et **151** ont été isolés avec un ee modéré en comparaison avec **124**. Il semblerait donc que, dans ces conditions, les diastéréo- et énantiosélectivités soient étroitement liées aux substrats utilisés. (Schéma 171)

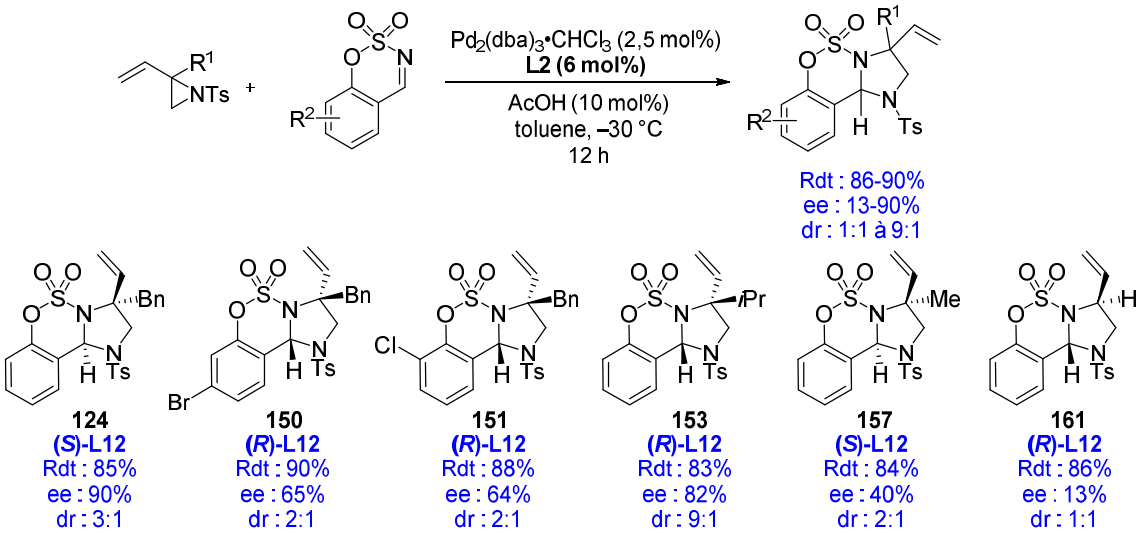


Schéma 171

VI. Cycloadditions (3+2) palladocatalysées entre imines cycliques et vinyl-cyclopropanes

1. Développement des conditions réactionnelles

Fort de ces résultats, le même type de transformation a été envisagé sur des vinyl-cyclopropanes tétrasubstitués. En utilisant la même stratégie de synthèse que pour les vinyl-aziridines (Cf V.1.),[79b] différents vinyl-cyclopropanes ont pu être préparés. (Schéma 172)

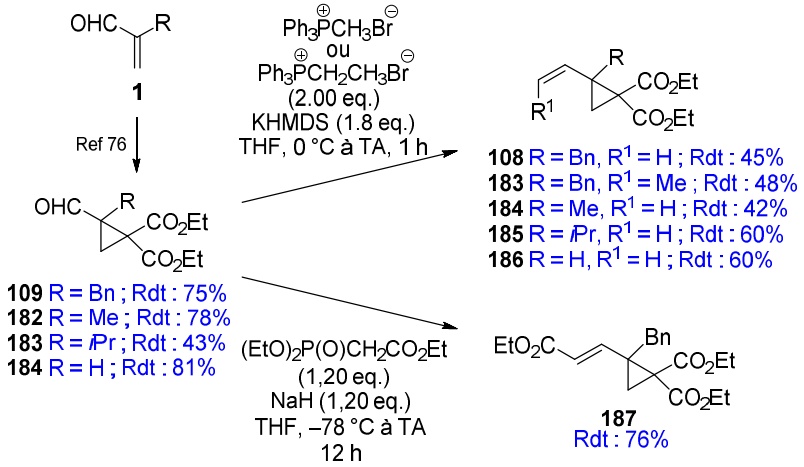
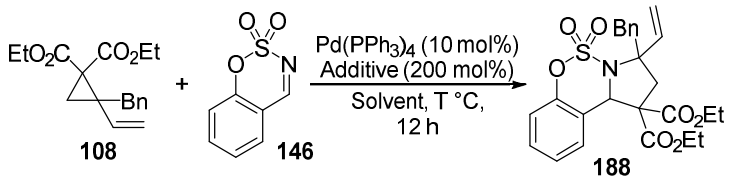


Schéma 172

A l'instar des vinyl-aziridines, le vinyl-cyclopropane **108** a été utilisé comme substrat modèle pour réaliser cette réaction de cycloaddition (3+2) avec l'imine cyclique **146** en présence de $Pd(PPh_3)_4$. En utilisant les conditions classiques, i.e., en l'absence d'additif et dans le THF, la pyrrolidine **188** a été isolée avec un excellent rendement de 90% mais sous forme d'un mélange de diastéréomères 1:1. Il semblerait donc que contrairement avec ce qui a été observé pour les vinyl-aziridines (dr de 14:1, Cf V.1.), la transformation soit, ici, non stéréosélective (ligne 1, Tableau 13). Un travail d'optimisation a été entrepris afin de favoriser la formation d'un diastéréomère majoritaire. Le solvant a été modifié, cependant aucune amélioration sur le dr n'a pu être mise en évidence (lignes 2 et 3, Tableau 13). L'abaissement de la température à –30 °C n'a également eu aucun effet sur la diastéréosélectivité (lignes 4 et 5, Tableau 13). L'ajout de LiCl à hauteur de 200 mol%, qui s'était révélé efficace pour augmenter le dr dans le cas des vinyl-aziridines, n'a eu aucune influence et ce quelle que soit la température du milieu réactionnel (lignes 6, 7 et 9 Tableau 13). La diastéréosélectivité a pu être légèrement augmentée par l'utilisation de TBACl, bien qu'à température ambiante aucun impact n'ait été observé (ligne 8, Tableau 13). A –30°C et dans le toluène, la pyrrolidine **188** a pu être isolée avec un rendement de 88 % et un dr modéré de 3:1 (ligne 10, Tableau 13).[129]



Ligne	Solvant	T °C	Additifs	Rdt %	*dr*
1	THF	rt	–	90	1:1
2	DMF	rt	–	87	1:1
3	toluène	rt	–	85	1:1
4	THF	–30	–	85	1:1
5	toluène	–30	–	84	1:1
6	THF	rt	LiCl	82	1:1
7	toluène	rt	LiCl	83	1:1
8	toluène	rt	TBACl	83	1:1
9	toluène	–30	LiCl	85	1:1
10	toluène	–30	TBACl	88	1:3

Tableau 13

Les deux diastéréomères ont pu être séparés sur colonne de silice. Ainsi la configuration relative des deux centres stéréogènes a pu être déterminée par une étude NOESY (analyse réalisée par Aurélien Lebrun à l'Université de Montpellier). (Figure 26)

[129] D'autres sources de Pd(0) ont été essayées avec différentes phosphines sans amélioration notable de la diastéréosélectivité

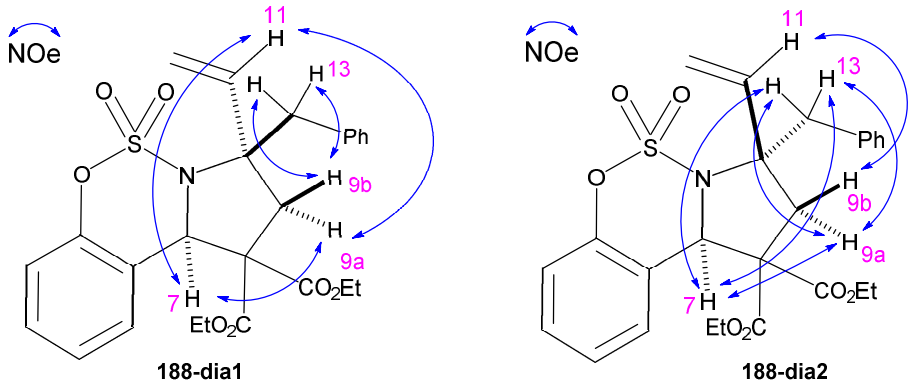


Figure 26

Par utilisation des conditions optimisées, le diastéréomère majoritaire formé **188-dia2** (dr de 1:3) possède la même relation *cis* entre le H-benzylique et le groupement benzyle que celle observée avec les imidazolidines (Cf V.1.). Ainsi l'addition de l'anion sulfonamide intermédiaire semble également s'effectuer majoritairement sur le côté le moins encombré du complexe π-allylpalladium dans les conditions favorisant l'isomérisation π-σ-π.

2. Etendue de la réaction

Cette cycloaddition (3+2) catalysée au $Pd(PPh_3)_4$ a été exemplifiée sur différents vinyl-cyclopropanes et imines cycliques en utilisant deux types de conditions (conditions A : THF, température ambiante ; conditions B : TBACl (200 mol%), toluène, –30 °C). Les résultats sont résumés dans le Schéma 173. Dans la grande majorité des cas, les pyrrolidines ont été obtenues avec des bons rendements mais sans aucun excès diastéréomèrique, que ce soit par l'utilisation des conditions A ou B. La transformation est très sensible à la présence de groupements encombrants sur le centre tétrasubstitué : En présence d'un *i*Pr, est observé une quasi absence de réactivité (Rendement de 14%, **193**). Curieusement, à partir de l'imine **149** portant une fonction *t*Bu en position 5, la pyrrolidine correspondante **196** n'a pas pu être isolée dans les conditions B alors qu'avec les conditions A, **196** a été obtenu avec un excellent rendement de 95%. Pour les substrats substitués sur la double liaison terminale par un Me ou un COOEt, la réactivité s'est avérée grandement diminuée. En effet, seule la pyrrolidine **195** a pu être isolée dans les conditions A avec un rendement modéré de 37% et un faible rapport diastéréomèrique de 1:3. (Schéma 173)

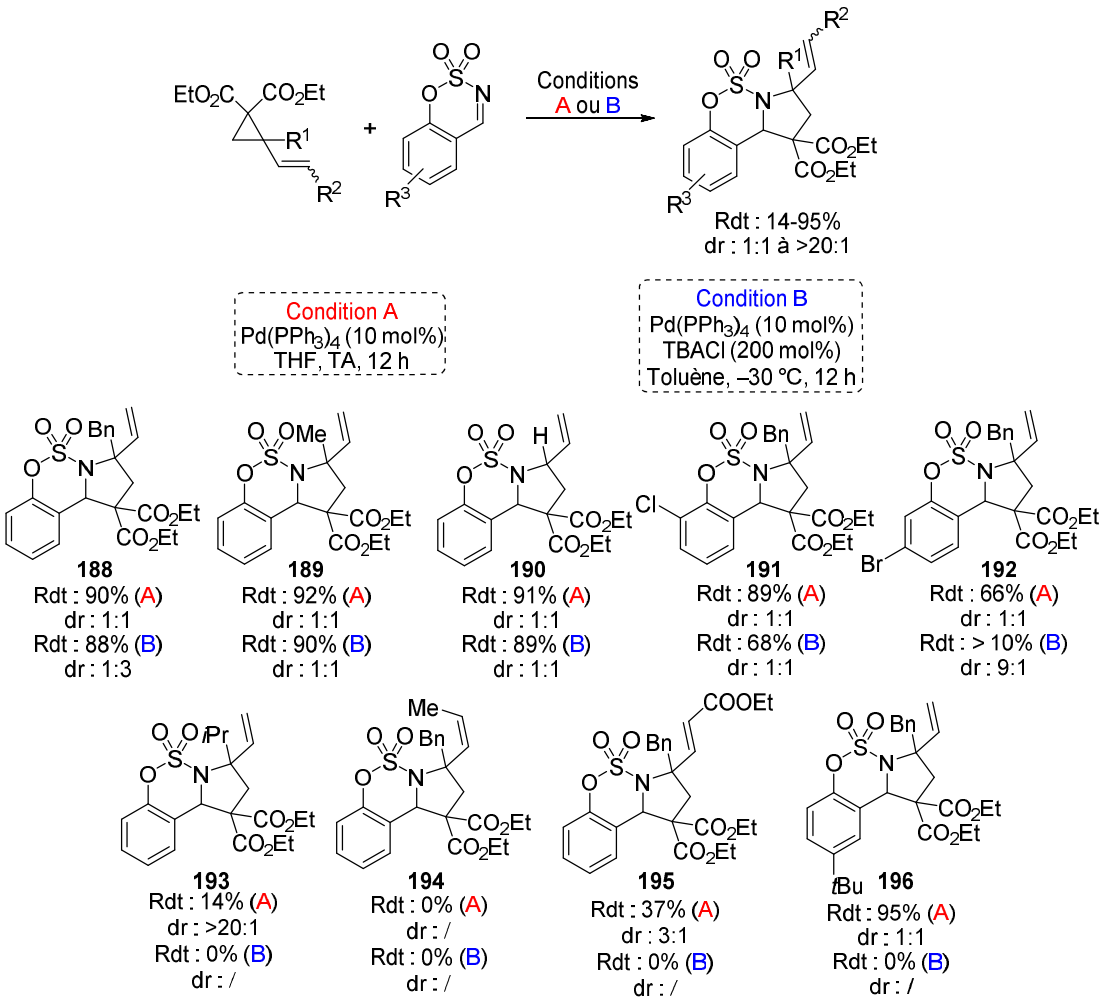


Schéma 173

3. Transfert de chiralité

Cette faible diastéréosélectivité observée pourrait provenir d'une quasi-inexistence de l'isomérisation π-σ-π du complexe π-allylpalladium. Ainsi à partir d'un vinyl-cyclopropane énantioenrichi, un transfert de chiralité devrait être observé. Partant de ce postulat, le vinyl-cyclopropane **108** énantioenrichi (ee de 86%, après vérification par HPLC chirale) a été synthétisé en deux étapes. (Schéma 174)

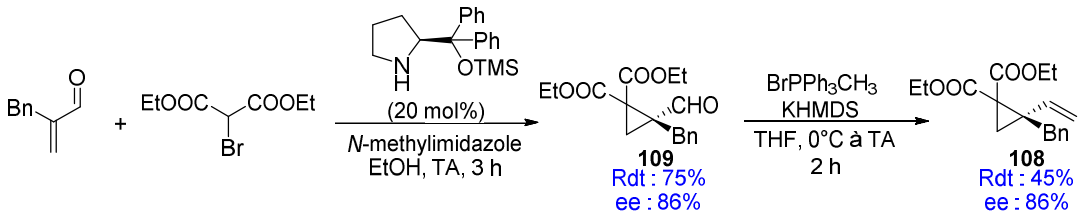
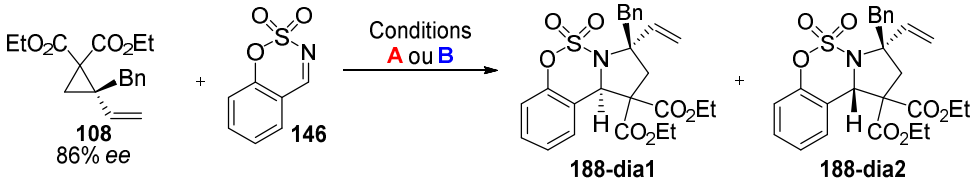


Schéma 174

La réaction de cycloaddition (3+2) a été réalisée avec ce vinyl-cyclopropane **108** énantioenrichi dans les conditions A. Après séparation des deux diastéréomères **188-dia1** et

188-dia2, une légère érosion de l'ee a été mise en évidence (ligne 1, Tableau 14). Ce résultat est en contraste direct avec celui observé pour les vinyl-aziridines (pour rappel, le bon dr de 14:1 a été accompagné d'une chute importante de l'ee, Cf V.6.a.). Dans les conditions isomérisantes B, l'augmentation du dr est accompagnée d'une chute importante de l'ee sur le diastéréomère majoritaire (ee de 30%), alors qu'un maintien de l'ee est observé sur le diastéréomère minoritaire (ligne 2, Tableau 14). Ainsi, le rétablissement de l'isomérisation π-σ-π du complexe π-allylpalladium permet de favoriser la formation d'un diastéréomère au détriment du transfert de l'information chirale du substrat de départ.



Ligne	Conditions	dr	ee dia 1 %	ee dia 2 %	Rdt %
1	A	1:1	81	78	90
2	B	1:3	86	30	92

Tableau 14

4. Discussion mécanistique

Le mécanisme global devrait être similaire à celui décrit pour la réaction de cycloaddition (3+2) impliquant les vinyl-aziridines avec ces mêmes imines cycliques (Cf V.4.). A ceci près que dans le cas des vinyl-cyclopropanes l'isomérisation π-σ-π du complexe π-allylpalladium semble être grandement limitée. La nature du groupement partant (TsN^- *vs* $(EtO_2C)_2C^-$) semble donc avoir un impact important sur la stéréosélectivité de la réaction. Cette observation semble en contradiction avec la littérature puisque des cycloadditions (3+2) impliquant des vinyl-cyclopropanes ont été décrites en version énantiosélective grâce au DYKAT (nécessitant une isomérisation π-σ-π rapide du complexe π-allylpalladium intermédiaire).[118-122]

Dans le cas du transfert de chiralité observé avec les vinyl-cyclopropanes par utilisation des conditions A, la configuration absolue des centres stéréogènes peut être déterminée. En effet, une rétention de configuration faisant suite à une double inversion de configuration du centre tétrasubstitué peut être envisagée. La première inversion serait issue de la formation de l'intermédiaire π-allylpalladium **197**, la deuxième surviendrait lors de la cyclisation par attaque de l'anion sulfonamide sur le complexe π-allylpalladium **198**. Ainsi à partir du (*S*)-vinyl-cyclopropane la stéréochimie sur les carbones C_5 et C_7 des deux diastéréomères **188-dia1** et **188-dia2** devrait être R*S*et S*S* respectivement. (Schéma 175)

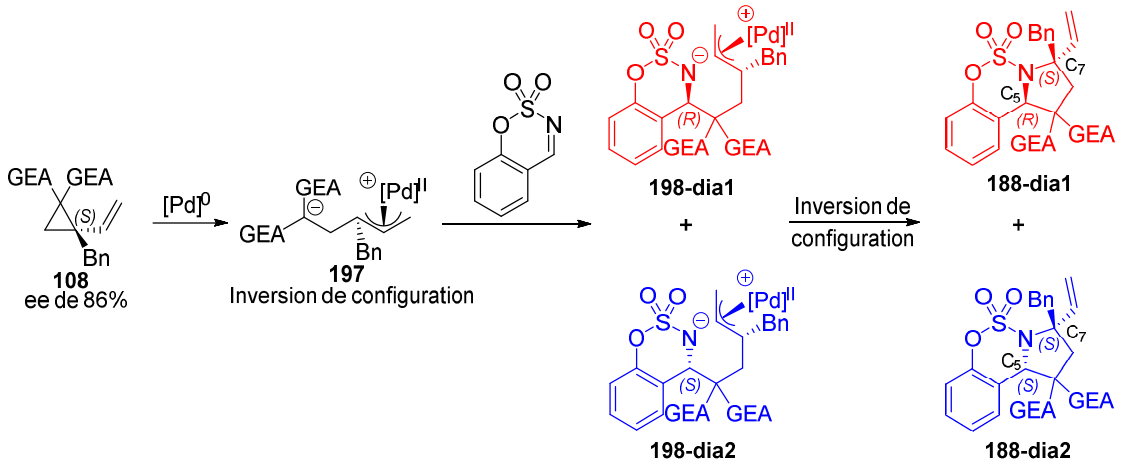


Schéma 175

Afin d'expliquer la chute de l'excès énantiomérique à 30% sur le diastéréomère majoritaire suite à l'augmentation du dr à 3:1 (Tableau 14), un modèle permettant d'expliquer ce phénomène a été imaginé (Schéma 176). En partant d'un vinyl-cyclopropane énantioenrichi **108** (er = 93:7), un mélange des deux diastéréomères **188-dia2** et **188-dia1** en proportion 75:25 avec un er de 65:35 et de 93:7 respectivement est obtenu. Les deux intermédiaires π-allylpalladium **197-dia1** et **197-dia2** sont formés avec un ratio de 93:7. En supposant que ces intermédiaires ne sont pas en équilibre, par l'absence d'interconversion π-σ-π, et que l'addition nucléophile de l'anion sulfonamide sur l'imine cyclique n'est pas stéréosélective, un mélange de 4 isomères est alors obtenu dans ces proportions : 46,5 **A** : 46,5 **B** : 3,5 **C** : 3,5 **D**. A partir de cette étape, l'isomérisation π-σ-π pourrait opérer. En émettant l'hypothèse que les diastéréomères S*pro-S* et R*pro-R* isomérisent à 50%, le mélange suivant devrait être formé : 48.25 (46,5 + 3,5/2) **A** : 23.25 (46,5 – 46,5/2) **B** : 26.75 (46,5/2 + 3,5) **C** : 1.75 (3,5 – 3,5/2) **D** aboutissant à une érosion marquée de l'ee du diastéréomère majoritaire (ee de 30%). Etant donné que les deux énantiomères **IB** et **ID** du diastéréomère minoritaire isomérisent dans les même proportions, l'ee de celui-ci reste inchangé (ee de 86%, Schéma 176). De ce fait, les résultats obtenus *via* ce modèle sont en accord avec les données expérimentales (Tableau 14) où le diastéréomère majoritaire est obtenu avec un ee de 30% et le minoritaire avec un ee de 86%.

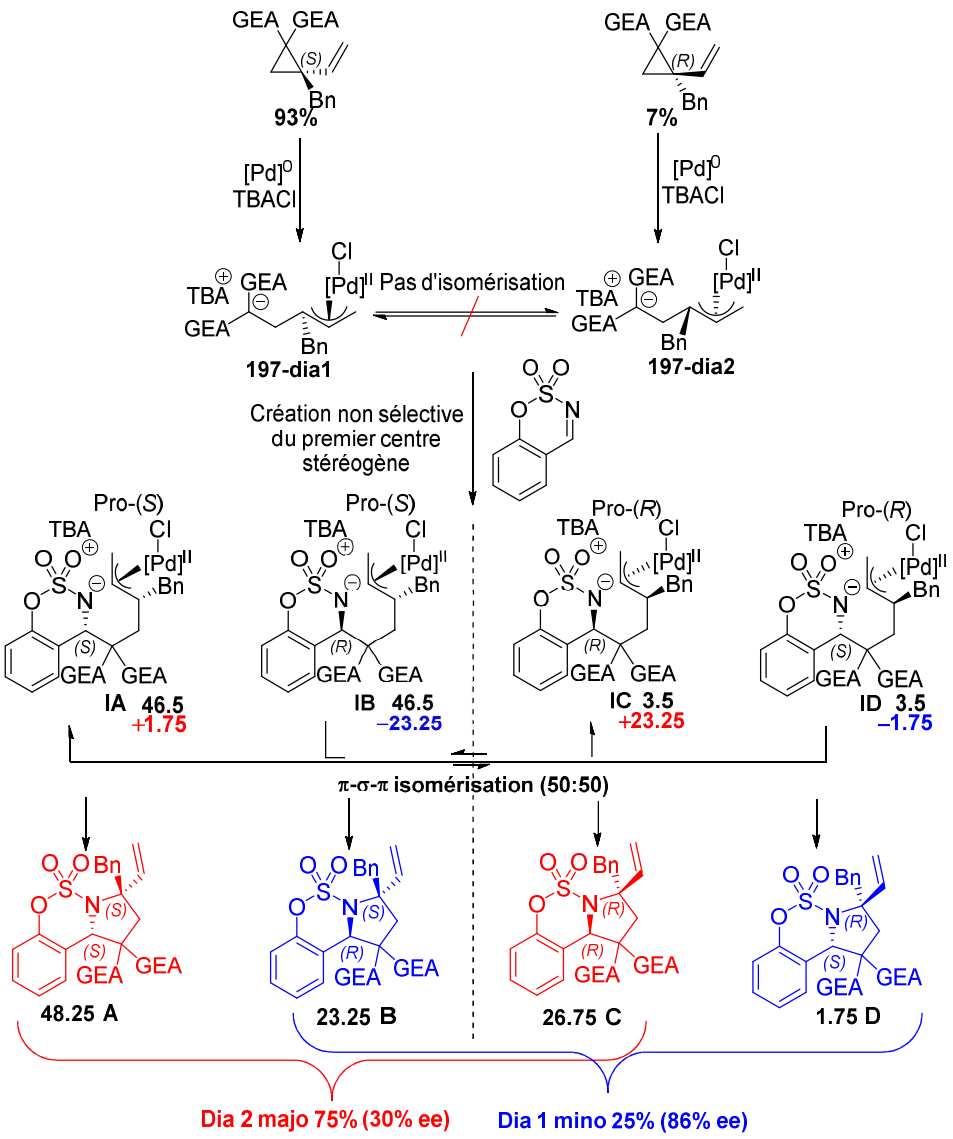
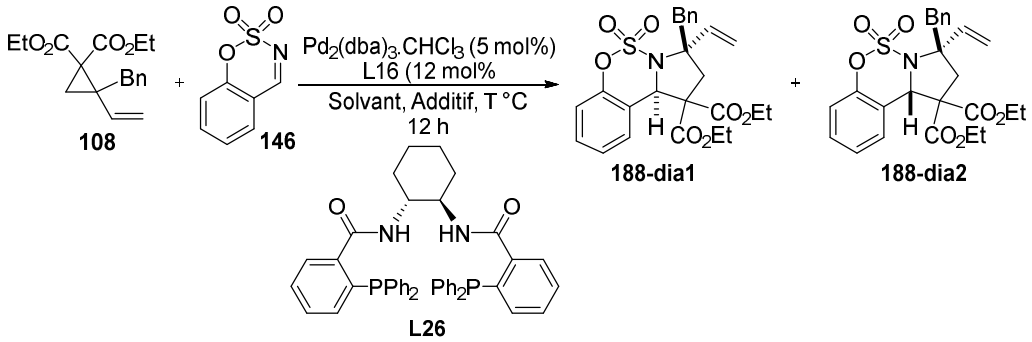


Schéma 176

5. Développement d'une version asymétrique

Bien que la quasi-absence d'interconversion π-σ-π du complexe π-allylpalladium ne semble pas propice au développement du DYKAT, le changement de la source de palladium ainsi que la nature des ligands pourraient modifier la réactivité de ces intermédiaires π-allylpalladium et idéalement favoriser la formation d'un seul diastéréo- et énantiomère. Quelques essais préliminaires ont été réalisés avec le ligand de Trost **L26** disponible au laboratoire (cette famille de phosphine ayant donnée de bons résultats pour ce type de transformation),[120] et les résultats sont répertoriés dans le Tableau 15. En l'absence de tout additif et dans le THF, un faible excès diastéréomèrique a été observé (2:1) avec un bon excès énantiomérique de 70% sur le diastéréomère minoritaire (l'ee sur le diastéréomère majoritaire étant plus modéré, ligne 1, Tableau 15). Afin d'approfondir les résultats avec ce ligand, quelques essais intégrant un additif (TBACl ou AcOH) ou un changement de solvant (toluène) ont été réalisés sans amélioration notable (lignes 2,3 et 4, Tableau 15). Bien que le meilleur ee soit observé

sur le diastéréomère minoritaire, ces résultats sont intéressants et démontrent la possibilité d'un DYKAT sur cette transformation. Il serait nécessaire de tester d'autres ligands de Trost et probablement d'optimiser les conditions réactionnelles pour obtenir de meilleurs ee et dr. Des travaux sont en cours au laboratoire afin de développer cette transformation en version asymétrique par utilisation de divers ligands de Trost.



Ligne	Solvant	Additif	Conv. %	dr	ee dia 1 %	ee dia 2 %	Rdt %
1	THF	/	100	1:2	70	25	89
2	THF	AcOH (10 mol%)	0	/	/	/	0
3	THF	TBACl (200 mol%)	70	1:1	60	28	60
4	Toluène	/	80	1:2	70	14	68

Tableau 15

6. Post-transformation de la pyrrolidine 188

A l'instar des imidazolidines, la dérivatisation des pyrrolidines a également été envisagée. Fort de l'expérience avec les imidazolidines et notamment de la facilité de formation du produit **171** en présence d'une base, le même type de transformation a été testée sur les pyrrolidines (Schéma 177). Etant donné que le centre tétrasubstitué peut être fixé par transfert de chiralité (Cf discussion mécanistique VI.4), à partir du mélange de diastéréomère énantioenrichi, un seul produit devrait être obtenu en fin de réaction suite à la destruction du centre stéréogène en position benzylique. Plusieurs chemins réactionnels ont été imaginés pouvant conduire à différents produits (**199** et **200**, Schéma 177). Diverses bases et conditions réactionnelles ont été examinées. Malheureusement, dans tous les cas, un mélange de nombreux produits a été observé en fin de réaction, ne permettant pas d'identifier un produit majoritaire.

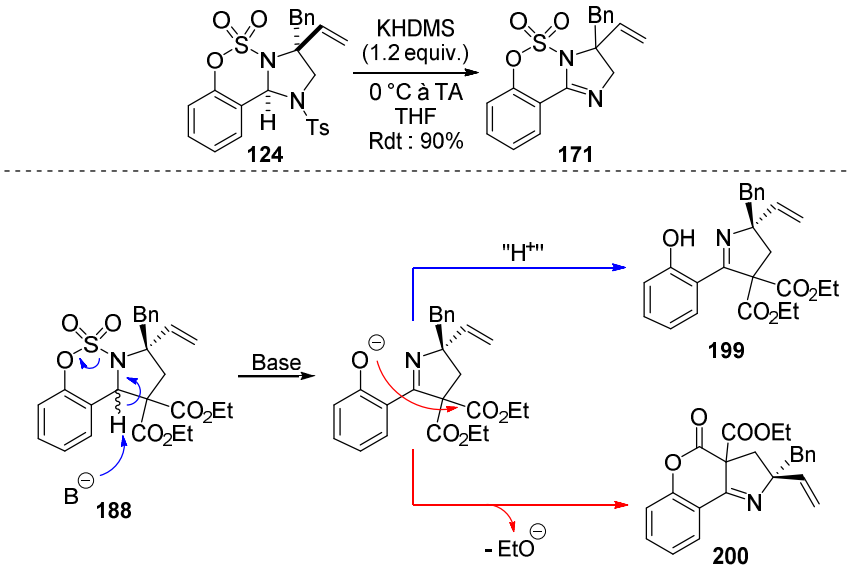


Schéma 177

VII. Conclusion

Une méthode synthétique simple et efficace a été développée pour la synthèse d'imidazolidines (et analogues par dérivatisation) et de pyrrolidines contenant un centre tétrasubstitué. Cette transformation fait intervenir une cycloaddition (3+2) palladocatalysée, *via* des intermédiaires zwitterioniques π-allylpalladium en présence de *N*-sulfonyl imines cycliques.

En fonction du groupement partant porté par le substrat vinylique (NTs ou malonate), des comportements divergents ont été mis en évidence :

Dans le cas des vinyl-aziridines, une excellente diastéréosélectivité a été observée grâce à une isomérisation π-σ-π rapide du complexe π-allylpalladium. Une limitation a été observée avec les groupements moins encombrés pour lesquels des dr faibles à modérées ont été obtenus. Dans ce cas, l'utilisation d'additif tels que le TBACl ou LiCl a permis de faciliter l'isomérisation π-σ-π et donc d'améliorer les dr. Dans le but de développer une version asymétrique de cette réaction grâce au DYKAT, différents types de ligands chiraux ont été essayés sous diverses conditions. Hélas, la bonne énantiosélectivité observée s'est accompagnée d'une chute de la diastéréosélectivité et l'ee s'est révélé faible pour les substrats moins encombrés.

En ce qui concerne les vinyl-cyclopropanes, l'isomérisation π-σ-π du complexe π-allylpalladium semble être bien plus limitée permettant un transfert quasi-total de la chiralité du substrat de départ au détriment du dr.

Ainsi une fonctionnalisation de ces petits cycles, dont la synthèse a été préalablement développée au laboratoire, a pu être réalisée. Des travaux sont actuellement en cours pour le développement d'un DYKAT avec les vinyl-cyclopropanes.

Conclusion et perspectives

I. Bilan

Cette thèse clôture l'étude de la formation d'une δ-lactone énantio-enrichie par la réaction de MVCA (projet COPENOL). Bien que certaines données soient toujours en cours d'exploitation, ces travaux pluridisciplinaires (VC, DFT, expérimentale) ont permis d'élucider le cycle catalytique de la MVCA dans son entièreté. (Schéma 178)

Par ailleurs, sur ces lactones précédemment obtenues par la réaction de MVCA, différentes fonctionnalisations ont été étudiées. Dans un premier temps, des essais d'ouverture stéréospécifique par couplage croisé ont été réalisés. Malheureusement, le produit désiré n'a jamais pu être observé en quantité satisfaisante. Dans un second temps, l'hydrogénolyse stéréospécifique de ces lactones a permis la synthèse énantiocontrôlée de deux produits naturels. (Schéma 178)

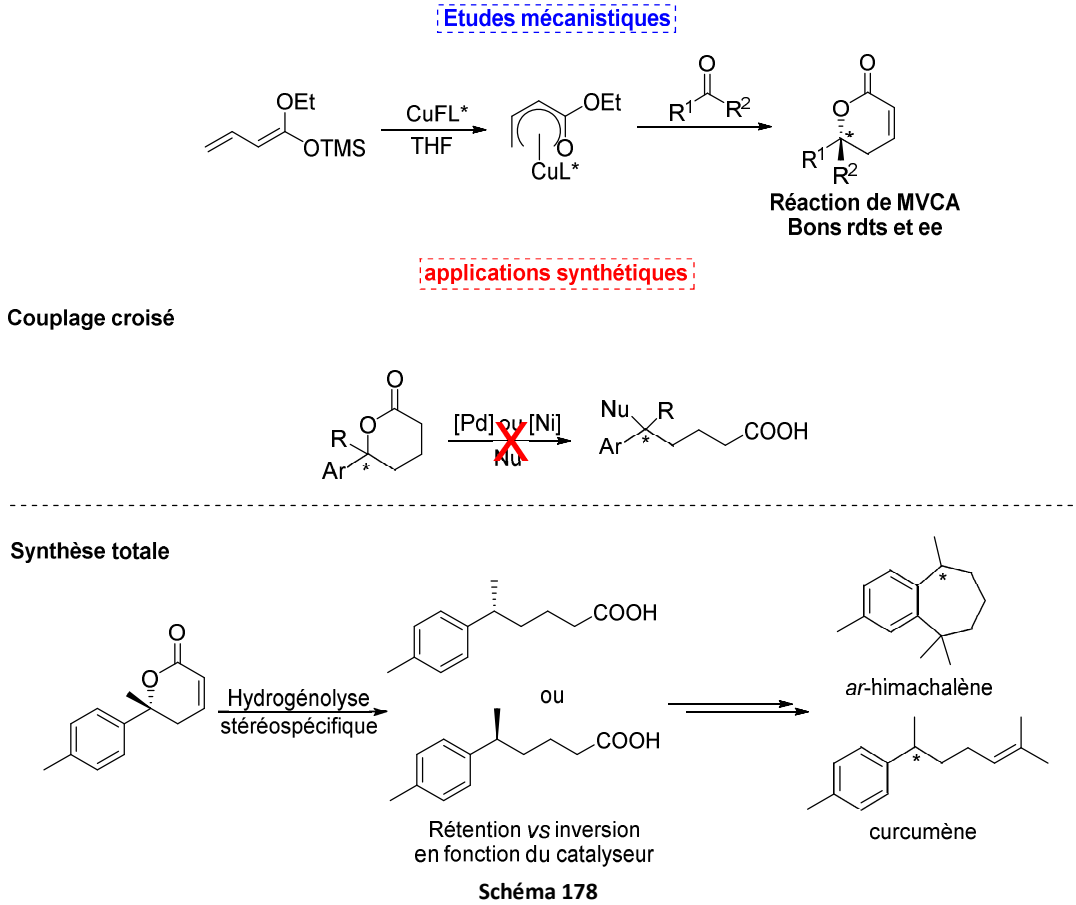


Schéma 178

Par la suite, la transformation de cyclopropanes et aziridines, préalablement obtenus par une réaction organocatalysée, a été plus particulièrement étudiée. Ainsi, la réaction de cycloaddition (3+2) palladocatalysée de vinyl-aziridines et cyclopropanes a conduit à la formation d'imidazolidines et de pyrrolidines hautement fonctionnalisées. Dans ce cas, des comportements réactionnels différents ont pu être mis en évidence en fonction du substrat utilisé. (Schéma 179)

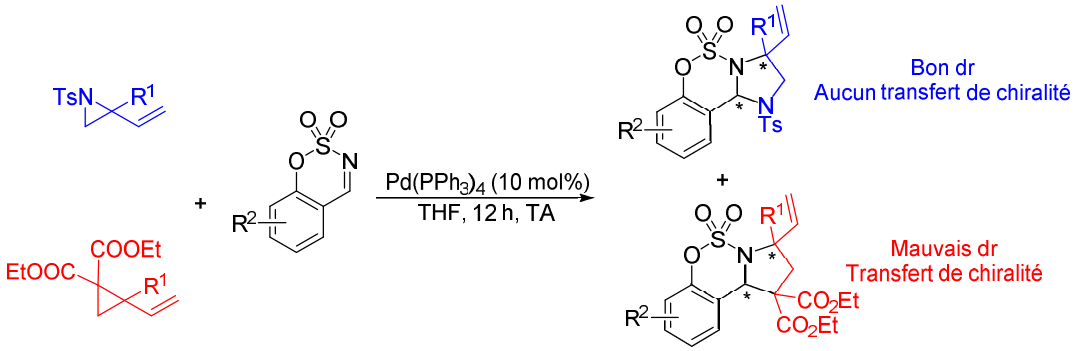


Schéma 179

Dans le cadre de ce travail, la synthèse asymétrique de petits cycles a été réalisée et différentes fonctionnalisations stéréosélectives ont pu être développées. Ces petits cycles peuvent être considérés comme des « briques moléculaires » polyvalentes pour accéder à des molécules plus complexes. Afin d'étendre le potentiel synthétique des aziridines, de nouvelles transformations ont été envisagées, et les résultats préliminaires sont présentés dans la partie perspective ci-après.

II. Perspectives

1. Hydrogénolyse des aziridines

Par analogie avec l'hydrogénolyse des lactones en position benzylique (Cf. chapitre 2.III.), l'hydrogénolyse des tosyl-aziridines possédant un centre tétrasubstitué a été envisagée. De par les conditions réactionnelles et les substituants présents sur l'aziridine, la régiosélectivité de l'ouverture pourrait être modulée. En effet, deux liaisons peuvent potentiellement être rompues menant à deux produits différents. De plus, à partir d'une aziridine énantioenrichie, un transfert de chiralité devrait être observé. (Schéma 180)

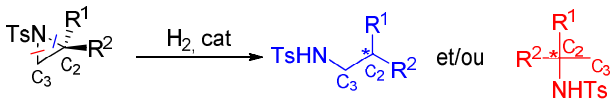


Schéma 180

Dans la littérature, de nombreux exemples décrivent cette transformation. Les différentes observations quant à la régiosélectivité et stéréosélectivité sont résumées dans le Schéma 181.[130,131]

[130] (a) De Ceglie, M.C.; Musio, B.; Affortunato, F.; Moliterni, A.; Altomare, A.; Florio, S.; Luisi, R. *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 286 (b) Davis, F.A.; Liang, C.-H.; Liu, H. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3796 (c) Moran-Ramallal, R.; Liz, R.; Gotor, V. *J. Org. Chem.,* **2010**, 75, 6614

[131] (a) Lim, Y.; Lee, W.K. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8431 (b) Lee, W. K.; Ha, H.-J. *Aldrich. Acta,* **2003**, 36, 57 (c) Davis, F.A.; Deng, J.; Zhanga, Y.; Haltiwanger, R.C. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7135

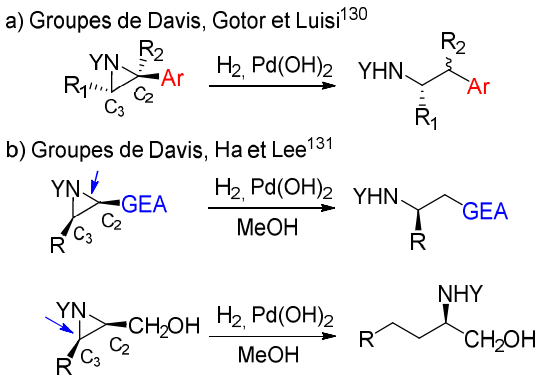


Schéma 181

Une perspective de ce travail sera d'explorer les régio- et stéréosélectivités de l'hydrogénolyse de tosyl aziridines contenant un centre tétrasubstitué en modifiant le groupement X et les conditions expérimentales. Des essais préliminaires, avec le Pd/C, ont permis de gérer la régiosélectivité de la transformation en fonction du groupement porté par le centre tétrasubstitué. Deux comportements différents ont pu être mis en évidence : a) Lorsque le groupement X est une fonction alcool ou un dérivé d'alcool, l'ouverture s'effectue préférentiellement sur le carbone C_3. Dans ce cas, sans surprise, un transfert total de la chiralité du substrat de départ est observé. b) Lorsque X est une fonction carbonyle, une ouverture exclusive sur le carbone C_2 est mise en évidence. Dans ce cas, le produit est isolé avec une importante diminution de l'ee. (Schéma 182)

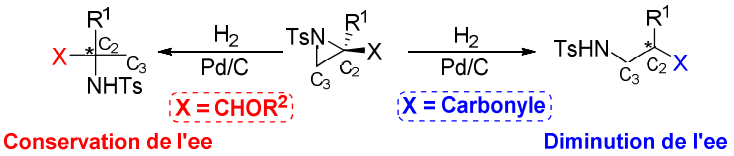


Schéma 182

Ces produits d'ouvertures sont intéressants puisqu'ils offrent un accès rapide à un large éventail d'α ou β acides aminés énantioenrichis (en fonction du groupement porté par le centre tétrasubstitué). (Schéma 183)

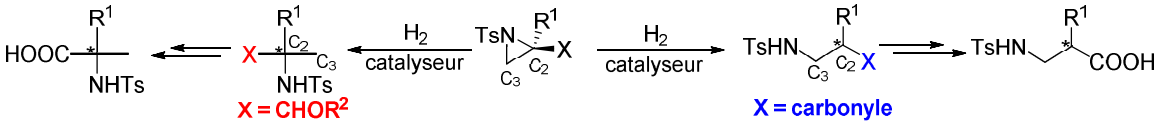


Schéma 183

Des efforts sont réalisés pour améliorer la stéréospécificité de l'hydrogénolyse en position C_2 par des modifications des conditions expérimentales (changement de solvant, de catalyseur, de température etc…) et/ou de la fonction carbonyle (ester, acide carboxylique…). De plus, un élargissement de la transformation en présence de différentes tosyl-aziridines est également envisagé. D'autre part d'autres groupements protecteurs sur l'azote seront aussi étudiés.

2. Synthèse de 3-pyrrolines

Lors du développement d'une version asymétrique de la cycloaddition (3+2) palladocatalysée des vinyl-aziridines, la formation d'un dérivé 3-pyrrolines avait été observée suite à la catalyse duale mêlant un complexe de Pd(0) et de Cu(II) (chapitre 3, Tableau 11, ligne 1). (Schéma 184)

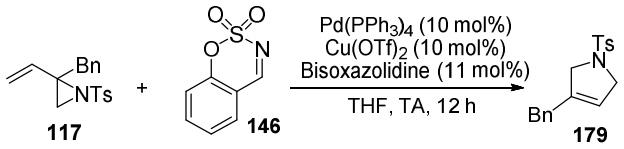


Schéma 184

La formation de ce produit minoritaire nous a conduit à réexaminer cette réaction et l'influence des différents réactifs a été identifiée. Il s'avère que cette transformation est directement catalysée par le complexe de cuivre, et donc ne nécessite pas la présence de palladium. (Schéma 185)

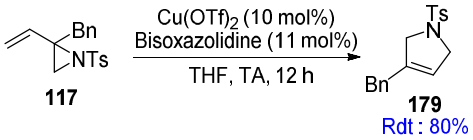


Schéma 185

A ce jour, ce type de transformation a principalement été développée par le groupe de Njardarson grâce à l'utilisation de complexe de Cu(II). Ainsi, le complexe de cuivre $Cu(hfacac)_2$, combiné avec des températures très élevées, leur a permis d'isoler les 3-pyrrolines correspondantes avec des bons rendements et dr.[132] (Schéma 186)

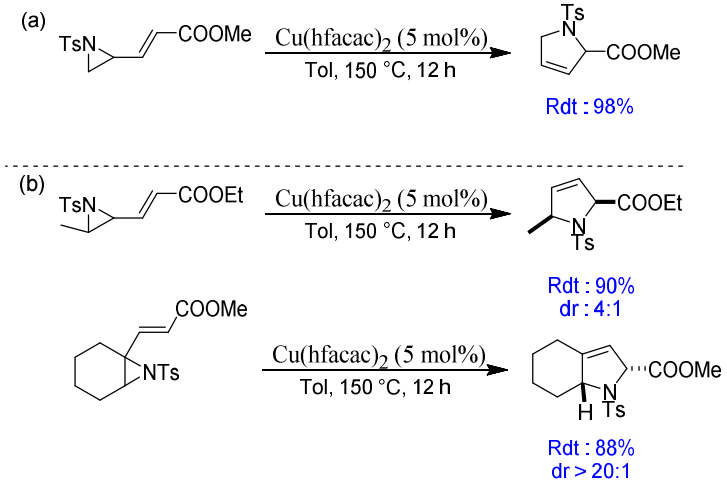


Schéma 186

[132] Brichacek, M.; Lee D.; Njardarson, J.T. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 5023

Par la suite, le même groupe a examiné le mécanisme réactionnel de ce réarrangement. Il semblerait que l'espèce réactive soit un complexe de Cu(I) et non de Cu(II). Selon les auteurs, l'espèce catalytiquement active serait générée grâce à la réduction du $Cu(hfacac)_2$ par l'oléfine.[133]

De par les conditions relativement douces avec lesquelles a été obtenu le composé **179**, des premiers travaux d'optimisation ont été entrepris sur différentes vinyl-aziridines disponibles au laboratoire. Suite à une étude de différents complexes de Cu(I) et de Cu(II), le $(Cu^{I}OTf)_2$.toluène a permis d'isoler les 3-pyrrolines avec les meilleures rendements, toujours dans des conditions douces (température ambiante, faible charge catalytique, temps réactionnel court et solvant non distillé).

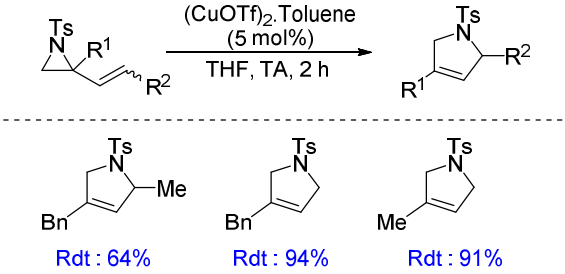


Schéma 187

Des travaux seront réalisés au laboratoire pour élargir l'étendue de la réaction, notamment par l'ajout de substituants sur d'autres positions de la vinyl-aziridine. Ainsi, la diastéréosélectivité de la transformation pourrait être évaluée. De plus, différents groupements protecteurs sur la vinyl-aziridine sont également envisagés. Le développement d'une version asymétrique de cette transformation par l'ajout de ligands chiraux sur le cuivre est également en cours d'étude. (Schéma 188)

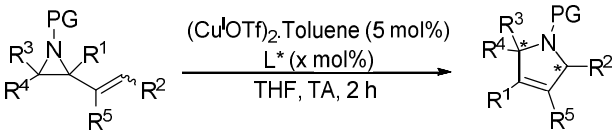


Schéma 188

[133] Mack, D.J.; Njardarson, J.T. *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 3321

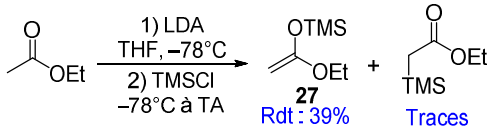
Partie expérimentale

General consideration

Unless otherwise specified (see paragraph below), all commercial products and reagents were used as purchased from commercial suppliers, without further purification. Reactions were carried out in round-bottom flasks and schlenks equipped with a magnetic stirring bar under argon atmosphere. Analytical thin-layer chromatography (TLC) of all reactions was performed on silica gel 60 F254 TLC plates. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance (254nm), using p-anisaldehyde and/or $KMNO_4$. Flash chromatography was carried out on silica gel 60 Å (35-70 nm) and Biotage IsoleraTM Flash Purification System. FT-IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer Spectrum 1000; absorptions are given in wave numbers (cm^{-1}). ^{1}H (400 MHz), ^{13}C (100 MHz), NMR spectra were recorded with a Bruker Ultra Shield 400 Plus. ^{1}H chemical shifts are reported in delta (δ) units in parts per million (ppm) relative to the singlet at 7.26 ppm for d-chloroform (residual $CHCl_3$). ^{13}C chemical shifts are reported in ppm relative to the central line of the triplet at 77.0 ppm for d-chloroform. Splitting patterns are designated as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; m, multiplet; and br, broad and combinations thereof. All coupling constants (J values) are reported in Hertz (Hz). Data are reported as follows: chemical shift (δ in ppm), multiplicity, coupling constants (Hz), integration and attribution. Enantiomeric excesses were measured on a Shimadzu® LC 20A HPLC with a UV/visible detector at 254nm and 210nm. Optical rotations were measured with a Bellingham + Stanley® ADP 440 Polarimeter or a Perkin Elmer® Polarimeter with a sodium lamp at 589nm. Low resolutions mass spectra were recorded on a Waters QTof-I spectrometer using electrospray ionization. High resolution mass spectra were obtained using the mass spectrometers operated by the “Laboratoire de Mesures Physiques of the University of Montpellier”. THF was dried by distillation over sodium metal and benzophenone under argon.

Chapitre 1 Réaction de Mukaiyama vinylogue catalytique et asymétrique

Synthesis of ((1-ethoxyvinyl)oxy)trimethylsilane 27



Diisopropylamine (DIPA) (6.2 mL, 44.2 mmol, 1.20 equiv) and freshly distilled THF (70 mL) were added to a flame-dried flask at 0 °C. Then, n-BuLi (27.6 mL, 44.2 mmol, 1.20 equiv, 1.6 M in Et_2O) was added dropwise over a period of 30 min. The pale yellow solution obtained was stirred for an additional 15 min and then cooled at −78 °C. Thus freshly distilled ethyl acetate was added (3.4 mL, 36.8 mmol, 1.00 equiv), and the color turned yellow. The resulting mixture was stirred at the same temperature for another hour. Thus, freshly distilled chlorotrimethylsilane (TMSCl) (5.5 mL, 58.9 mmol, 1.60 equiv) was added dropwise over a period of 10 min. The milky solution obtained was stirred for 30 min at −78 °C and then allowed to reach room temperature. The suspension was filtered through oven dried anhydrous Na_2SO_4, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was diluted with pentane (150 mL), filtered off, and the solvent was removed under vacuum; this step was performed twice. Purification of the residue was performed by distillation (60 °C, 50 mbar), yielding a colorless oil (2.3 g, 14.3 mmol, 39 %) corresponding at the desired product which contains a trace amount of C–TMS.

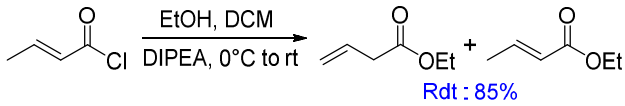
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.73 (C**H$_2$**CH$_3$, q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (C**H$_2$**C$_{IV}$, d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.04 (C**H$_2$** C$_{IV}$, d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.28 (CH$_2$C**H$_3$**, t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.21 (**TMS**, s, 9H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.9 (CH$_2$**C$_{IV}$**), 63.3 (**C**H$_2$CH$_3$), 60.1 (**C**H$_2$C$_{IV}$), 14.2 (CH$_2$**C**H$_3$), 0.0 (**TMS**, 3C) ppm.

These data are in accordance with those previously described.[134]

[134] Oisaki, K.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125, 5644*

Synthesis of ethyl but-3-enoate and ethyl (*E*)-but-2-enoate



In a flame dried flask were put crotonyl chloride (10.0 mL, 106 mmol, 1.00 equiv.) and dried CH_2Cl_2 (40 mL). The solution was stirred and put in an ice bath, then dried EtOH (7.4 ml, 126 mmol, 1.20 equiv.) was added, followed by the dropwise addition of DIPEA (21.4 mL, 126 mmol, 1.20 equiv.). The mixture turned orange and after 30 min of stirring at 0 °C, it was put at room temperature for 2h. Then, a solution of HCl 1M (40 mL) was added to quench the reaction. The aqueous phase was extracted with Et_2O (3x). The organic layers combined were washed once with brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, then the solvent was removed under vacuum (600 mbar, 35 °C) to afford a yellow oil. The residue was purified by distillation (150 mbar, 100 °C) to afford a colorless oil (10.3 g, 90 mmol, 85%) corresponding at an inseparable mixture of β,γ- and α,β-unsaturated ester with a ratio of 7:3 in favor of the β,γ-unsaturated ester (NMR determination).

β,γ-unsaturated ester: **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.02-5.80 (CH_2C**H**CH_2, m, 1H), 5.18-5.13 (C**H_2**$CHCH_2$, m, 2H), 4.17 (C**H_2**CH_3, q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (CH_2CHC**H_2**, dt, J = 7.0 Hz, 2H), 1.27 (CH_2C**H_3**, t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.5 (**C_{IV}**), 130.4 (CH_2**C**HCH_2), 118.4 (CH_2CH**C**H_2), 60.6 (**C**H_2CH_3), 39.2 (CH_2CH**C**H_2), 14.2 (**C**H_3CH) ppm

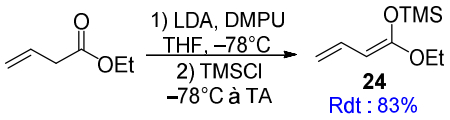
α,β-unsaturated ester: **^{1}H NMR** (400MHz, $CDCl_3$): δ 6.96 (CH_3C**H**CH, dq, J = 15.5 and 6.9 Hz, 1H), 5.83 (CH_3CHC**H**, dq, J = 15.5 and 1.7 Hz, 1H), 4.18 (C**H_2**CH_3, q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87 (C**H_3**CH, dd, J = 6.8 and 1.7 Hz, 3H), 1.28 (CH_2C**H_3**, t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6 (**C_{IV}**), 144.4 (CH_3**C**HCH), 122.8 (CH_3CH**C**H), 60.1 (**C**H_2CH_3), 17.9 (CH_2**C**H_3), 14.2 (**C**H_3CH) ppm

Data are in accordance with previously reported analysis.[135]

[135] Lombardo, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 381

Synthesis of ((1-ethoxybuta-1,3-dien-1-yl)oxy)trimethylsilane 24



Diisopropylamine (DIPA) (6.2 mL, 44.2 mmol, 1.20 equiv) and freshly distilled THF (70 mL) were added to a flame-dried flask at 0 °C. Then, n-BuLi (27.6 mL, 44.2 mmol, 1.20 equiv, 1.6 M in Et_2O) was added dropwise over a period of 30 min. The pale yellow solution obtained was stirred for an additional 15 min and then cooled at −78 °C. Freshly distilled 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMPU) (6.0 mL, 44.2 mmol, 1.20 equiv) was added dropwise to the reaction mixture, giving rise to a milky solution. After 30 min, freshly distilled ester was added (4.6 mL, 36.8 mmol, 1.00 equiv), and the color turned yellow. The resulting mixture was stirred at the same temperature for another hour. Thus, freshly distilled chlorotrimethylsilane (TMSCl) (5.5 mL, 58.9 mmol, 1.60 equiv) was added dropwise over a period of 10 min. The milky solution obtained was stirred for 30 min at −78 °C and then allowed to reach room temperature. The formation of a white suspension in an orange solution was observed. The suspension was filtered through oven dried anhydrous Na_2SO_4, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was diluted with pentane (150 mL), filtered off, and the solvent was removed under vacuum; this step was performed twice. The crude product so obtained was diluted with pentane and washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, and the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the residue was performed by distillation (100 °C, 0.7 mbar), yielding a colorless oil (5.7 g, 30.5 mmol, 83%) corresponding to a mixture of the two inseparable Z/E isomers with a ratio of 8:2 in favor of the Z isomer (^{1}H NMR determination).

Z isomer: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.58-6.46 (CH_2C**H**CH, m, *J* = 10.4 and 17.2 Hz, 1H), 4.80 (C**H_2**CHCH, dd, *J* = 1.8 and 17.2 Hz, 1H), 4.58 (C**H_2**CHCH, dd, *J* = 1.8 and 10.4 Hz, 1H), 4.43 (CH_2CHC**H**, d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.78 (C**H_2**CH_3, q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.28 (CH_2C**H_3**, t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.21 (**TMS**, s, 9H) ppm

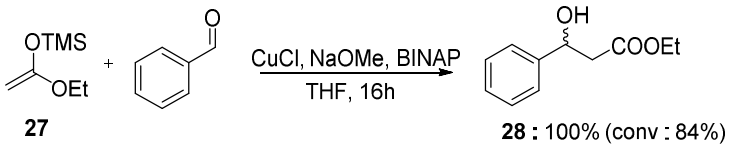
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6 (CH**C**(OTMS)(OEt)), 132.5 (CH_2**C**HCH), 106.4 (**C**H_2CHCH), 80.8 (CH_2CH**C**H), 63.3 (**C**$H_2$$CH_3$), 14.3 ($CH_2$**C**$H_3$), 0.3 (**TMS**) ppm

E isomer: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.58-6.46 (CH_2C**H**CH, m, *J* = 10.4 and 17.2 Hz, 1H), 4.80 (C**H_2**CHCH, dd, *J* = 1.8 and 17.2 Hz, 1H), 4.58 (C**H_2**CHCH, dd, *J* = 1.8 and 10.4 Hz, 1H), 4.51 (CH_2CHC**H**, d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.89 (C**H_2**CH_3, q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.22 (CH_2C**H_3**, t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.24 (**TMS**, s, 9H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6 (CH**C**(OTMS)(OEt)), 132.1 (CH_2**C**HCH), 107.3 (**C**H_2CHCH), 88.4 (CH_2CH**C**H), 62.8 (**C**$H_2$$CH_3$), 14.8 ($CH_2$**C**$H_3$), −0.2 (**TMS**) ppm

These data are in accordance with those previously described.[12]

Reaction between enolate 27 and benzaldehyde, synthesis of ethyl 3-hydroxy-3-phenylpropanoate 28



CuCl (74 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.) and MeONa (40 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.) were added in a flame dried round bottom flask, dissolved in freshly distilled THF (60 mL), and stirred at 50 °C for 2 h. The light brown suspension obtained was cooled at room temperature and cannulated in a separately flame dried round bottom flask containing BINAP (463 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.); 2x5 mL of freshly distilled THF were used to rinsed the flask. After being stirred for 1 h at room temperature, freshly distilled benzaldehyde (76 µL, 0.74 mmol, 1.0 equiv) was added, followed by freshly distilled enolate (145 µL, 0.74 mmol, 1.0 equiv). After being stirred at room temperature for an additional 16 h, the mixture was treated with HCl 1M (20 mL) and MeOH (10 mL), and an extraction of the aqueous phase was performed with diethylether (50 mL). The organic layer was washed with an ammonia solution (3x30 mL) and brine (1x30 mL), the solvent was removed under vacuum and the crude was analyzed by ^{1}H NMR (conversion: 84%).

Characteristic peaks:

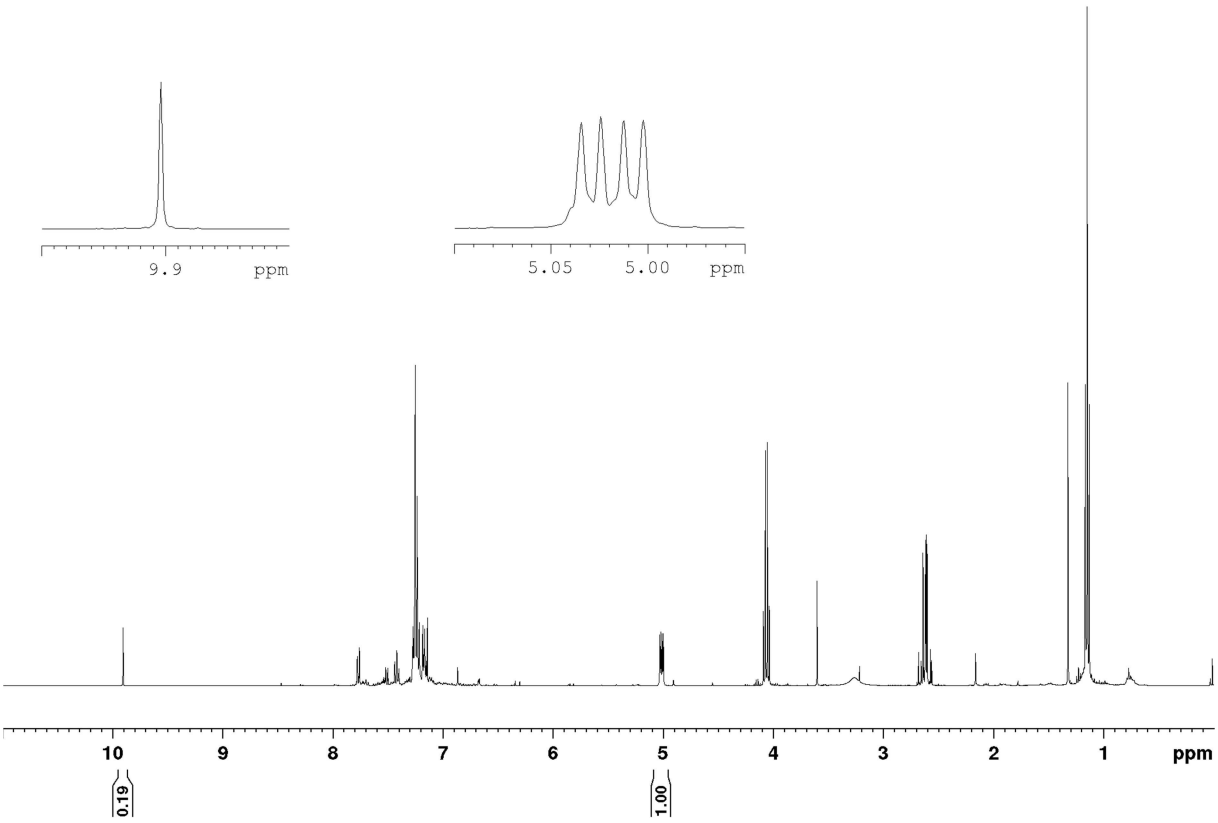
Benzaldehyde: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.92 (C**H**$_{aldehyde}$, s, 1 H) ppm

Product 28: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.02 (C**H**OH, dd, J = 8.8 and 4.2 Hz, 1H) ppm

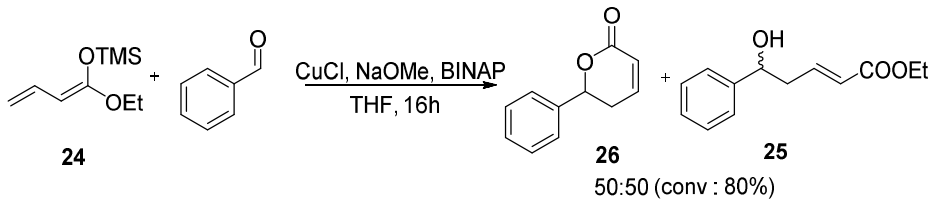
These data are in accordance with those previously described.[136]

[136] Das, M.; O'Shea, D.F. *J. Org. Chem.,* **2014**, 79, 5595

Crude ^{1}H NMR



Reaction between dienolate 24 and benzaldehyde, synthesis of 6-phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 26 and (*E*)-3-(5-ethoxy-1-hydroxy-5-oxopent-3-en-1-yl)benzene-1-ylium 25



CuCl (74 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.) and MeONa (40 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.) were added in a flame dried round bottom flask, dissolved in freshly distilled THF (60 mL), and stirred at 50 °C for 2 h. The light brown suspension obtained was cooled at room temperature and cannulated in a separate flame dried round bottom flask containing BINAP (463 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.); 2x5 mL of freshly distilled THF were used to rinsed the flask. After being stirred for 1 h at room temperature, freshly distilled benzaldehyde (76 µL, 0.74 mmol, 1.0 equiv) was added, followed by freshly distilled dienolate (160 µL, 0.74 mmol, 1.0 equiv). After being stirred at room temperature for an additional 16 h, the mixture was treated with HCl 1M (20 mL) and MeOH (10 mL), an extraction of the aqueous phase was performed with Diethylether (50 mL). The organic layer was washed with an ammonia solution (3x30 mL) and brine (1x30 mL), the solvent was removed under vacuum and the crude was analyzed by ^{1}H NMR (conversion: 80%).

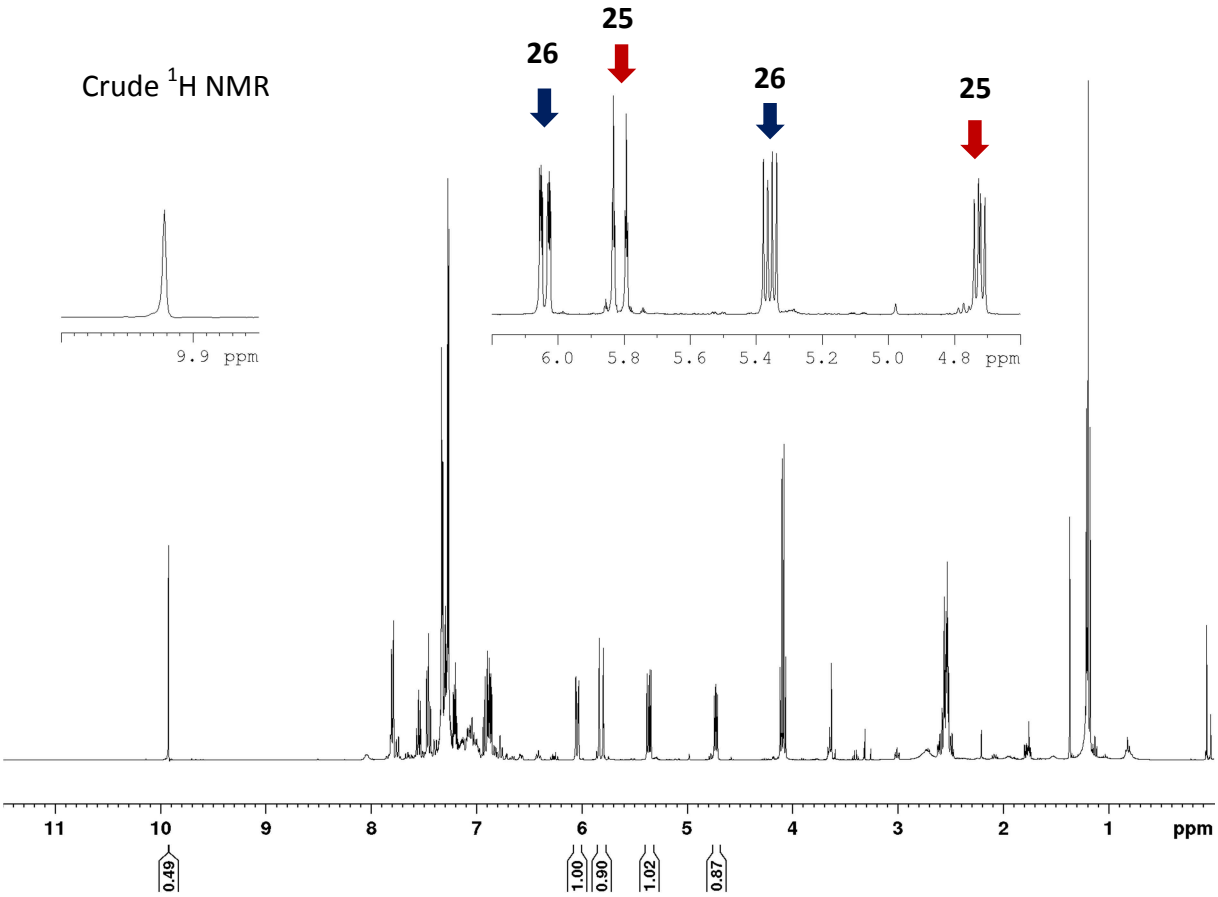
Characteristic peaks:

Benzaldehyde: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.92 (C**H**$_{aldehyde}$, s, 1 H) ppm

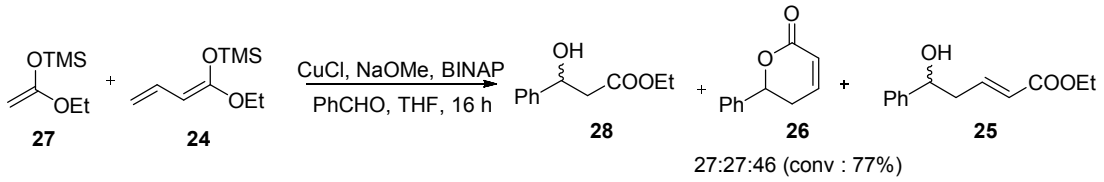
Product 26: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.15 (C**H**CHCH$_2$, ddd, *J* = 9.6, 2.4 and 1.2 Hz, 1H), 5.36 (C**H**OCO, dd, *J* = 11.0 and 4.9 Hz, 1H) ppm

Product 25: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.81 (C**H**CHCH$_2$, dt, *J* = 15.7 and 1.6 Hz, 1H), 4.72 (C**H**OH, dd, *J* = 7.7 and 5.2 Hz, 1H) ppm

These data are in accordance with those previously described.[9]


Crude ^{1}H NMR
26
25
26
25
9.9 ppm
6.0 5.8 5.6 5.4 5.2 5.0 4.8 ppm
11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 ppm
0.49
1.00
0.90
1.02
0.87

Competition between enolate 27 and dienolate 24 with benzaldehyde, synthesis of 3-hydroxy-3-phenylpropanoate 28, 6-phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 26 and (*E*)-3-(5-ethoxy-1-hydroxy-5-oxopent-3-en-1-yl)benzene-1-ylium 25



CuCl (74 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.) and MeONa (40 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.) were added in a flame dried round bottom flask, dissolved in freshly distilled THF (60 mL), and stirred at 50 °C for 2 h. The light brown suspension obtained was cooled at room temperature and cannulated in a separate flame dried round bottom flask containing BINAP (463 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.); 2x5 mL of freshly distilled THF were used to rinsed the flask. After being stirred for 1 h at room temperature, freshly distilled benzaldehyde (76 µL, 0.74 mmol, 1.0 equiv) was added, followed by a freshly prepared mix of dienolate and enolate (1:1 (verified by ^{1}H NMR), 305 µL, 0.74 mmol of each, 1.0 equiv. of each). After being stirred at room temperature for additional 16 h, the mixture was treated with HCl 1M (20 mL) and MeOH (10 mL). An extraction of the aqueous phase was performed with Diethylether (50 mL). The organic layer was washed with an ammonia solution (3x30 mL) and brine (1x30 mL), the solvent was removed under vacuum and the crude was analyzed by ^{1}H NMR (conversion: 77%).

Characteristic peaks:

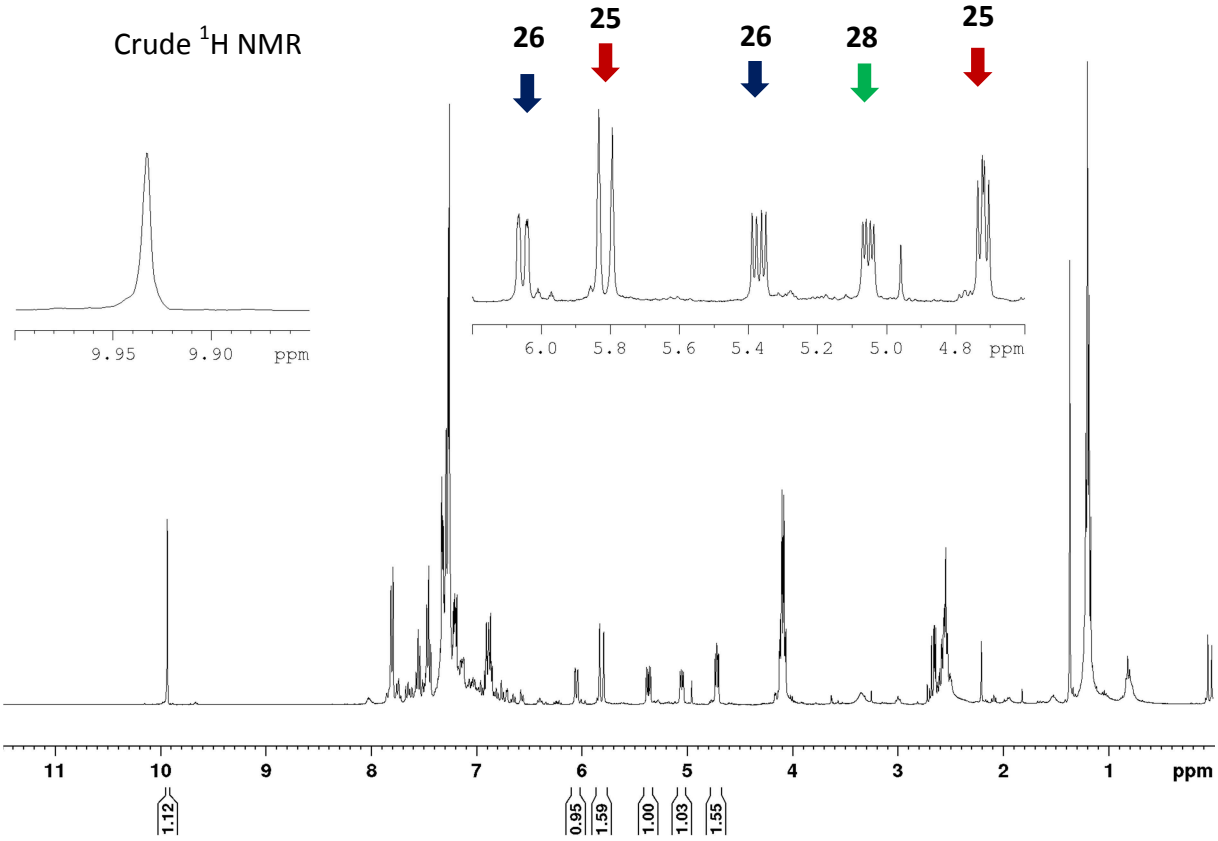
Benzaldehyde: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.92 (C**H**$_{aldehyde}$, s, 1H) ppm

Product 28: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 5.02 (C**H**OH, dd, *J* = 8.8 and 4.2 Hz, 1H) ppm

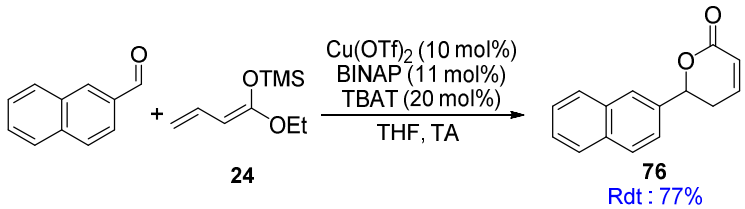
Product 26: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 6.15 (C**H**CHCH$_2$, ddd, *J* = 9.6, 2.4 and 1.2 Hz, 1H), 5.36 (C**H**OCO, dd, *J* = 11.0 and 4.9 Hz, 1H) ppm

Product 25: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 5.81 (C**H**CHCH$_2$, dt, *J* = 15.7 and 1.6 Hz, 1H), 4.72 (C**H**OH, dd, *J* = 7.7 and 5.2 Hz, 1H) ppm

These data are in accordance with those previously described.[9,136]


Crude ^{1}H NMR
26
25
26
28
25
9.95
9.90
ppm
6.0
5.8
5.6
5.4
5.2
5.0
4.8
ppm
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
ppm
1.12
0.95
1.59
1.00
1.03
1.55

Synthesis of 6-(naphthalen-2-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 76



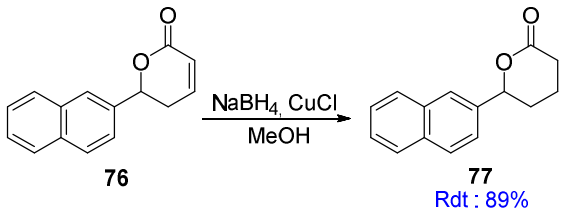
In a flame dried round bottom flask, $Cu(OTf)_2$ (240 mg, 6.6 mmol, 0.10 equiv.) and rac-BINAP (450 mg, 7.2 mmol, 0.11 equiv.) were dissolved in freshly distilled THF (250 mL). The mixture was stirred 30 min at room temperature. A solution of TBAT (708 mg, 1.3 mmol 0.20 equiv.) in freshly distilled THF (30 mL) was added in the pre-catalyst solution. The mixture was stirred 15 min, then the freshly distilled dienedioxysilane **24** (1.71 mL, 4.7 mmol, 1.20 equiv.) was added dropwise, followed by the addition 2-naphtaldehyde (1.02 g, 6.56 mmol, 1.00 equiv.) solubilized in dried THF (5 mL). The reaction was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was removed under vacuum. The crude was purified by column chromatography (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 1:1) to afford the tittle compound as a white solid (1.13 g, 77% yield).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90-7.85 (C**H$_{Ar}$**, m, 4H), 7.54-7.50 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.03-6.99 (CH_2C**H**CH, m, 1H), 6.21-6.17 (CH_2CHC**H**, m, 1H), 5.64 (OC**H**CH_2, dd, *J* = 10.7 and 5.2 Hz, 1H), 2.81-2.66 (C**H$_2$**CHCH, m, 2H) ppm

These data are in accordance with those previously described.[137]

[137] Qi, J.; Xie, X.; He, J.; Zhang, L.; Maa, D.; She, X. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 5948

Synthesis of 6-(naphthalen-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-one 77

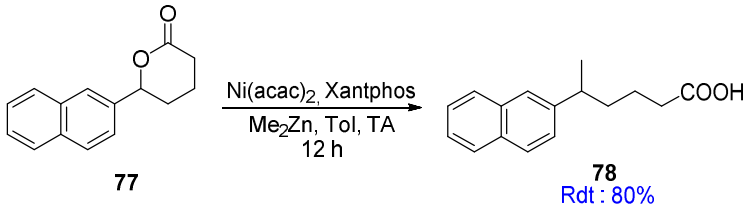


The lactone **76** (1.0 g, 4.5 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in 100 mL of MeOH/DCM (40/60). This solution was cooled at –50 °C, then $NaBH_4$ (169 mg, 4.5 mmol, 1.0 eq) was added portionwise in the mixture. The suspension obtained was stirred 15 min at –50 °C, then, CuCl (221 mg, 0.223 mmol, 0.5 eq) was added. The mixture slowly turned into a black suspension and evolved H_2 gas. After 15 min of stirring at –50 °C the mixture was quenched with a sat. aq. sol. of NH_4Cl then DCM was added (the solution became colorless). An extraction was performed, the aqueous phase was extracted 3 times with DCM. Then the combined organic phases were washed with a sat. aq. sol. of NH_4Cl then with brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified over silica column using Petroleum Ether/Ether (50/50), the expected fractions were combined and the solvent was removed to afford the title compound as colorless oil (900 mg, 89% yield).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87-7.82 (C**H$_{Ar}$**, m, 4H), 7.52-7.42 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 5.53 (OC**H**CH_2, dd, J = 10.0 and 3.3 Hz, 1H), 2.75 (C_{IV}C**H$_2$**, dt, J = 17.9 and 6.2 Hz, 1H), 2.62 (C_{IV}C**H$_2$**, dt, J = 17.8 and 7.8 Hz, 1H), 2.29-2.22 (OCHC**H**$_2$, m, 1H), 2.06-1.90 (OCHC**H**$_2$C**H$_2$**, m, 3H) ppm

These data are in accordance with those previously described.[61]

Synthesis of 5-(naphthalen-2-yl)hexanoic acid 78

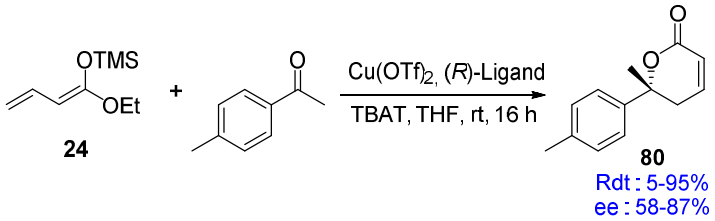


In a glovebox, a flame-dried 10 mL vial equipped with a stir bar was charged with substrate **77** (50 mg, 0.24 mmol, 1.00 equiv.). To a separate flame-dried 10 mL vial equipped with a stir bar was prepared a stock solution of $Ni(acac)_2$ (10 mg, 0.024 mmol, 0.10 equiv.), Xantphos (44 mg, 0.048 mmol, 0.20 equiv.), and PhMe (6.0 mL) in the glovebox. After a 5 min prestir, 1.9 mL of the catalyst stock solution were transferred to the vial containing the substrate. The reaction vial was equipped with a N_2 line and $ZnMe_2$ (612 µL, 0.73 mmol, 3.00 equiv.) was added, which resulted in an immediate color change from green to dark orange. The reaction was allowed to stir at room temperature for 2 h under N_2. The remaining catalyst mixture was added to the reaction vial (1.9 mL). The reaction was allowed to stir at room temperature for an additional 22 h, then it was removed from the glovebox. The reaction was quenched with 1M HCl (2 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 2 mL), the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The product was purified by flash column chromatography using Pentane/AcOEt (80/20) as eluent. The title compound was obtained as a clear, colorless liquid (46 mg, 80% yield)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83-7.77 (C**H$_{Ar}$**, m, J = 8.1, 3H), 7.60 (C**H$_{Ar}$**, brs, 1H), 7.45-7,40 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.34 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.5 and 1.9, 1H), 2.87 (CH_3C**H**CH_2, sext, *J* = 7.0, 1H), 2.32 (C_{IV}C**H$_2$**CH_2, t, *J* = 7.4, 2H), 1.74-1.50 ($C_{IV}CH_2$C**H$_2$**C**H$_2$**, m, 4H), 1.41 (C**H$_3$**CH, d, J = 7.0, 3H) ppm

These data are in accordance with those previously described.[61]

Synthesis of (*R*)-6-methyl-6-(*p*-tolyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 80



In a flame dried round bottom flask, $Cu(OTf)_2$ (0.10 equiv.) and ligand (0.11 equiv.) were dissolved in freshly distilled THF (c = 0.0035 M). The mixture was stirred 30 min at room temperature. A solution of TBAT (0.20 equiv.) in freshly distilled THF (c = 0.02 M) was added in the pre-catalyst solution. The mixture was stirred 15 min, then the freshly distilled dienedioxysilane **24** (2.00 equiv.) was added dropwise, followed by the addition of the freshly distilled *p*-methylacetophenone (1.00 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was removed under vacuum. The crude was purified by column chromatography (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 1:1) to afford the tittle compound as a pale yellow oil.

By recrystallization in Petroleum Ether/Ether 1:1 the ee of the product from the reaction with (*R*)-Tol-BINAP was up to 95%. Only the racemic product crystallized; the enantioenriched one was recuperated as a pale yellow oil.

Enantiopurity has been controlled by chiral HPLC analytical column CHIRALCEL® IC column (250 x 4.6 mm); *n*hexane/*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, 25 °C): t_{R1} = 26.85 min (*S*) isomer and t_{R2} = 28.78 min (*R*) isomer.

R_f = 0.5 (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 1:1, UV and *p*-anisaldehyde staining)

$[\alpha]_D$ = +40.0 (*c* 1.10, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.16 (C**H$_{Ar}$**, m, 4H), 6.73 (CHC**H**CH_2, ddd, *J* = 9.8, 5.1 and 3.6 Hz, 1H), 5.99 (C**H**$CHCH_2$, ddd, *J* = 9.8, 2.2 and 1.6 Hz, 1H), 2.95 (CHCHC**H$_2$**, ddd, *J* = 18.4, 5.1 and 1.6 Hz, 1H), 2.79 (CHCHC**H$_2$**, ddd, *J* = 18.4, 3.6 and 2.2 Hz, 1H), 2.34 (C**H$_3$**C_{Ar}, s, 3H), 1.71 (C**H$_3$**C_{IV}, s, 3H) ppm

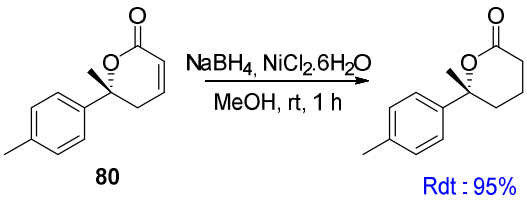
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.0 (CH**C**O_2C), 143.4 (C_{IV}**C$_{Ar}$**), 141.0 (CH_2**C**HCH), 137.4 (CH_3**C$_{Ar}$**), 129.2 (2**C$_{Ar}$**), 124.5 (2**C$_{Ar}$**), 121.9 (**C**HCO_2C), 83.2 ($CHCO_2$**C$_{IV}$**), 35.4 (**C**H_2CHCH), 30.3 (**C**H_3C_{Ar}), 20.9 (**C**H_3C_{IV}) ppm

IR (cm^{-1}): 2980, 1709, 1514, 1378, 1258, 1063, 810

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{13}H_{15}O_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 203.1072, found: 203.1072

MS (ESI+): m/z 203.11 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of (*R*)-6-methyl-6-(*p*-tolyl)tetrahydro-2H-pyran-2-one



In a round bottom flask were put the α,β-unsaturated lactone **80** (434 mg, 2.15 mmol, 1.00 equiv.) and MeOH (22 mL). The flask was put in an ice bath, then the $NiCl_2.6H_2O$ (51 mg, 0.22 mmol, 0.10 equiv.) was added in the solution. This mixture was stirred at 0 °C for 10 min, then the $NaBH_4$ (163 mg, 4.30 mmol, 2.00 equiv) was added portionwise. The reaction turned black and was allowed to reach room temperature for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL), then the aqueous phase was extracted 3 times with Et_2O (20 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under vacuum. The title compound was isolated by column chromatography (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 1:1) as a pale yellow oil (420 mg, 2.05 mmol, 95%).

R_f = 0.42 (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 1:1, UV and *p*-anisaldehyde staining)

$[\alpha]_D$ = +39.3 (*c* 1.22, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.16 (C**H$_{Ar}$**, m, 4H), 2.48-2.41 (CO_2C**H$_2$**CH_2, m, 2H), 2.34 (C**H$_3$**C_{Ar}, s, 3H), 2.30 (C_{IV}C**H$_2$**CH_2, dt, *J* = 14.3 and 4.9 Hz, 1H), 1.98 (C_{IV}C**H$_2$**CH_2, ddd, *J* = 14.2, 11.4 and 4.4 Hz, 1H), 1.83-1.74 (CO_2CH_2C**H$_2$**, m, 1H), 1.66 (C**H$_3$**C_{IV}, s, 3H), 1.64-1.54 (CO_2CH_2C**H$_2$**, m, 1H) ppm

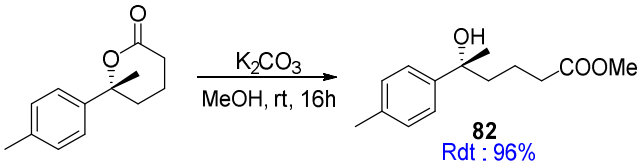
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6 (CH_2**C**O_2C_{IV}), 141.6 (C_{IV}**C$_{Ar}$**), 137.0 (CH_3**C$_{Ar}$**), 129.3 (2**C$_{Ar}$**), 124.4 (2**C$_{Ar}$**), 85.3 (CH_2CO_2**C$_{IV}$**), 34.3 (**C**$H_2CO_2C_{IV}$), 31.4 (**C**H_3C_{Ar}), 29.0 (C_{IV}**C**H_2CH_2), 20.9 (**C**H_3C_{IV}), 16.5 (CO_2CH_2**C**H_2) ppm

IR (cm^{-1}): 2953, 1724, 1251, 1072, 1053, 816

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{13}H_{17}O_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 205.1229, found: 205.1227

MS (ESI+): m/z 205.12 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of methyl (*R*)-5-hydroxy-5-(*p*-tolyl)hexanoate 82



In a round bottom flask were put the lactone (50 mg, 0.24 mmol, 1.00 equiv.) and MeOH (24 mL). The K_2CO_3 (37 mg, 0.27 mmol, 1.10 equiv.) was added in the reaction. This mixture was stirred at room temperature for 16 h. The solution was diluted with Et_2O (20 mL), this organic layer was washed with saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under vacuum to afford the title compound without further purification as colorless oil (55 mg, 0.23 mmol, 96 %).

R_f = 0.4 (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 1:1, UV and *p*-anisaldehyde staining)

$[\alpha]_D$ = +11.1 (*c* 1.22, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.30 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.16-7.14 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 3.63 (C**H$_3$**O, s, 3H), 2.33 (C**H$_3$**C_{Ar}, s, 3H), 2.26 (CH_2C**H$_2$**CO_2CH_3, t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.88-1.75 (C_{IV}C**H$_2$**CH_2, m, 2H), 1.66-1.57 (C**H$_2$**$CH_2CO_2CH_3$, m, 2H), 1.55 (C**H$_3$**C_{IV}, s, 3H) ppm

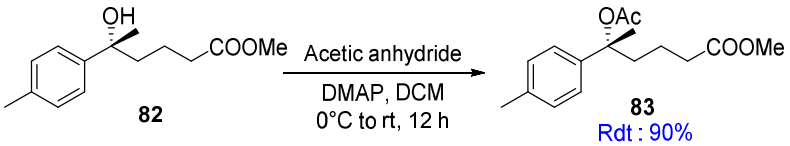
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0 (CH_2**C**O_2CH_3), 144.6 (C_{IV}**C$_{Ar}$**), 136.2 (CH_3**C$_{Ar}$**), 128.9 (2**C$_{Ar}$**), 124.7 (2**C$_{Ar}$**), 74.3 (**C$_{IV}$**C_{Ar}), 51.5 (**C**H_3O), 43.3 (**C**$H_2CO_2CH_3$), 34.0 (**C**H_3C_{Ar}), 30.3 (**C**$H_2CH_2CO_2CH_3$), 20.9 (CH_2**C**$H_2CO_2CH_3$), 19.6 (**C**H_3C_{IV}) ppm

IR (cm^{-1}): 3477, 2952, 1723, 1436, 1170, 817

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{14}H_{20}O_3Na$ (m/z): $[M+Na]^+$: calculated : 259,1310 found: 259.1311

MS (ESI+): m/z 259.13 (100, $[M+Na]^+$)

Synthesis of methyl (*R*)-5-acetoxy-5-(*p*-tolyl)hexanoate 83



In a flame dried round bottom flask were put the tertiary alcohol **82** (81 mg, 0.34 mmol, 1.00 equiv.) and CH_2Cl_2 (5 mL) under argon atmosphere. Then the flask was put in an ice bath and the acetic anhydride (97 µL, 1.02 mmol, 3.00 equiv.) was added followed by the addition of DMAP (46 mg, 0.38 mmol, 1.10 equiv.). The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 12 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The organic layer was washed successively with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under vacuum. The residue was purified over silica column using Petroleum Ether/Et_2O (7:3) as eluent. The expected fractions were combined and the solvent was removed under vacuum to afford a pale yellow oil (85 mg, 0.30 mmol, 90%).

$\mathbf{R_f}$ = 0.35 (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 7:3, UV and *p*-anisaldehyde staining)

$\boldsymbol{\alpha_D}$ = +1.3 (*c* 1.35, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20-7.12 (C$\mathbf{H_{Ar}}$, m, 4H), 3.64 (C$\mathbf{H_3}$O, s, 3H), 2.32 (C$\mathbf{H_3}$$C_{Ar}$, s, 3H), 2.25 ($CH_2C\mathbf{H_2}CO_2CH_3$, t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (C$\mathbf{H_3}$$CO_2$, s, 3H), 2.00-1.97 ($CH_3C_{IV}C\mathbf{H_2}$, m, 2H), 1.82 (C$\mathbf{H_3}$$C_{IV}$, s, 3H), 1.56-1.52 (C$\mathbf{H_2}$$CH_2CO_2CH_3$, m, 2H) ppm

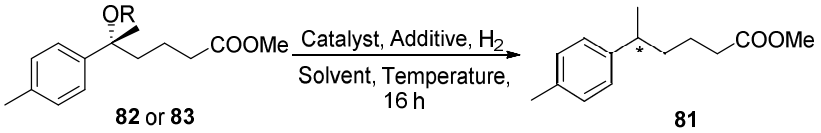
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7 ($CH_2\mathbf{C}O_2CH_3$), 169.6 ($C_{IV}\mathbf{C}O_2CH_3$), 141.7 ($C_{IV}\mathbf{C_{Ar}}$), 136.5 ($CH_3\mathbf{C_{Ar}}$), 128.9 (2$\mathbf{C_{Ar}}$), 124.4 (2$\mathbf{C_{Ar}}$), 83.6 ($\mathbf{C_{IV}}C_{Ar}$), 51.5 ($\mathbf{C}H_3O$), 41.8 ($\mathbf{C}H_2CO_2CH_3$), 33.9 ($\mathbf{C}H_3C_{Ar}$), 24.9 (C$\mathbf{H_3}$$CO_2$), 22.3 ($\mathbf{C}H_2CH_2CO_2CH_3$), 21.0 ($CH_2\mathbf{C}H_2CO_2CH_3$), 19.4 ($\mathbf{C}H_3C_{IV}$) ppm

IR (cm^{-1}): 2951, 1732, 1366, 1237, 1016, 815

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{16}H_{22}O_4Na$ (m/z): $[M+Na]^+$: calculated : 301.1416 found: 301.1415

MS (ESI+): m/z 301.14 (100, $[M+Na]^+$)

General procedure for the hydrogenolysis of 82 and 83, synthesis of methyl 5-(*p*-tolyl)hexanoate 81



In a round bottom flask were put the methyl ester **82** or **83** (ee: 95%) and the solvent at room temperature. Then the additive was added. Several vacuum/argon cycles were performed in the flask prior to the addition of the catalyst in the solution. The argon atmosphere was replaced by H_2 and the suspension was stirred for 16 h at room temperature or reflux. After reaction completion (TLC control), the catalyst was filtered off with a syringe filter, and the filter was rinsed several times with the solvent. Then, the solvent was removed under vacuum. The title compound was isolated by column chromatography (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 95/5) as a pale yellow oil. Enantiopurity has been controlled by chiral HPLC (CHIRALCEL® IC column (250 x 4.6 mm), *n*-hexane/*i*PrOH 99.5/0.5, 1.0 mL/min) t_{R1} = 7.69 min (*S*) isomer, t_{R2} = 8.46 min (*R*) isomer.

Entry	R	Catalyst	Additive	Solvent	Temperature	ee	Major isomer	Yield
1	H	Pd/C	/	MeOH	rt	86%	(*R*)	94%[(a)]
2	H	Ni Raney	/	MeOH	Reflux	94%	(*S*)	77%[(b)]
3	H	Ni Raney	K_2CO_3	MeOH	Reflux	96%	(*S*)	48%[(c)]
4	Ac	Pd/C	/	MeOH	rt	91%	(*R*)	98%[(a)]
5	Ac	Ni Raney	/	MeOH	Reflux	65%	(*R*)	77%[(b)]
6	Ac	Ni Raney	K_2CO_3	MeOH	Reflux	84%	(*R*)	84%[(c)]

[(a)] Pd/C 10wt%, C = 0.03 M

[(b)] Ni Raney 10 equiv. prewashed with MeOH, C = 0.1 M

[(c)] Ni Raney 10 equiv. prewashed with MeOH, K_2CO_3 1.1 equiv., C = 0.08 M

R_f = 0.35 (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 9.5:0.5, UV and $KMnO_4$ staining)

$[\alpha]_D$ = −15,4 (*c* 1.04, $CHCl_3$) for (*R*) isomer; **$[\alpha]_D$** = +18,2 (*c* 1.54, $CHCl_3$) for (*S*) isomer

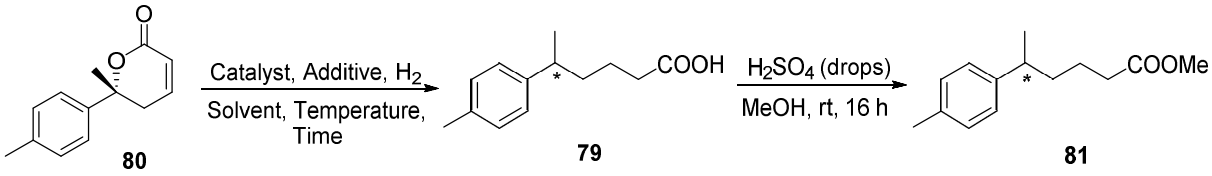
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11-7.05 (C**H$_{Ar}$**, m, 4H), 3.64 (C**H$_3$**O, s, 3H), 2.66 (CH_3C**H**CH_2, sext, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.32 (C**H$_3$**C_{Ar}, s, 3H), 2.26 (C**H$_2$**$COOCH_3$, t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.62-1.46 (C**H$_2$**C**H$_2$**CH_2COOCH_3, m, 4H), 1.22 (C**H$_3$**CH, d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1 (**C**$OOCH_3$), 144.1 (CH**C$_{Ar}$**), 135.4 (CH_3**C$_{Ar}$**), 129.0 (2**C$_{Ar}$**), 126.8 (2**C$_{Ar}$**), 51.4 (**C**H_3O), 39.3 (**C**H_3C_{Ar}), 37.8 (**C**HC_{Ar}), 34.1 (**C**H_2CO_2), 23.1 (**C**$H_2CH_2CO_2$), 22.4 (CH_3CH**C**H_2), 21.0 (**C**H_3CH) ppm

Data are in accordance with previously reported analysis.[138]

[138] Ehara, T.; Tanikawa, S.; Ono, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 1361

Procedure for the synthesis of methyl 5-(*p*-tolyl)hexanoate 81 from (*R*)-6-methyl-6-(*p*-tolyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 80



In a round bottom flask were put the α,β-unsaturated lactone **80** (ee: 95%) and the solvent at room temperature. Then the additive was added. Several vacuum/argon cycles were performed in the flask prior to the addition of the catalyst in the solution. The argon atmosphere was replaced by H_2 and the suspension was stirred at room temperature. After reaction completion (TLC control), the catalyst was filtered with a syringe filter, and the filter was rinsed several times with solvent. Then, the solvent was removed under vacuum and the residue was used for next step without further purification.

R_f = 0.4 (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 1:1, UV and *p*-anisaldehyde staining)

[α]$_D$ = –25,9 (*c* 1.08, $CHCl_3$) for (*R*) isomer

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.12-7.06 (C**H$_{Ar}$**, m, 4H), 2.66 (CH_3C**H**, sext, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.27-2.32 (C**H$_3$**C$_{Ar}$ and C**H$_2$**COOH, m, 5H), 1.45-1.65 (C**H$_2$**C**H$_2$**CH$_2$COOH, m, 4H), 1.23 (C**H$_3$**CH, d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* 179.5 (**C**OOH), 144.0 (CH**C$_{Ar}$**), 135.4 (CH_3**C$_{Ar}$**), 129.1 (2**C$_{Ar}$**), 126.8 (2**C$_{Ar}$**), 39.3 (**C**H$_3$C$_{Ar}$), 37.6 (**C**HC$_{Ar}$), 34.0 (**C**H$_2$CO$_2$H), 22.9 (**C**H$_2$CH$_2$CO$_2$H), 22.4 (CH_3CH**C**H$_2$), 21.0 (**C**H$_3$CH) ppm

IR (cm^{-1}): 2956, 2924, 1703, 1514, 1412, 1243, 929, 814

HRMS-ASAP (–) calculated for $C_{13}H_{17}O_2$ (m/z): $[M-H]^+$: calculated: 205.1229, found: 205.1229

MS (ESI+): m/z 205.12 (100, $[M–H]^+$)

In a round bottom flask, the carboxylic acid was dissolved in dried MeOH, then few drops of concentrated H_2SO_4 were added in the solution. This mixture was stirred overnight at room temperature. The solution was diluted with Et_2O. The organic layer was washed with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under vacuum to afford a pale yellow oil. Enantiopurity has been controlled by chiral HPLC (CHIRALCEL® IC column (250 x 4.6 mm), *n*-hexane/*i*PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): t_{R1} = 7.69 min (*S*) isomer, t_{R2} = 8.46 min (*R*) isomer.

R_f = 0.35 (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 9.5:0.5, UV and $KMnO_4$ staining)

[α]$_D$ = –15,4 (*c* 1.04, $CHCl_3$) for (*R*) isomer; **[α]$_D$** = +18,2 (*c* 1.54, $CHCl_3$) for (*S*) isomer

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11-7.05 (C**H$_{Ar}$**, m, 4H), 3.64 (C**H$_3$**O, s, 3H), 2.66 (CH_3C**H**CH_2, sext, J = 6.8 Hz, 1H), 2.32 (C**H$_3$**C_{Ar}, s, 3H), 2.26 (C**H$_2$**$COOCH_3$, t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.62-1.46 (C**H$_2$**C**H$_2$**CH_2COOCH_3, m, 4H), 1.22 (C**H$_3$**CH, d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1 (**C**$OOCH_3$), 144.1 (CH**C$_{Ar}$**), 135.4 (CH_3**C$_{Ar}$**), 129.0 (2**C$_{Ar}$**), 126.8 (2**C$_{Ar}$**), 51.4 (**C**H_3O), 39.3 (**C**H_3C_{Ar}), 37.8 (**C**HC_{Ar}), 34.1 (**C**H_2CO_2), 23.1 (**C**$H_2CH_2CO_2$), 22.4 (CH_3CH**C**H_2), 21.0 (**C**H_3CH) ppm

Data are in accordance with previously reported analysis.[138]

Entry	Catalyst	Additive	Solvent	T °C	Time	ee	Major isomer	Yield (2 steps)
1	Pd/C	/	MeOH	rt	1 h	91%	(*R*)	95%[(a)]
2	Pd/C	K_2CO_3	MeOH	rt	1 h	91%	(*R*)	70%[(b)]
3	Ni Raney	/	MeOH	Reflux	16 h	42%	(*R*)	16%[(c)]
4	Ni Raney	K_2CO_3	MeOH	Reflux	16 h	85%	(*R*)	70%[(d)]
5	Ni Raney	Acetic acid	MeOH	Reflux	16h	48%	(*R*)	28%[(e)]

[(a)] Pd/C 10wt%, C = 0.1 M

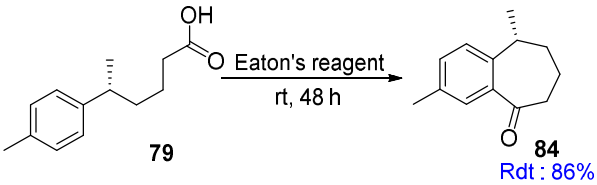
[(b)] Pd/C 10wt%, K_2CO_3 1.1 equiv., C = 0.1 M

[(c)] Ni Raney 10 equiv. prewashed with MeOH, C = 0.1 M

[(d)] Ni Raney 10 equiv. prewashed with MeOH, K_2CO_3 1.1 equiv., C = 0.1 M

[(e)] Ni Raney 10 equiv. prewashed with MeOH, Acetic acid 1.1 equiv., C = 0.1 M

Synthesis of (*R*)-3,9-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-one 84



The carboxylic acid **79** (175 mg, 0.85 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in Eaton's reagent (24 mL, 7,7 % weight of P_2O_5 in MsOH). The resulting solution was stirred 48 h at room temperature. After reaction completion (TLC monitoring), the mixture was poured into an ice solution of water. Then, the ice was allowed to melt and the aqueous phase was extracted with Et_2O. The organic layer was further extracted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (2x) then with brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under vacuum. The title compound was isolated by column chromatography (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 9:1) as a colorless oil (138 mg, 0.73 mmol, 86%).

R_f = 0.4 (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 90:10, UV and *p*-anisaldehyde staining)

$[\alpha]_D$ = –90.0 (*c* 1.36, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 7.9 and 2.3 Hz, 1H), 7.15 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.14-3.06 (CH_3C**H**, m, 1H), 2.78 (C_{IV}C**H$_2$**, ddd, *J* = 18.0, 5.9 and 2.6 Hz, 1H), 2.59 (C_{IV}C**H$_2$**, ddd, *J* = 18.2, 12.4 and 2.8 Hz, 1H), 2.35 (C**H$_3$**C_{Ar}, s, 3H), 2.03-1.86 (CH_3CHC**H$_2$**, m, 2H), 1.71-1.61 (CH_2C**H$_2$**CH_2, m, 1H), 1.57-1.51 (CH_2C**H$_2$**CH_2, m, 1H), 1.36 (C**H$_3$**CH, d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm

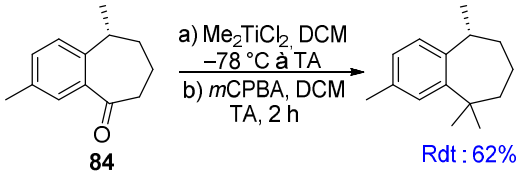
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 208.8 (**C**$_{carbonyl}$), 140.4 (CH**C$_{Ar}$**), 139.3 (C_{IV}**C$_{Ar}$**), 136.1 (CH_3**C$_{Ar}$**), 132.7 (**C$_{Ar}$**), 128.4 (**C$_{Ar}$**), 125.3 (**C$_{Ar}$**), 41.2 (C_{IV}**C**H_2), 34.3 (**C**H_3C_{Ar}), 34.0 (**C**HC_{Ar}), 20.8 (CH_3CH**C**H_2), 20.4 (CH_2**C**H_2CH_2), 19.4 (**C**H_3CH) ppm

IR (cm^{-1}): 2933, 1674, 1608, 1256, 1174, 822

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{13}H_{17}O$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated: 189.1283, found: 189.1279

MS (ESI+): m/z 189.13 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of (*R*)-*ar*-himachalene



In a flame dried round bottom flask was dissolved the freshly distilled $TiCl_4$ (161 µL, 1.47 mmol, 4.00 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (1 mL). Upon cooling to –40 °C, the Me_2Zn (1.28 mL, 1.54 mmol, 4.20 equiv., 1.2 M in toluene) was added dropwise. The mixture was stirred for 10 min. Then the solution was cooled at –78 °C. To the above suspension was added the ketone **84** (69 mg, 0.37 mmol, 1.00 equiv., solubilized in 1 mL of dry CH_2Cl_2) at –78 °C. The mixture was warmed up to –40 °C over a period of 3 h and was stirred 16 h at –40 °C. The solution was then warmed up at –20 °C over a period of 5 h. Finally, the reaction medium was warmed up to room temperature over a period of 2 h and stirred for 16 h. After reaction completion (TLC monitoring), the mixture was poured into ice solution water. The aqueous phase was extracted with Et_2O, then the organic layer was washed (3x) with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and with brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under vacuum to afford a pale yellow oil corresponding at a mixture of two inseparable products: the expected one, and the double bond intermediate with a ratio of 8.3/1.7 in favor of the (*R*)-*ar*-himachalene according to NMR and GC/MS analysis.

The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (2.0 mL), *m*CPBA (141 mg, 0.6 mmol, 0.40 equiv.) was added in the solution and the resulting mixture was stirred 16 h at room temperature. To this solution were added a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and CH_2Cl_2, then an extraction was performed. The organic layer was washed two times with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ followed by brine. Then the organic layer was dried over $MgSO_4$, and the solvent was removed under vacuum. The title compound was isolated by column chromatography (eluent: Pentane 100%) as a colorless oil (46 mg, 0.23 mmol, 62%).

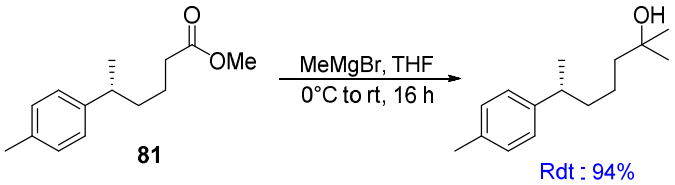
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (C**H$_{Ar}$**, d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (C**H$_{Ar}$**, d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (C**H$_{Ar}$**, dd, J = 8.0 and 1.6 Hz, 1H), 3.31-3.23 (CH_3C**H**, m, 1H), 2.32 (C**H$_3$**C_{Ar}, s, 3H), 1.83-1.73 (CH_3CHC**H$_2$** and C_{IV}C**H$_2$**, m, 3H), 1.67-1.60 (C_{IV}C**H$_2$**, m, 1H), 1.56-1.46 (CH_2C**H$_2$**CH_2, m, 2H), 1.43 (C**H$_3$**C_{IV}, s, 3H), 1.35-1.33 (C**H$_3$**CH and C**H$_3$**C_{IV}, m, 6H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.7 (CH**C$_{Ar}$**), 141.2 (C_{IV}**C$_{Ar}$**), 134.9 (CH_3**C$_{Ar}$**), 127.5 (**C$_{Ar}$**), 126.5 (**C$_{Ar}$**), 125.4 (**C$_{Ar}$**), 41.1 (**C$_{IV}$**CAr), 39.5 (**C**HC_{Ar}), 36.5 (**C**H_3C_{Ar}), 34.5 (CH_3CH**C**H_2), 33.9 (C_{IV}**C**H_2), 29.7 (CH_2**C**H_2CH_2), 24.0 (**C**H_3CH), 21.2 (**C**H_3C_{IV}), 21.0 (**C**H_3C_{IV}) ppm

Data are in accordance with previously reported analysis.[139]

[139] Chavan, S. P.; Khatod, H. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1410

Synthesis of (*R*)-2-methyl-6-(*p*-tolyl)heptan-2-ol 87



In a round bottom flask, the ester **81** (80 mg, 0.36 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in freshly distilled THF (2.0 mL), and thi solution was stirred at 0 °C. Then the Grignard reagent (605 µL, 1.8 mmol, 5.00 equiv., 3 M in Et_2O) was added dropwise in the mixture. After the addition, the flask was warmed up to room temperature and the mixture was stirred overnight. After reaction completion (TLC control), the mixture was quenched with HCl 1M solution until the pH became acidic, then the aqueous phase was extracted with Et_2O (20 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under vacuum. The title compound was isolated by column chromatography (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 1:1) as a colorless oil (75 mg, 0.34 mmol, 94%).

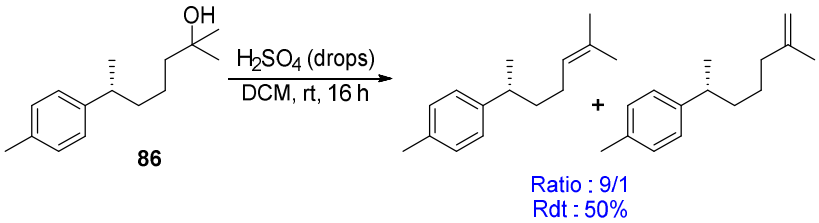
$\mathbf{R_f}$ = 0.5 (eluent: Petroleum Ether/Et_2O 1:1, UV and *p*-anisaldehyde staining)

^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11-7.06 (C$\mathbf{H_{Ar}}$, m, 4H), 2.66 (CH_3C**H**, sext, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.32 (C$\mathbf{H_3}C_{Ar}$, s, 3H), 1.63-1.50 (CH_3CHC$\mathbf{H_2}$, m, 2H), 1.47-1.37 (C$\mathbf{H_2}C_{IV}$, m, 2H), 1.36-1.25 (CH_2C$\mathbf{H_2}CH_2$, m, 2H), 1.22 (C$\mathbf{H_3}$CH, d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 ((C$\mathbf{H_3}$)$_2C_{IV}$, s, 6H) ppm

^{13}**C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.6 (CH$\mathbf{C_{Ar}}$), 135.2 ($CH_3\mathbf{C_{Ar}}$), 129.0 (2$\mathbf{C_{Ar}}$), 126.7 (2$\mathbf{C_{Ar}}$), 71.0 ($\mathbf{C_{IV}}$OH), 43.9 (**C**HC_{Ar}), 39.4 (**C**H_3C_{Ar}), 38.9 (CH_3CH**C**H_2), 29.2 ((**C**H_3)$_2C_{IV}$), 22.4 (CH_2**C**H_2CH_2), 22.4 (**C**H_2C_{IV}), 21.0 (**C**H_3CH) ppm

Data are in accordance with previously reported analysis.[138]

Synthesis of the (*R*)-curcumene



In a round bottom flask, the tertiary alcohol **86** (32 mg, 0.15 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in dried CH_2Cl_2 (15 mL), then few drops of concentrated H_2SO_4 were added in the solution. This mixture was stirred overnight at room temperature. Afterwards, the solution was diluted with Et_2O (20 mL). The organic layer was then washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under vacuum to afford a colorless oil. The title compound was isolated by column chromatography (eluent: Petroleum Ether 100%) as a colorless oil (15 mg, 0.075 mmol, 50%) corresponding to a mixture of (*R*)-curcumene and its isomer with a ratio of 9/1 in favor of the (*R*)-curcumene according to NMR and GC/MS analysis.

R_f = 0.7 (eluent: Petroleum Ether 100%, UV and *p*-anisaldehyde staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12-7.07 (C**H$_{Ar}$**, m, 4H), 5.12-5.08 (CH_2C**H**C_{IV}, m, 1H), 2.66 (CH_3C**H**, sext, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.32 (C**H$_3$**C_{Ar}, s, 3H), 1.92-1.85 (C**H$_2$**CHC_{IV}, m, 2H), 1.67 (C**H$_3$**C_{IV}, s, 3H), 1.63-1.57 (CH_3CHC**H$_2$**,m, 2H), 1.53 (C**H$_3$**C_{IV}, s, 3H), 1.23 (C**H$_3$**CH, d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.7 (CH**C$_{Ar}$**), 135.1 (CH_3**C$_{Ar}$**), 131.4 (CH_2CH**C$_{IV}$**), 128.9 (2**C$_{Ar}$**), 126.9 (2**C$_{Ar}$**), 124.6 (CH_2**C**HC_{IV}), 39.0 (**C**HC_{Ar}), 38.5 (**C**H_3C_{Ar}), 26.2 (**C**H_2C_{IV}), 25.7 (**C**H_3C_{IV}), 22.5 (**C**H_3C_{IV}), 21.0 (CH_3CH**C**H_2), 17.7 (**C**H_3CH) ppm

Data are in accordance with previously reported analysis.[138]

Chapitre 3 Ouverture pallado-catalysée d'aziridines et de cyclopropanes

1. Synthesis of vinylaziridine 117, 142, 144, 145, 162 and 163:

Tosylaziridine synthesis 118, 141 and 143:

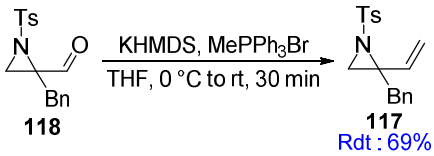
118, 141 et 143

Tosyl aziridines were synthesized according to the methodology developed by Marcia de Figueiredo & al.[79]

The analytical data were identical in all respects to those previously reported.[79]

Representative Procedure A: Wittig reaction

Synthesis of 2-benzyl-1-tosyl-2-vinylaziridine 117



KHMDS in toluene (0.5 M, 10.8 mL, 5.13 mmol) was added to an ice-cooled (0 ˚C) solution of methyltriphenylphosphonium bromide (2.04 g, 5.71 mmol) in THF (16 mL). After 15 min of stirring, a solution of the corresponding aldehyde **118** (900 mg, 2.85 mmol) in THF (10 mL plus 2 × 1 mL rinse) was added, and the mixture was stirred for 30 min at 0 °C. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (5 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), and dried over anhydrous $MgSO_4$. Filtration and evaporation under vacuum furnished the crude product, which was purified by column chromatography using Pentane/AcOEt (90:10 to 70:30) as eluent. The expected fractions were combined and the solvent was removed under vacuum to afford 621 mg of a colorless oil (yield: 69 %)

$[\alpha]_D$ = + 69.7 (*c* 1.32, $CHCl_3$) for (*R*)-isomer (80% *ee*)

R_f = 0.2 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83-7.81 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.32-7.20 (C**H$_{Ar}$**, m, 7H), 6.14 (C**H**CH_2, dd, *J* = 17.3 and 10.7 Hz, 1H), 5.43-5.35 (CHC**H$_2$**, m, 2H), 3.27-3.18 (C_{Ar}C**H$_2$**C_{IV}, m, 2H), 2.81 (TsNC**H**$_2C_{IV}$, s, 1H), 2.52 (TsNC**H**$_2C_{IV}$, s, 1H), 2.44 (C**H$_3$**CAr, s, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (**C**HCH$_2$), 137.3 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 136.2 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 133.9 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 129.5 (2**C$_{Ar}$**), 129.4 (2**C$_{Ar}$**), 128.2 (2**C$_{Ar}$**), 127.5 (2**C$_{Ar}$**), 126.6 (**C$_{Ar}$**), 120.0 (CH**C**H$_2$), 52.7 (**C$_{IV}$**), 39.9 (C$_{Ar}$**C**H$_2$C$_{IV}$), 39.6 (**C**H$_3$C$_{Ar}$), 21.6 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$) ppm

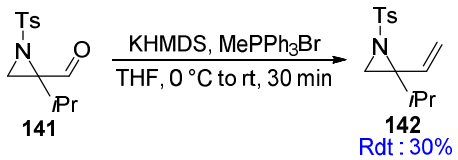
FTIR neat (cm^{-1}): 1454, 1319, 1304, 1290, 1155, 1118, 1099, 1086, 982, 919, 813, 768, 728, 700, 661

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{18}H_{20}NO_2S$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 314.1212, found: 314.1215

MS (ESI+): m/z 314.12 (100, $[M+H]^+$)

Chiral HPLC: analytical column CHIRALCEL® IC column (250 x 4.6 mm); *n*hexane/*i*PrOH 97:3, 1.0 mL/min, 25 °C): t_{R1} = 64.49 min and t_{R2} = 68.40 min

Synthesis of 2-isopropyl-1-tosyl-2-vinylaziridine 142



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **A** from the corresponding aldehyde **141** (756 mg, 2.85 mmol) to give pale yellow oil (226 mg, yield: 30 %).

The analytical data were identical in all respects to those previously reported in the literature.[140]

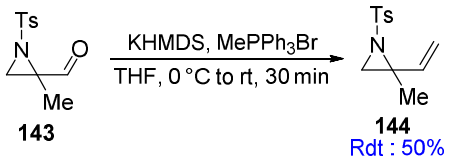
R$_f$ = 0.23 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.22 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.1 and 10.8 Hz, 1H), 5.43 (CHC**H$_2$**, dd, *J* = 10.8 and 1.2 Hz, 1H), 5.39 (CHC**H$_2$**, dd, *J* = 17.1 and 1.2 Hz, 1H), 2.83 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, s, 1H), 2.43 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 2.37 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, s, 1H), 1.89-1.79 ((CH$_3$)$_2$C**H**, m, 1H), 1.02 ((C**H$_3$**)$_2$CH, d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92 ((C**H$_3$**)$_2$CH, d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.7 (**C**HCH$_2$), 137.7 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 131.0 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 129.4 (2**C$_{Ar}$**), 127.4 (2**C$_{Ar}$**), 120.4 (CH**C**H$_2$), 58.4 (**C$_{IV}$**), 39.3 (**C**H$_3$C$_{Ar}$), 33.5 ((CH$_3$)$_2$**C**H), 21.5 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 18.5 ((**C**H$_3$)$_2$CH), 18.5 ((**C**H$_3$)$_2$CH) ppm

Synthesis of 2-methyl-1-tosyl-2-vinylaziridine 144

[140] Feng, J.-J.; Lin, T.-Y.; Zhu, C.-Z.; Wang, H.; Wu, H.-H.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 2178.



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **A** from the corresponding aldehyde **143** (683 mg, 2.85 mmol) to give a white solid (338 mg, yield: 50 %).

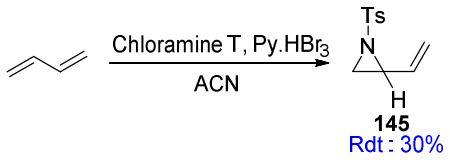
The analytical data were identical in all respects to those previously reported in the literature.[141]

R_f = 0.22 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.82 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.32-7.30 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 5.97 (C**H**CH$_2$, dd, J = 17.3 and 10.7 Hz, 1H), 5.41 (CHC**H$_2$**, d, J = 17.3 Hz, 2H), 5.32 (CHC**H$_2$**, d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.64 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, s, 1H), 2.62 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, s, 1H), 2.43 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 1.66 (C**H$_3$**C$_{IV}$, s, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (**C**HCH$_2$), 137.6 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 136.9 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 129.5 (2**C$_{Ar}$**), 127.4 (2**C$_{Ar}$**), 118.2 (CH**C**H$_2$), 49.8 (**C$_{IV}$**), 42.0 (**C**H$_3$C$_{Ar}$), 21.5 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$), 18.5 (**C**H$_3$C$_{IV}$) ppm

Synthesis of 1-tosyl-2-vinylaziridine 145



To a mixture of 1,3-butadiene 20 wt.% in toluene (6.2 mL, 19 mmol) and Chloramine-T trihydrate (5.86 g, 20.8 mmol) in dry MeCN (80 mL) was added pyridinium hydrobromide perbromide (0.605 g, 1.9 mmol) at 25 °C. The pale yellow colored suspension was stirred vigorously at 25 °C overnight. After completion of the reaction, the mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by column chromatography using Pentane (100%) to Pentane/AcOEt (80:20) as eluent. The expected fractions were combined and the solvent was removed under vacuum to afford a white solid (1.23 g, yield: 30 %).

The analytical data were identical in all respects to those previously reported in the literature.[140]

R_f = 0.21 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

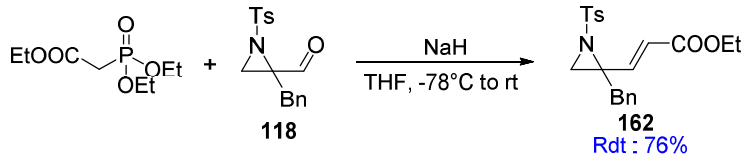
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (C**H$_{Ar}$**, d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (C**H$_{Ar}$**, d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.56-5.40 (CHCHC**H$_2$**, m, 2H), 5.25-5.22 (CHC**H**CH$_2$, m, 1H), 3.27 (C**H**CHCH$_2$, td, J = 7.2 and 4.7 Hz,

[141] Hashimoto, T.; Takino, K.; Hato, K.; Maruoka, K. *Angew.Chem. Int.Ed.* **2016**, 55,8081.

1H), 2.78 (TsNC**H**$_2$CH, d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.44 (C**H$_3$**CAr, s, 3H), 2.21 (TsNC**H**$_2$CH, d, *J* = 4.5 Hz, 1H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.5 (CH**C**HCH$_2$), 135.1 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 132.9 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 129.7 (2**C$_{Ar}$**), 127.8 (2**C$_{Ar}$**), 120.3 (CHCH**C**H$_2$), 40.9 (**C**H$_3$C$_{Ar}$), 34.1 (**C**HCHCH$_2$), 21.6 (TsN**C**H$_2$CH) ppm

Synthesis of Ethyl (*E*)-3-(2-benzyl-1-tosylaziridin-2-yl)acrylate 162



In a flame dried round bottom flask was charged the phosphonate (1.00 mL, 5.00 mmol) with 15 mL of dried THF. To this solution was poured the NaH portionwise (120 mg, 5.00 mmol). The mixture was cooled at –78 °C and a solution of the corresponding aldehyde (1.32 g, 4.20 mmol) in THF (13 mL plus 2 × 1 mL rinse) was added. The mixture was stirred for 1 h at –78 °C, then allowed to warm up to rt and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (5 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), and dried over anhydrous Na_2SO_4. Filtration and evaporation under vacuum furnished the crude product, which was purified by column chromatography using Pentane/AcOEt (90:10 to 70:30) as eluent. The expected fractions were combined and the solvent was removed under vacuum to afford a white solid (1.48 g, yield: 76 %).

Mp: 76 – 78°C

R$_f$ = 0.18 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31-7.17 (C**H$_{Ar}$**, m, 7H), 7.04 (C**H**CHCOOEt, d, *J* = 15.7, 1H), 6.04 (CHC**H**COOEt, d, *J* = 15.7, 1H), 4.15 (C**H$_2$**CH$_3$, q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.32 (C$_{IV}$C**H**$_2$C$_{Ar}$, d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3.26 (C$_{IV}$C**H**$_2$C$_{Ar}$, d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2.73 (TsNC**H**$_2$C$_{IV}$, s, 1H), 2.70 (TsNC**H**$_2$C$_{IV}$, s, 1H), 2.42 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 1.25 (CH$_2$C**H$_3$**, t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm

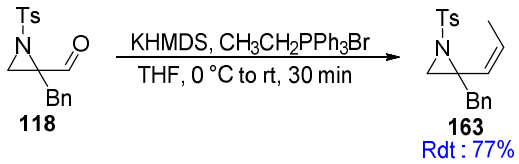
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.4 (**C**OOEt), 144.4 (**C**HCHCOOEt), 143.1 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 136.8 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 135.5 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 129.6 (2**C$_{Ar}$**), 129.4 (2**C$_{Ar}$**), 128.5 (2**C$_{Ar}$**), 127.6 (2**C$_{Ar}$**), 126.9 (**C$_{Ar}$**), 124.9 (CH**C**HCOOEt), 60.6 (O**C**H$_2$CH$_3$), 50.8 (**C$_{IV}$**), 40.8 (C$_{Ar}$**C**H$_2$C$_{IV}$), 38.6 (**C**H$_3$C$_{Ar}$), 21.6 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 14.1 (OCH$_2$**C**H$_3$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 1705, 1272, 1228, 1153, 1042, 977, 835, 818, 741, 734, 698, 688, 678

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{21}H_{24}NO_4S$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 386.1426, found: 386.1428

MS (ESI+): m/z 386.14 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of (*Z*)-2-benzyl-2-(prop-1-en-1-yl)-1-tosylaziridine 163



KHMDS in toluene (0.5 M, 3.4 mL, 1.71 mmol) was added to an ice-cooled (0 ˚C) solution of ethyltriphenylphosphonium bromide (707 mg, 1.90 mmol) in THF (5 mL). After 15 min of stirring, a solution of the corresponding aldehyde (300 mg, 0.95 mmol) in THF (4 mL plus 2 × 0.5 mL rinse) was added, and the mixture was stirred for 30 min at 0 °C. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (5 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), and dried over anhydrous $MgSO_4$. Filtration and evaporation under vacuum furnished the crude product, which was purified by column chromatography using Pentane/AcOEt (90:10 to 70:30) as eluent. The expected fractions were combined and the solvent was removed under vacuum to afford 240 mg of a colorless oil (yield: 77 %).

R_f = 0.2 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.82 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.32-7.30 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.25-7.17 (C**H$_{Ar}$**, m, 5H), 5.81 (C**H**CHCH$_3$, dq, *J* = 11.1 and 1.7 Hz, 1H), 5.81 (CHC**H**CH$_3$, dq, *J* = 11.0 and 7.0 Hz, 1H), 3.09-3.01 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, m, 2H), 2.73 (TsNC**H**$_2$C$_{IV}$, s, 1H), 2.62 (TsNC**H**$_2$C$_{IV}$, s, 1H), 2.44 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 1.48 (CHCHC**H$_3$**, dd, *J* = 7.0 and 1.7 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (**C**HCHCH$_3$), 137.5 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 136.3 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 130.0 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 129.9 (2**C$_{Ar}$**), 129.4 (2**C$_{Ar}$**), 128.1 (2**C$_{Ar}$**), 127.5 (2**C$_{Ar}$**), 126.7 (**C$_{Ar}$**), 125.0 (CH**C**HCH$_3$), 51.3 (**C$_{IV}$**), 42.9 (C$_{Ar}$**C**H$_2$C$_{IV}$), 40.2 (**C**H$_3$C$_{Ar}$), 21.5 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 13.8 (CHCH**C**H$_3$) ppm

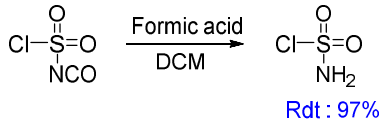
FTIR neat (cm^{-1}): 3029, 1598, 1495, 1454, 1319, 1155, 1082, 984, 814, 695

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{19}H_{22}NO_2S$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated: 328.1371, found: 328.1368

MS (ESI+): m/z 328.14 (100, $[M+H]^+$)

2. Synthesis of cyclic N-sulfonylimines 146-149:

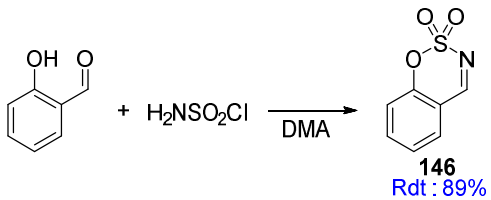
Sulfamoyl chloride (H_2NSO_2Cl): [142]



A 300 mL three-necked round bottom flask equipped with an addition funnel, nitrogen gas inlet, and a glass stopper was placed in an ice bath and charged with 35 mL of dried CH_2Cl_2 and $ClSO_2NCO$ (20 g, 141 mmol). The contents were cooled and stirred vigorously while a solution of formic acid (6.5 g, 138.6 mmol) in 35 mL of CH_2Cl_2 was added dropwise via addition funnel over a 5–10 min period. **Caution:** the apparatus should be well vented as gas evolution ensues upon addition of H_2CO_2H. Following the addition, the mixture was stirred for 10 min at 0 °C. The apparatus was removed from the ice bath and the white suspension stirred for 12 h at 22 °C. A limpid solution was observed. The addition funnel and nitrogen gas inlet were detached, the flask sealed with polyethylene stoppers and a rubber septum and placed in a –20 °C freezer for 1 h. The cold CH_2Cl_2 supernatant was then removed with the aid of a cannula. The resulting white solid was dried under vacuum (≅1 torr) to give 15.8 g (yield: 97%) of the desired product. This material was transferred to an inert atmosphere glovebox for storage and used without further purification.

Representative Procedure B: Imine synthesis

Synthesis of benzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide 146



To a solution of salicylaldehyde (937 mg, 7.7 mmol) in 15 mL of DMA was quickly transferred at once solid H_2NSO_2Cl at 0°C (2.66 g, 23 mmol, 3.0 equiv). **Caution:** the combination of these two compounds is slightly exothermic. The solution was allowed to warm to rt and was stirred for 12 h. the mixture was quenched with 20 mL of a buffer solution of $KHPO_4$/NaOH (pH 7). 20 mL of Et_2O were added and an extraction was performed. The aqueous phase was washed with Et_2O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under vacuum. The product was solubilized in a small volume (≅3 mL) of CH_2Cl_2 and a precipitation was performed by slow addition of 50 mL of pentane to afford after filtration a white solid corresponding at the desired product (1.25 g, yield: 89 %).

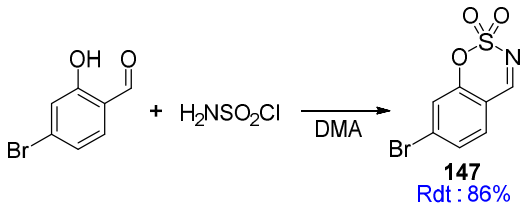
[142] Brodsky, B.H.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15391.

The analytical data were identical in all respects to those previously reported in the literature.[143]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.68 (C**H**$_{imine}$, s, 1H), 7.79-7.74 (C**H**$_{Ar}$, m, 1H), 7.69 (C**H**$_{Ar}$, dd, J = 7.7 and 1.7 Hz, 1H), 7.46-7.42 (C**H**$_{Ar}$, m, 1H), 7.30 (C**H**$_{Ar}$, d, J = 8.5 Hz, 1H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.6 (**C**H$_{imine}$), 154.2 (SO_3**C**$_{Ar}$), 137.6 (**C**H$_{Ar}$), 130.7 (**C**H$_{Ar}$), 126.1 (**C**H$_{Ar}$), 118.6 (CH$_{imine}$**C**$_{Ar}$), 115.3 (**C**H$_{Ar}$) ppm

Synthesis of 7-bromobenzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide 147



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **B** from 4-bromosalicylaldehyde (1.21 g, 6.0 mmol) and $ClSO_2NH_2$ (2.0 g, 18.0 mmol) to give a white solid (1.35 g, yield: 86%).

The analytical data were identical in all respects to those previously reported in the literature.[144]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.68 (C**H**$_{imine}$, s, 1H), 7.59-7.54 (C**H**$_{Ar}$, m, 2H), 7.49-7.48 (C**H**$_{Ar}$, m, 1H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.8 (**C**H$_{imine}$), 154.2 (SO_3**C**$_{Ar}$), 132.4 (**C**H$_{Ar}$), 131.4 (**C**H$_{Ar}$), 129.7 (Br**C**$_{Ar}$), 122.1 (CH$_{imine}$**C**$_{Ar}$), 114.0 (**C**H$_{Ar}$) ppm

Synthesis of 8-chlorobenzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide 148

The title compound was prepared according to the Representative Procedure **B** from 3-chlorosalicylaldehyde (940 mg, 6.0 mmol) and $ClSO_2NH_2$ (2.0 g, 18.0 mmol) to give a white solid (1.35 g, yield: 86%).

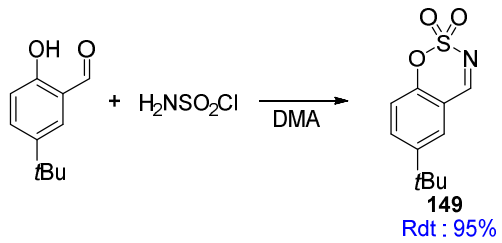
[143] Liu, Y.; Kang, T.-R.; Liu, Q.-Z.; Chen, L.-M.; Wang, Y.-C.; Liu, J.; Xie, Y.-M.; Yang, J.-L.; He, L. *Org.Lett*., **2013**, 15, 23, 6090.
[144] Luo, Y.; Carnell, A.J.; Lam, H.W. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, 51, 6762.

The analytical data were identical in all respects to those previously reported in the literature.[145]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.68 (C**H**$_{imine}$, s, 1H), 7.59-7.54 (C**H**$_{Ar}$, m, 2H), 7.49-7.48 (C**H**$_{Ar}$, m, 1H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.0 (**C**H$_{imine}$), 150.2 (SO_3**C**$_{Ar}$), 137.8 (**C**H$_{Ar}$), 128.9 (**C**H$_{Ar}$), 126.2 (Cl**C**$_{Ar}$), 124.0 (CH$_{imine}$**C**$_{Ar}$), 116.4 (**C**H$_{Ar}$) ppm

Synthesis of 6-(*tert*-butyl)benzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide 149



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **B** from 5-*tert*-butylsalicylaldehyde (1.07 g, 6.0 mmol) and $ClSO_2NH_2$ (2.0 g, 18.0 mmol) to give a white solid (1.36 g, yield: 95%).

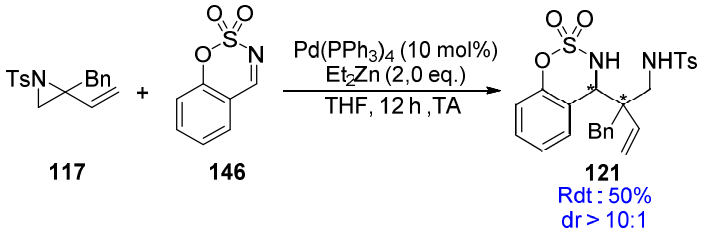
The analytical data were identical in all respects to those previously reported in the literature.[146]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (C**H**$_{imine}$, s, 1H), 7.78 (C**H**$_{Ar}$, dd, J = 8.8 and 2.4 Hz, 1H), 7.63 (C**H**$_{Ar}$, d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (C**H**$_{Ar}$, d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.36 (***t*Bu**, s, 9H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.1 (**C**H$_{imine}$), 152.0 (SO_3**C**$_{Ar}$), 149.7 (*t*Bu**C**$_{Ar}$), 135.1 (**C**$_{Ar}$), 127.2 (**C**$_{Ar}$), 118.1 (CH$_{imine}$**C**$_{Ar}$), 114.8 (**C**$_{Ar}$), 34.7 (**C**$(CH_3)_3$), 31.07 (3(**C**H_3)) ppm

3. Pallado-catalyzed umpolung reaction with vinyl-aziridines

***N*-(2-benzyl-2-(2,2-dioxido-3,4-dihydrobenzo[*e*][1,2,3]oxathiazin-4-yl)but-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 121**



[145] Yang, Z.; Yu, H.; Zhang, L.; Wei, H.; Xiao, Y.; Chen, L.; Guo, H. *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 313.
[146] Jia, C.-M.; Zhang, H.-X.; Nie, J.; Ma, J.-A. *J. Org. Chem.,* **2016**, 81, 8561.

In a flame-dried 10 mL flask equipped with a stir bar was charged with vinylaziridine **117** (41 mg, 0.13 mmol), the $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol.) and the cyclic N-sulfonylimine **146** (48 mg, 0.26 mmol) in 1.5 mL of THF. The diethyl zinc was quickly added (1.5M in toluene, 170 µL, 0.26 mmol). The yellow mixture was stirred at rt overnight under argon atmosphere. The reaction was quenched with 1M HCl (2 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. The expected compound was isolated by silica gel chromatography using pentane to pentane/AcOEt (70:30) as eluent. The solvent was removed under reduced pressure and afford a colorless oil (32 mg, yield: 50%).

R_f = 0.2 (eluent: Pentane/AcOEt 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.70-7.77 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.34-7.42 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.18-7.25 (C**H$_{Ar}$**, m, 4H), 7.02 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.4 and 1.6 Hz, 1H), 6.85-6.87 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 5.95 (C**H**CH_2, dd, *J* = 17.9 and 11.1 Hz, 1H), 5.56 (CHC**H**$_2$, d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.34 (CHC**H**$_2$, d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.80 (NHC**H**, d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.48 (N**H**CH_2, dd, *J* = 10.6 and 3.2 Hz, 1H), 3.81 (N**H**CH, d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.48 (NHC**H**$_2$, dd, *J* = 12.6 and 10.5 Hz, 1H), 3.19 (CH_{Ar}C**H$_2$**, d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.02 (CH_{Ar}C**H$_2$**, d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.74 (NHC**H**$_2$, dd, *J* = 13.2 and 3.1 Hz, 1H), 2.46 (C**H$_3$**C_{Ar}, s, 3H) ppm

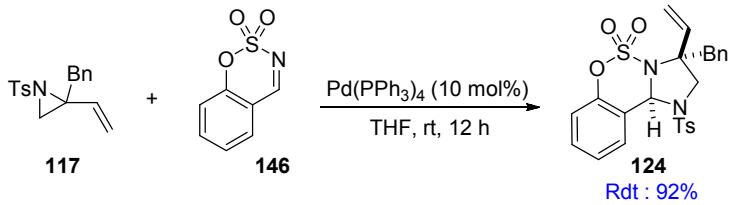
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: *δ* 151.8 (SO_3**C$_{Ar}$**), 144.1 (**C**HCH_2), 135.9 (SO_2**C$_{Ar}$**), 135.0 (CH_3**C$_{Ar}$**), 132.40 (CH_2**C$_{Ar}$**), 130.6 (**C$_{Ar}$**), 130.4 (2**C$_{Ar}$**), 130.0 (2**C$_{Ar}$**), 129.7 (**C$_{Ar}$**), 129.2 (2**C$_{Ar}$**), 127.2 (2**C$_{Ar}$**), 126.4 (**C$_{Ar}$**), 125.2 (**C$_{Ar}$**), 120.9 (CH**C$_{Ar}$**), 119.3 (**C$_{Ar}$**), 118.9 (CH**C**H_2), 61.7 (NH**C**H), 60.4 (**C$_{IV}$**), 48.0 (TsNH**C**H_2C_{IV}), 45.8 (**C**H_2C_{Ar}), 21.5 (**C**H_3C_{Ar}) ppm.

MS (ESI+): m/z 499.13 (100, $[M+H]^+$)

4. Synthesis of imidazolidines 124, 150-161, 164 and 165

Representative Procedure C: Palladocatalyzed (3+2) cycloaddition

Synthesis of 3-benzyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2*c*][1,2,3] oxathiazine 5,5-dioxide 124



A flame-dried 10 mL flask equipped with a stir bar was charged with vinylaziridine **117** (41 mg, 0.13 mmol), the $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol.) and the cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol). Then 1.5 mL of dried THF was added, the yellow mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction was quenched with 1M HCl (2 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. The expected compound was isolated by silica gel chromatography using Pentane to Pentane/AcOEt (70:30) as eluent. The solvent was removed under reduced pressure and afforded a white solid (60 mg, yield: 92 %).

Recrystallization: Crystals were obtained from AcOEt/Pentane system at room temperature.

dr: 14:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 162 – 164 °C

R_f = 0.18 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): *δ* 7.83 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72-7.74 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.33-7.35 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.17-7.25 (C**H$_{Ar}$**, m, 5H), 6.98-7.01 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 6.91 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.3 and 1.5 Hz, 1H), 6.44 (NC**H**NTs, s, 1H), 6.15 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.5 and 11.0 Hz, 1H), 5.00 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.85 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.70 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.58 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.08 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.82 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.49 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 6.70 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.43 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 16.9 and 10.6 Hz, 1H), 4.65 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.55 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.6 Hz, 1H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: *δ* 149.7 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.1 (**C**HCH$_2$), 134.7 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 134.6 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 132.40 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 130.6 (**C$_{Ar}$**), 130.4 (2**C$_{Ar}$**), 130.3 (2**C$_{Ar}$**), 128.2 (2**C$_{Ar}$**), 128.0 (2**C$_{Ar}$**), 127.9 (**C$_{Ar}$**), 127.0 (**C$_{Ar}$**), 125.6 (**C$_{Ar}$**), 119.7 (CH**C$_{Ar}$**), 119.1 (**C$_{Ar}$**), 117.2 (CH**C**H$_2$), 76.5 (N**C**HNTs), 69.8 (**C$_{IV}$**), 53.1 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 43.7 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 21.7 (**C**H$_3$C$_{Ar}$) ppm. Characteristic

peaks for minor diastereomer: δ 150.8 (SO_3**C_{Ar}**), 144.9 (**C**HCH_2), 130.7 (2**C_{Ar}**), 130.0 (2**C_{Ar}**), 128.3 (2**C_{Ar}**), 128.0 (2**C_{Ar}**), 70.9 (**C_{IV}**), 56.6 (TsN**C**H_2C_{IV}), 42.6 (**C**H_2C_{Ar}), 30.2(**C**H_3C_{Ar}) ppm

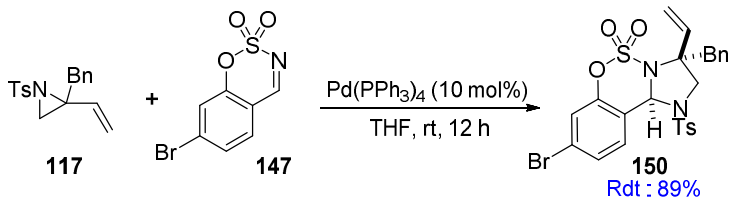
FTIR neat (cm^{-1}): 1403, 1356, 1203, 1166, 1090, 994, 885, 818, 758, 718, 708, 665

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{25}H_{25}N_2O_5S_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 497.1205, found: 497.1207

MS (ESI+): m/z 497.12 (100, $[M+H]^+$)

Chiral HPLC: analytical column CHIRALCEL® IC column (250 x 4.6 mm); *n*hexane/*i*PrOH 97:3, 1.0 mL/min, 25 °C): t_{R1} = 20.94 min and t_{R2} = 26.84 min

Synthesis of 3-benzyl-8-bromo-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 150



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **C** from the corresponding vinylaziridine **117** (41 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine 1**47** (42 mg, 0.16 mmol) to give a white solid (67.5 mg, 89%).

dr: 13:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 169 – 172 °C

R_f = 0.20 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): δ 7.74 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.7 and 0.4 Hz, 1H), 7.70 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.5 and 1.9 Hz, 1H), 7.34 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.25-7.17 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.09 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.00-6.97 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 6.33 (NC**H**NTs, s, 1H), 6.13 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.5 and 11.0 Hz, 1H), 5.06 (CHC**H$_2$**, d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.92 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.66 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.58 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.05 (**C**H$_2$C$_{Ar}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.86 (**C**H$_2$C$_{Ar}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.49 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: 6.61 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.43 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 16.9 and 10.6 Hz, 1H), 4.64 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.55 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.6 Hz, 1H) ppm

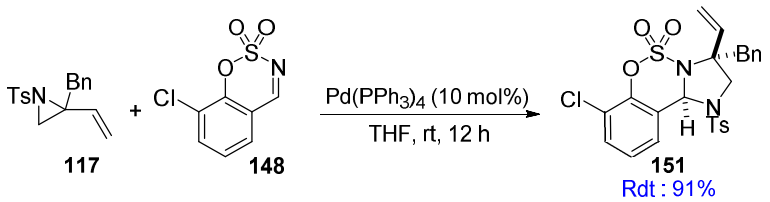
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: δ 149.9 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.2 (**C**HCH$_2$), 134.5 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 134.5 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 132.1 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 130.4 (2**C$_{Ar}$**), 130.4 (2**C$_{Ar}$**), 129.3 (**C$_{Ar}$**), 128.9 (Br**C$_{Ar}$**), 128.3 (2**C$_{Ar}$**), 128.1 (2**C$_{Ar}$**), 127.1 (**C$_{Ar}$**), 123.6 (**C$_{Ar}$**), 120.4 (**C$_{Ar}$**), 119.4 (CH**C$_{Ar}$**), 119.0 (CH**C**H$_2$), 76.2 (N**C**HNTs), 70.1 (**C$_{IV}$**), 53.2 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 43.5 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 21.7 (**C**H$_3$C$_{Ar}$) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 151.0 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.1 (**C**HCH$_2$), 130.7 (2**C$_{Ar}$**), 130.7 (2 **C$_{Ar}$**), 128.4 (2 **C$_{Ar}$**), 127.9 (2 **C$_{Ar}$**), 71.1 (**C$_{IV}$**), 56.6 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 42.5 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 30.2 (**C**H$_3$C$_{Ar}$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 1601, 1397, 1349, 1207, 1165, 986, 904, 806, 766, 730, 694, 671

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{25}H_{24}N_2O_5S_2Br$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 575.0310, found: 575.0314

MS (ESI+): m/z 575.03 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 3-benzyl-7-chloro-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 151



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **C** from the corresponding vinylaziridine **117** (41 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **148** (34 mg, 0.16 mmol) to give a white foam (63.5 mg, 91%).

dr: 11:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

R_f = 0.18 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): *δ* 7.78 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16-7.23 (C**H$_{Ar}$**, m, 4H), 6.98-7.01 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 6.42 (NC**H**NTs, s, 1H), 6.17 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.5 and 10.9 Hz, 1H), 5.04 (CHC**H$_2$**, d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.87 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.68 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.59 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.08 (**C**H$_2$C$_{Ar}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.82 (**C**H$_2$C$_{Ar}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.49 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: 6.69 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.42 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 16.9 and 10.6 Hz, 1H), 4.65 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.55 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.6 Hz, 1H) ppm

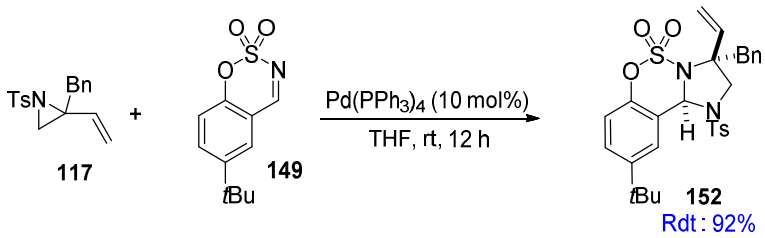
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: *δ* 145.5 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.2 (**C**HCH$_2$), 134.5 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 134.4 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 132.1 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 131.2 (Cl**C$_{Ar}$**), 130.4 (2**C$_{Ar}$**), 130.4 (2**C$_{Ar}$**), 128.3 (2**C$_{Ar}$**), 128.0 (2**C$_{Ar}$**), 127.1 (**C$_{Ar}$**), 126.2 (**C$_{Ar}$**), 125.4 (**C$_{Ar}$**), 122.2 (CH**C$_{Ar}$**), 121.7 (CH**C**H$_2$), 76.5 (N**C**HNTs), 70.1 (**C$_{IV}$**), 53.1 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 43.6 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 21.7 (**C**H$_3$C$_{Ar}$) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 146.7 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.1 (**C**HCH$_2$), 130.7 (2**C$_{Ar}$**), 130.1 (2**C$_{Ar}$**), 128.4 (2**C$_{Ar}$**), 127.9 (2**C$_{Ar}$**), 71.2 (**C$_{IV}$**), 56.6 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 42.5 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 30.2 (**C**H$_3$C$_{Ar}$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 1406, 1356, 1203, 1166, 999, 857, 766, 718, 703, 663

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{25}H_{24}N_2O_5S_2Cl$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 531.0815, found: 531.0807

MS (ESI+): m/z 531.08 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 3-benzyl-9-(*tert*-butyl)-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 152



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **C** from the corresponding vinylaziridine **117** (41 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **149** (38 mg, 0.16 mmol) to give a white foam (67.0 mg, 92%).

dr: 14:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

R_f = 0.22 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): δ 7.71-7.76 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.33-7.36 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.21-7.23 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.06-7.08 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 6.83 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.42 (NC**H**NTs, s, 1H), 6.19 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.6 and 11.0 Hz, 1H), 5.04 (CHC**H$_2$**, d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.87 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.82 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.56 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.10 (**C**H$_2$C$_{Ar}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.96 (**C**H$_2$C$_{Ar}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.48 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 1.29 (***t*Bu**, s, 9H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: 6.67 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.52 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 16.9 and 10.6 Hz, 1H), 4.83 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.70 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.6 Hz, 1H) ppm

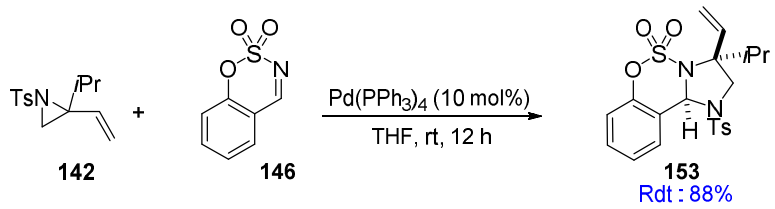
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: δ 148.8 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 147.5 (*t*Bu**C$_{Ar}$**), 144.9 (**C**HCH$_2$), 134.9 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 134.8 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 132.9 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 130.5 (2**C$_{Ar}$**), 130.2 (2**C$_{Ar}$**), 128.1 (2**C$_{Ar}$**), 127.9 (2**C$_{Ar}$**), 127.6 (**C$_{Ar}$**), 126.9 (**C$_{Ar}$**), 124.2 (**C$_{Ar}$**), 118.9 (**C$_{Ar}$**), 118.8 (CH**C$_{Ar}$**), 116.8 (CH**C**H$_2$), 76.6 (N**C**HNTs), 69.6 (**C$_{IV}$**), 53.2 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 43.5 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 34.6 (**C**(CH$_3$)$_3$), 31.2 (3**C**H$_3$), 21.6 (**C**H$_3$C$_{Ar}$) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 149.2 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 148.5 (*t*Bu**C$_{Ar}$**), 144.7 (**C**HCH$_2$), 130.6 (2**C$_{Ar}$**), 130.0 (2**C$_{Ar}$**), 128.3 (2**C$_{Ar}$**), 127.8 (2**C$_{Ar}$**), 70.8 (**C$_{IV}$**), 56.7 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 42.4 (**C**H$_2$C$_{Ar}$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2969, 1495, 1402, 1358, 1175, 1166, 1120, 1106, 1098, 1000, 848, 818, 775, 662

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{29}H_{33}N_2O_5S_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 553.1832, found: 553.1831

MS (ESI+): m/z 553.18 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 3-isopropyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3] oxathiazine 5,5-dioxide 153



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **C** from the corresponding vinylaziridine **142** (35 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) to give a white solid (52.0 mg, 88%).

dr: >20:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 157 – 159 °C

R_f = 0.22 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): *δ* 7.93-7.90 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.86-7.84 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.46-7.44 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.36-7.31 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.27-7.23 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 6.86 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.2 and 1.5 Hz, 1H), 6.44 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.90 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.2 and 10.8 Hz, 1H), 4.99 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.95 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.67 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.36 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.48 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 2.38-2.31 (C**H**(CH$_3$)$_2$, m, 1H), 0.67 (CH(C**H$_3$**)$_2$, d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.37 (CH(C**H$_3$**)$_2$, d, *J* = 6.7 Hz, 1H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 6.51 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.49 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 16.9 and 10.6 Hz, 1H) ppm

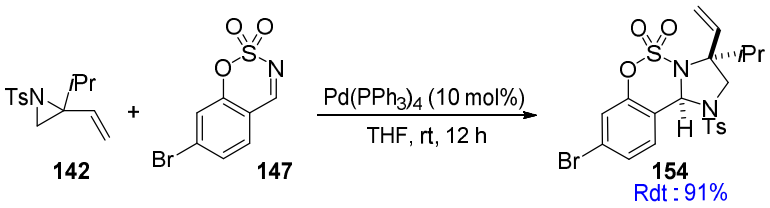
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: *δ* 149.5 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.4 (**C**HCH$_2$), 135.4 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 132.1 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 130.3 (**C$_{Ar}$**), 130.3 (2**C$_{Ar}$**), 128.4 (2**C$_{Ar}$**), 128.0 (**C$_{Ar}$**), 125.5 (**C$_{Ar}$**), 120.3 (**C$_{Ar}$**), 119.0 (CH**C$_{Ar}$**), 116.9 (CH**C**H$_2$), 76.7 (N**C**HNTs), 73.4 (**C$_{IV}$**), 49.8 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 32.7 (**C**H(CH$_3$)$_2$), 21.6 (**C**H$_3$C$_{Ar}$), 17.8 (CH(**C**H$_3$)$_2$), 14.7 (CH(**C**H$_3$)$_2$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2965, 1403, 1351, 1204, 1164, 1100, 1002, 973, 888, 877, 850, 827, 817, 757, 717, 665

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{21}H_{25}N_2O_5S_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 449.1205, found: 449.1202

MS (ESI+): m/z 449.12 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 8-bromo-3-isopropyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo [1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 154



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **C** from the corresponding vinylaziridine **142** (35 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **147** (42 mg, 0.16 mmol) to give a white solid (63.3 mg, 91%).

dr: 13:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 194 – 197 °C

R_f = 0.22 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): *δ* 7.84-7.80 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.46-7.44 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.38 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.4 and 1.9 Hz, 1H), 7.04 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.34 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.88 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.2 and 10.8 Hz, 1H), 5.05-5.01 (CHC**H$_2$**, m, 2H), 3.67 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.34 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.48 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 2.36-2.32 (C**H**(CH$_3$)$_2$, m, 1H), 0.67 (CH(C**H$_3$**)$_2$, d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.36 (CH(C**H$_3$**)$_2$, d, *J* = 6.7 Hz, 1H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 6.64 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.47 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 16.9 and 10.6 Hz, 1H) ppm

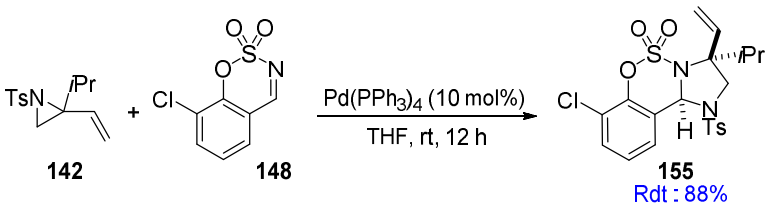
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: *δ* 149.6 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.5 (**C**HCH$_2$), 135.1 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 131.8 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 130.4 (2**C$_{Ar}$**), 128.7 (Br**C$_{Ar}$**), 128.4 (**C$_{Ar}$**), 128.4 (2**C$_{Ar}$**), 123.3 (**C$_{Ar}$**), 120.1 (**C$_{Ar}$**), 119.5 (CH**C$_{Ar}$**), 119.4 (CH**C**H$_2$), 76.4 (N**C**HNTs), 73.6 (**C$_{IV}$**), 49.7 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 32.7 (**C**H(CH$_3$)$_2$), 21.6 (**C**H$_3$C$_{Ar}$), 17.8 (CH(**C**H$_3$)$_2$), 14.6 (CH(**C**H$_3$)$_2$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2989, 1581, 1479, 1412, 1352, 1204, 1162, 1107, 1006, 907, 862, 806, 767, 727, 666, 677

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{21}H_{24}N_2O_5S_2Br$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 527.0310, found: 527.0309

MS (ESI+): m/z 527.03 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 7-chloro-3-isopropyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 155



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **C** from the corresponding vinylaziridine **142** (35 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **148** (34 mg, 0.16 mmol) to give a white solid (56.1 mg, 88%).

dr: 16:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 134 – 136 °C

R_f = 0.23 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): *δ* 7.86-7.83 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.46-7.44 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.40 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.0 and 1.6 Hz, 1H), 7.18 (C**H$_{Ar}$**, t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.92 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.2 and 10.8 Hz, 1H), 5.02-4.98 (CHC**H$_2$**, m, 2H), 3.67 (TsNC**H**$_2$C$_{IV}$, d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.36 (TsNC**H**$_2$C$_{IV}$, d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.49 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 2.39-2.32 (C**H**(CH$_3$)$_2$, m, 1H), 0.67 (CH(C**H$_3$**)$_2$, d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.36 (CH(C**H$_3$**)$_2$, d, *J* = 6.7 Hz, 1H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 6.50 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.48 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 16.9 and 10.6 Hz, 1H), 4.85 (CHC**H**$_2$, d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.43 (CHC**H**$_2$, d, *J* = 10.6 Hz, 1H) ppm

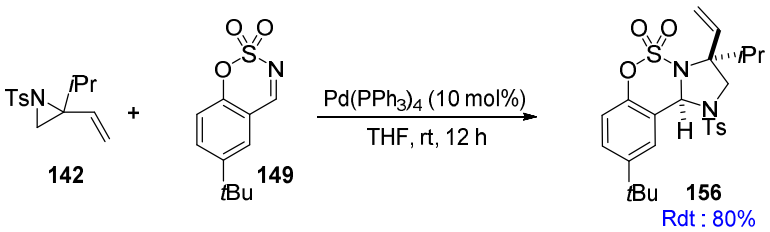
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: *δ* 145.5 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.3 (**C**HCH$_2$), 135.2 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 131.9 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 131.0 (Cl**C$_{Ar}$**), 130.4 (2**C$_{Ar}$**), 128.4 (2**C$_{Ar}$**), 126.4 (**C$_{Ar}$**), 125.3 (**C$_{Ar}$**), 122.2 (**C$_{Ar}$**), 121.9 (CH**C$_{Ar}$**), 119.2 (CH**C**H$_2$), 76.7 (N**C**HNTs), 73.7 (**C$_{IV}$**), 49.7 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 32.7 (**C**H(CH$_3$)$_2$), 21.6 (**C**H$_3$C$_{Ar}$), 17.8 (CH(**C**H$_3$)$_2$), 14.6 (CH(**C**H$_3$)$_2$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 1413, 1353, 1200, 1180, 1164, 1139, 1104, 1006, 859, 819, 785, 771, 710, 683, 662

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{21}H_{24}N_2O_5S_2Cl$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 483.0817, found: 483.0815

MS (ESI+): m/z 483.08 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 9-(*tert*-butyl)-3-isopropyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 156



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **C** from the corresponding vinylaziridine **142** (35 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **149** (38 mg, 0.16 mmol) to give a white solid (53.2 mg, 80 %).

dr: 10:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 144 – 146 °C

R_f = 0.26 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): *δ* 7.87-7.85 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.45-7.43 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.33 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.8 and 2.4 Hz, 1H), 6.78 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.41 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.91 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.2 and 10.8 Hz, 1H), 5.01-4.96 (CHC**H$_2$**, m, 2H), 3.65 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.44 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.48 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 2.40-2.33 (C**H**(CH$_3$)$_2$, m, 1H), 1.32 (***t*Bu**, s, 9H), 0.69 (CH(C**H$_3$**)$_2$, d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.43 (CH(C**H$_3$**)$_2$, d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 6.44 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.53 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 16.9 and 10.6 Hz, 1H), 4.52 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.6 Hz, 1H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: *δ* 148.8 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 147.2 (*t*Bu**C$_{Ar}$**), 145.2 (**C**HCH$_2$), 135.3 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 132.5 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 130.3 (2**C$_{Ar}$**), 128.3 (2**C$_{Ar}$**), 127.3 (**C$_{Ar}$**), 124.5 (**C$_{Ar}$**), 119.4 (**C$_{Ar}$**), 118.8 (CH**C$_{Ar}$**), 116.4 (CH**C**H$_2$), 76.8 (N**C**HNTs), 73.2 (**C$_{IV}$**), 50.1 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 34.6 (**C**H(CH$_3$)$_2$), 32.8 (**C**(CH$_3$)$_3$), 31.3 (3**C**H$_3$), 21.6 (**C**H$_3$C$_{Ar}$), 17.9 (CH(**C**H$_3$)$_2$), 14.9 (CH(**C**H$_3$)$_2$) ppm

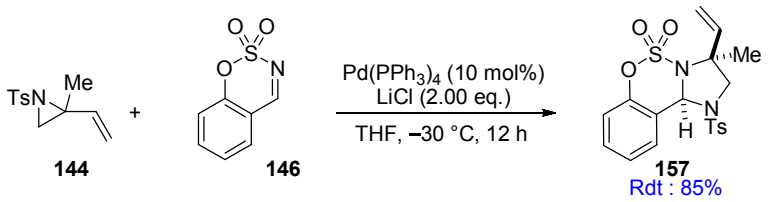
FTIR neat (cm^{-1}): 2969, 1495, 1402, 1358, 1178, 1166, 1120, 1106, 1098, 1000, 848, 818, 775, 662

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{25}H_{33}N_2O_5S_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 505.1831, found: 505.1831

MS (ESI+): m/z 505.18 (100, $[M+H]^+$)

Representative Procedure D: Palladocatalyzed (3+2) cycloaddition with LiCl

Synthesis of 3-methyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3] oxathiazine 5,5-dioxide 157



A flame-dried 10 mL flask equipped with a stir bar was charged with vinylaziridine **144** (31 mg, 0.13 mmol), the $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol.), cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) and LiCl (12 mg, 0.26 mmol). Then 1.5 mL of dried THF was added at –30 °C and the yellow mixture was stirred at this temperature for 12 h. The reaction was quenched with 1M HCl (2 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. The expected compound was isolated by silica gel chromatography using Pentane (100%) to Pentane/AcOEt (70:30) as eluent. The solvent was removed under reduced pressure and afford a white solid (47.1 mg, yield: 85 %)

dr: > 20:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 159 – 161 °C

R_f = 0.16 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): *δ* 7.87-7.85 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.78-7.74 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.45-7.38 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.30-7.26 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 6.97 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.3 and 1.2 Hz, 1H), 6.58 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.72 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.2 and 10.8 Hz, 1H), 5.14 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.12 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.64-3.58 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, m, 2H), 2.50 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 1.09 (C**H$_3$**C$_{IV}$, s, 3H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 6.63 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.19 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 16.9 and 10.6 Hz, 1H), 4.83 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.74 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.85 (NC**H**NTs, d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.41 (NC**H**NTs, d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.42 (C**H$_3$**C$_{IV}$, s, 3H) ppm

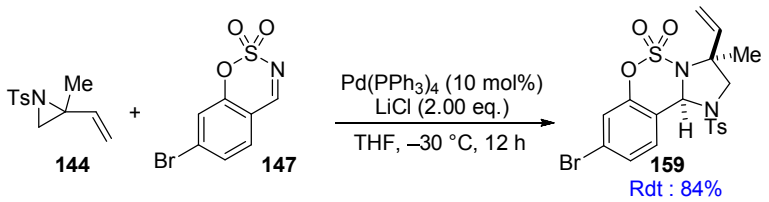
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: *δ* 150.2 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.3 (**C**HCH$_2$), 136.2 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 133.7 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 131.0 (**C$_{Ar}$**), 130.3 (2**C$_{Ar}$**), 128.0 (2**C$_{Ar}$**), 127.7 (**C$_{Ar}$**), 125.7 (**C$_{Ar}$**), 119.3 (**C$_{Ar}$**), 118.2 (CH**C$_{Ar}$**), 117.8 (CH**C**H$_2$), 76.9 (N**C**HNTs), 66.9 (**C$_{IV}$**), 58.4 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 24.6 (**C**H$_3$C$_{IV}$), 21.7 (**C**H$_3$C$_{Ar}$) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 150.4 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.1 (**C**HCH$_2$), 139.5 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 134.1 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 131.1 (**C$_{Ar}$**), 130.2 (2**C$_{Ar}$**), 128.1 (2**C$_{Ar}$**), 127.8 (**C$_{Ar}$**), 125.8 (**C$_{Ar}$**), 119.2 (**C$_{Ar}$**), 117.9 (CH**C$_{Ar}$**), 114.2 (CH**C**H$_2$), 77.2 (N**C**HNTs), 67.2 (**C$_{IV}$**), 59.9 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 22.3 (**C**H$_3$C$_{IV}$), 21.6 (**C**H$_3$C$_{Ar}$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 1402, 1351, 1205, 1167, 1156, 1103, 1086, 1004, 885, 822, 811, 759, 697, 664

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{19}H_{20}N_2O_5S_2Na$ (m/z): $[M+Na]^+$: calculated : 443.0709, found: 443.0711

MS (ESI+): m/z 421.09 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 8-bromo-3-methyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 159



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **D** from the corresponding vinylaziridine **144** (31 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **147** (42 mg, 0.16 mmol) to give a white solid (55.4 mg, 84%).

dr: > 20:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 140 – 143 °C

R_f = 0.18 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): *δ* 7.86-7.84 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.65 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.5 and 0.8 Hz, 1H), 7.45-7.40 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.14 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.48 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.71 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.2 and 10.8 Hz, 1H), 5.17 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.16 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.64-3.57 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, m, 2H), 2.50 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 1.11 (C**H$_3$**C$_{IV}$, s, 3H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 6.54 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.18 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 16.9 and 10.6 Hz, 1H), 4.83 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.75 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.83 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.40 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.42 (C**H$_3$**C$_{IV}$, s, 3H) ppm

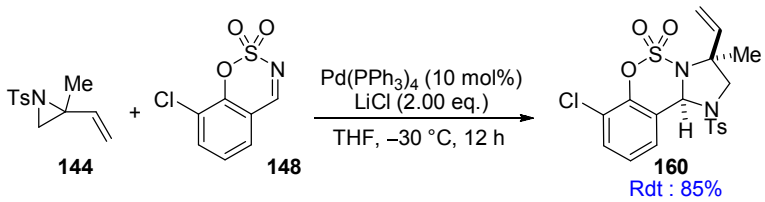
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: *δ* 150.4 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.5 (**C**HCH$_2$), 135.8 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 133.3 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 130.4 (2**C$_{Ar}$**), 129.1 (**C$_{Ar}$**), 129.0 (Br**C$_{Ar}$**), 128.0 (2**C$_{Ar}$**), 124.0 (**C$_{Ar}$**), 121.0 (**C$_{Ar}$**), 118.6 (CH**C$_{Ar}$**), 118.5 (CH**C**H$_2$), 76.6 (N**C**HNTs), 67.2 (**C$_{IV}$**), 58.4 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 24.6 (**C**H$_3$C$_{IV}$), 21.7 (**C**H$_3$C$_{Ar}$) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 150.6 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.3 (**C**HCH$_2$), 139.2 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 133.9 (**C$_{Ar}$**), 130.2 (2**C$_{Ar}$**), 129.2 (Br**C$_{Ar}$**), 128.1 (2**C$_{Ar}$**), 124.2 (**C$_{Ar}$**), 121.1 (**C$_{Ar}$**), 118.5 (CH**C$_{Ar}$**), 118.4 (CH**C**H$_2$), 77.2 (N**C**HNTs), 67.4 (**C$_{IV}$**), 59.9 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 22.2 (**C**H$_3$C$_{IV}$), 21.6 (**C**H$_3$C$_{Ar}$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 1597, 1406, 1392, 1354, 1207, 1175, 1161, 1112, 998, 900, 809, 768, 664

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{19}H_{20}N_2O_5S_2Br$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 498.9997, found: 498.9990

MS (ESI+): m/z 499.00 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 7-chloro-3-methyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 160



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **D** from the corresponding vinylaziridine **144** (31 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **148** (34 mg, 0.16 mmol) to give a white solid (51.0 mg, 85%).

dr: > 20:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 179 – 181 °C

R_f = 0.19 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): *δ* 7.86-7.84 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.71-7.68 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.48-7.43 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.20 (C**H$_{Ar}$**, t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.56 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.72 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.2 and 10.8 Hz, 1H), 5.16 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.14 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.65-3.58 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, m, 2H), 2.50 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 1.11 (C**H$_3$**C$_{IV}$, s, 3H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 6.62 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.17 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 16.9 and 10.6 Hz, 1H), 4.82 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.74 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.85 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.41 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.43 (C**H$_3$**C$_{IV}$, s, 3H) ppm

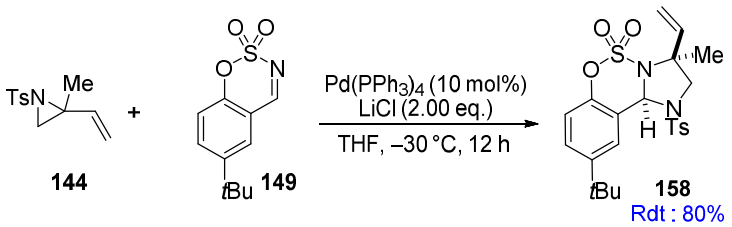
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: *δ* 146.1 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.5 (**C**HCH$_2$), 135.7 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 133.4 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 131.7 (Cl**C$_{Ar}$**), 130.4 (2**C$_{Ar}$**), 128.0 (2**C$_{Ar}$**), 126.1 (**C$_{Ar}$**), 125.5 (**C$_{Ar}$**), 122.8 (**C$_{Ar}$**), 121.2 (CH**C$_{Ar}$**), 118.6 (CH**C**H$_2$), 76.9 (N**C**HNTs), 67.2 (**C$_{IV}$**), 58.3 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 24.8 (**C**H$_3$C$_{IV}$), 21.7 (**C**H$_3$C$_{Ar}$) ppm. Minor diastereomer: δ 146.3 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.3 (**C**HCH$_2$), 139.1 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 133.9 (**C$_{Ar}$**), 131.8 (Cl**C$_{Ar}$**), 130.2 (2**C$_{Ar}$**), 128.0 (2**C$_{Ar}$**), 126.2 (**C$_{Ar}$**), 125.7 (**C$_{Ar}$**), 123.0 (**C$_{Ar}$**), 121.1 (CH**C$_{Ar}$**), 114.4 (CH**C**H$_2$), 77.2 (N**C**HNTs), 67.5 (**C$_{IV}$**), 59.8 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 22.3 (**C**H$_3$C$_{IV}$), 21.6 (**C**H$_3$C$_{IV}$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 1402, 1355, 1178, 1163, 1090, 993, 945, 858, 840, 765, 664

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{19}H_{20}N_2O_5S_2Cl$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 455.0502, found: 455.0502

MS (ESI+): m/z 455.05 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 9-(*tert*-butyl)-3-methyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 158



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **D** from the corresponding vinylaziridine **144** (31 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **149** (38 mg, 0.16 mmol) to give a white solid (51.0 mg, 80%).

dr: 13:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 136 – 138 °C

R_f = 0.22 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): δ 7.88 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.59-7.57 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.43 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.7 and 2.5 Hz, 1H), 6.89 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.55 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.76 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.2 and 10.8 Hz, 1H), 5.18 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.16 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.71 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.56 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.49 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 1.30 (***t*Bu**, s, 9H), 1.19 (C**H$_3$**C$_{IV}$, s, 3H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 6.52 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.23 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 16.9 and 10.6 Hz, 1H), 4.85 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.74 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.6 Hz, 1H) ppm

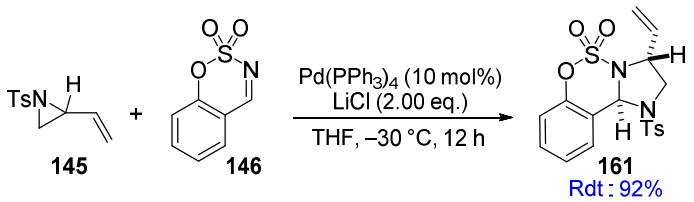
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: δ 149.0 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 148.1 (*t*Bu**C$_{Ar}$**), 145.2 (**C**HCH$_2$), 136.4 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 134.23 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 130.3 (2**C$_{Ar}$**), 128.1 (**C$_{Ar}$**), 128.0 (2**C$_{Ar}$**), 124.0 (**C$_{Ar}$**), 118.4 (**C$_{Ar}$**), 118.1 (CH**C$_{Ar}$**), 117.4 (CH**C**H$_2$), 77.1 (N**C**HNTs), 66.9 (**C$_{IV}$**), 58.5 (TsN**C**H$_2$C$_{IV}$), 34.6 (**C**(CH$_3$)$_3$), 31.2 (3**C**H$_3$), 24.4 (**C**H$_3$C$_{IV}$), 21.6 (**C**H$_3$C$_{IV}$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2965, 1402, 1351, 1209, 1177, 1159, 1118, 1088, 996, 841, 828, 821, 809, 775, 672, 656

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{23}H_{29}N_2O_5S_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 477.1518, found: 477.1520

MS (ESI+): m/z 477.15 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 161



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **D** from the corresponding vinylaziridine **145** (29 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) to give a white solid (52.0 mg, 92%).

Recrystallization: Crystals were obtained from AcOEt/Pentane system at room temperature.

dr: >20:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 130 – 132 °C

R_f = 0.19 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): *δ* 7.85-7.83 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.74-7.72 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.44-7.40 (C**H$_{Ar}$**, m, 3H), 7.32 (C**H$_{Ar}$**, td, *J* = 7.6 and 1.2 Hz, 1H), 7.03 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.3 and 1.2 Hz, 1H), 6.56 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.09-4.91 (C**HCH$_2$**, m, 3H), 4.11-4.07 (C**H**CHCH$_2$, m, 1H), 3.71 (TsNC**H$_2$**CH, dd, *J* = 12.8 and 8.7 Hz, 1H), 3.52 (TsNC**H$_2$**CH, dd, *J* = 12.7 and 5.3 Hz, 1H), 2.50 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 6.44 (s, 1H), 5.47-5.38 (m, 2H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: *δ* 149.7 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.3 (**C**HCH$_2$), 134.0 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 133.7 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 131.2 (**C$_{Ar}$**), 130.2 (2**C$_{Ar}$**), 128.9 (**C$_{Ar}$**), 128.1 (2**C$_{Ar}$**), 126.3 (**C$_{Ar}$**), 119.1 (**C$_{Ar}$**), 118.1 (CH**C$_{Ar}$**), 118.0 (CH**C**H$_2$), 77.8 (N**C**HNTs), 61.8 (**C**HCHCH$_2$), 51.7 (TsN**C**H$_2$CH), 21.7 (**C**H$_3$CAr) ppm

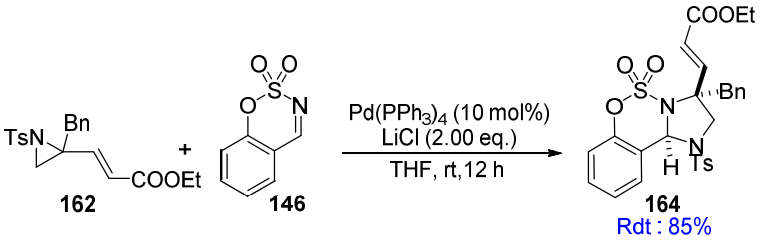
FTIR neat (cm^{-1}): 1405, 1356, 1348, 1203, 1193, 1162, 1101, 1091, 1005, 979, 937, 888, 823, 761, 671

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{18}H_{19}N_2O_5S_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 407.0735, found: 407.0738

MS (ESI+): m/z 407.07 (100, $[M+H]^+$)

Representative Procedure E: Palladocatalyzed (3+2) cycloaddition with LiCl at rt

Synthesis of ethyl (*E*)-3-(3-benzyl-5,5-dioxido-1-tosyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo [1,2-*c*][1,2,3]oxathiazin-3-yl)acrylate 164



A flame-dried 10 mL flask equipped with a stir bar was charged with vinylaziridine **162** (31 mg, 0.13 mmol), the $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol.), cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) and LiCl (12 mg, 0.26 mmol). Then 1.5 mL of dried THF was added and the yellow mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction was quenched with 1M HCl (2 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. The expected compound was isolated by silica gel chromatography using Pentane (100%) to Pentane/AcOEt (70:30) as eluent. The solvent was removed under reduced pressure and afford a white solid (47.1 mg, yield: 85%).

dr: 10:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 191 – 193 °C

R_f = 0.20 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer (integrations are greater than the maximum for one single molecule for certain resonances due to diastereomer overlap): *δ* 7.88-7.86 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.70-7.67 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.36-7.17 (C**H$_{Ar}$**, m, 7H), 7.07 (C**H**CHCOOEt, d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.00-6.97 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 6.90 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.2 and 1.7 Hz, 1H), 6.41 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.54 (CHC**H**COOEt, d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.08-4.02 (C**H$_2$**CH$_3$, m, 2H), 3.70 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.52 (TsNC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.11 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.99 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.49 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 1.17 (CH$_2$C**H$_3$**, t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. Characteristic peaks for minor diastereomer: δ 6.67 (NC**H**NTs, s, 1H), 6.40 (C**H**CHCOOEt, d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.27 (CHC**H**COOEt, d, *J* = 16.1 Hz, 1H) ppm

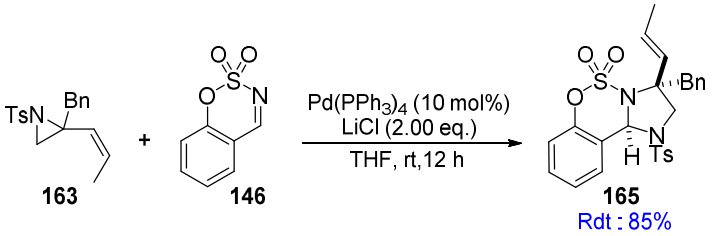
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: *δ* 164.5 (**C**OOEt), 149.4 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.2 (**C**HCHCOOEt), 142.4 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 133.8 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 131.9 (**C$_{Ar}$**), 130.8 (**C$_{Ar}$**), 130.4 (2**C$_{Ar}$**), 130.3 (2**C$_{Ar}$**), 128.4 (2**C$_{Ar}$**), 128.0 (2**C$_{Ar}$**), 128.0 (**C$_{Ar}$**), 127.3 (**C$_{Ar}$**), 126.0 (**C$_{Ar}$**), 124.8 (**C$_{Ar}$**), 119.7 (CH**C$_{Ar}$**), 117.2 (CH**C**HCOOEt), 76.6 (N**C**HNTs), 68.8 (**C$_{IV}$**), 60.7 (**C**H$_2$CH$_3$), 54.1 (TsN**C**H$_2$CH), 42.7 (C$_{IV}$**C**H$_2$C$_{Ar}$), 21.7 (**C**H$_3$CAr), 14.0 (CH$_2$**C**H$_3$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 1715, 1403, 1355, 1204, 1164, 1097, 1034, 1019, 985, 891, 854, 759, 719, 701, 664

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{28}H_{29}N_2O_7S_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 569.1416, found: 569.1417

MS (ESI+): m/z 569.14 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 3-benzyl-3-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-1-tosyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo [1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 165



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **E** from the corresponding vinylaziridine **163** (42 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) to give a white solid (56.0 mg, 85%).

dr: >20:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Mp: 168 – 170 °C

R_f = 0.20 (eluent: Pentane/AcOEt 9:1, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer δ 7.92-7.89 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.69-7.67 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.35-7.16 (C**H$_{Ar}$**, m, 7H), 6.99-6.97 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 6.92 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.3 and 1.4 Hz, 1H), 6.38 (NC**H**NTs, s, 1H), 5.72 (C**H**CHCH$_3$, dq, *J* = 15.8 and 1.6 Hz, 1H), 5.31 (CHC**H**CH$_3$, dq, *J* = 15.8 and 6.5 Hz, 1H), 3.60 (TsNC**H**$_2$C$_{IV}$, d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.53 (TsNC**H**$_2$C$_{IV}$, d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.06 (C$_{IV}$C**H**$_2$C$_{Ar}$, d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.84 (C$_{IV}$C**H**$_2$C$_{Ar}$, d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.48 (C**H$_3$**C$_{Ar}$, s, 3H), 1.29 (CHCHC**H$_3$**, dd, *J* = 6.5 and 1.7 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Major diastereomer: δ 149.4 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 145.0 (**C**HCHCH$_3$), 135.0 (SO$_2$**C$_{Ar}$**), 132.0 (CH$_3$**C$_{Ar}$**), 131.01 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 130.3 (**C$_{Ar}$**), 130.3 (2**C$_{Ar}$**), 130.3 (2**C$_{Ar}$**), 128.2 (2**C$_{Ar}$**), 128.1 (2**C$_{Ar}$**), 127.8 (**C$_{Ar}$**), 127.6 (**C$_{Ar}$**), 126.9 (**C$_{Ar}$**), 125.6 (**C$_{Ar}$**), 120.1 (CH**C$_{Ar}$**), 116.9 (CH**C**HCH$_3$), 76.4 (N**C**HNTs), 69.9 (**C$_{IV}$**), 54.1 (TsN**C**H$_2$CH), 43.8 (C$_{IV}$**C**H$_2$C$_{Ar}$), 21.7 (**C**H$_3$CAr), 17.7 (CHCH**C**H$_3$) ppm

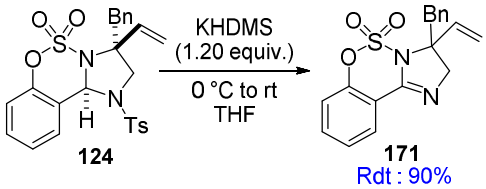
FTIR neat (cm^{-1}): 2918, 1598, 1484, 1452, 1397, 1354, 1203, 1154, 1099, 975, 889, 775, 759, 723, 675, 663

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{26}H_{27}N_2O_5S_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 511,1361, found: 511.1358

MS (ESI+): m/z 511.14 (100, $[M+H]^+$)

5. Post-transformation of 3-benzyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydro benzo[*e*]imidazo[1,2*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 124

Synthesis of 3-benzyl-3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 171



In a flame-dried 10 mL flask equipped with a stir bar was charged with the imidazolidine **124** (105 mg, 0.21 mmol) and 2.0 mL of dried THF. Then a solution of KHMDS 0.5M in Toluene was added dropwise (500 µL, 0.25 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed up to room temperature and stirred for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), and dried over anhydrous $MgSO_4$. Filtration and evaporation under vacuum furnished the crude product, which was purified by column chromatography using Pentane/AcOEt (90:10 to 60:40) as eluent. The expected fractions were combined and the solvent was removed under vacuum to afford a colorless oil (64 mg, 89% yield)

R_f = 0.5 (eluent: Pentane/AcOEt 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 7.8 and 1.6 Hz, 1H), 7.56 (C**H$_{Ar}$**, ddd, *J* = 8.3, 7.4 and 1.7 Hz, 1H), 7.34-7.17 (C**H$_{Ar}$**, m, 7H), 6.40 (C**H**CH_2, dd, *J* = 17.4 and 10.8 Hz, 1H), 5.49 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.46 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.20 (NC**H$_2$**C_{IV}, d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.99 (NC**H$_2$**C_{IV}, d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.64 (C_{IV}C**H$_2$**C_{Ar}, d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.14 (C_{IV}C**H$_2$**C_{Ar}, d, *J* = 13.8 Hz, 1H) ppm

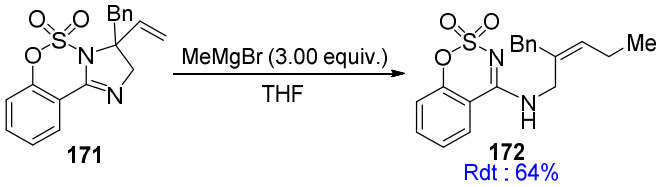
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 151.2 (N**C**N), 151.1 (SO_3**C$_{Ar}$**), 137.6 (**C**HCH_2), 134.7 (CH_2**C$_{Ar}$**), 134.0 (**C$_{Ar}$**), 130.8 (2**C$_{Ar}$**), 128.4 (2**C$_{Ar}$**), 128.0 (**C$_{Ar}$**), 127.1 (**C$_{Ar}$**), 126.6 (**C$_{Ar}$**), 118.6 (**C$_{Ar}$**), 117.6 (**C$_{Ar}$**NCN), 115.1 (CH**C**H_2), 72.4 (**C$_{IV}$**), 64.0 (N**C**$H_2$$C_{IV}$), 41.1 ($C_{IV}$**C**$H_2$$C_{Ar}$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2929, 1651, 1460, 1388, 1344, 1202, 1176, 854, 788, 760, 655

HRMS-ASAP (+) calculated for $C_{18}H_{17}N_2O_3S$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 341.0960, found: 341.0963

MS (ESI+): m/z 341.09 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of (*Z*)-4-((2-benzylpent-2-en-1-yl)amino)benzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide 172



In a flame-dried 2 mL flask equipped with a stir bar was charged with the sulfamate **171** (12 mg, 0.035 mmol) and 0.2 mL of dried THF. Then a solution of MeMgBr 3M in Et_2O was added dropwise (35 µL, 0.11 mmol) at 0°C. The mixture was warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (5 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), and dried over anhydrous $MgSO_4$. Filtration and evaporation under vacuum furnished the crude product, which was purified by column chromatography using Pentane/AcOEt (90:10 to 60:40) as eluent. The expected fractions were combined and the solvent was removed under vacuum to afford a white solid (8 mg, 64% yield)

R_f = 0.3 (eluent: Pentane/AcOEt 8:2, UV and $KMNO_4$ staining);

mp: 138.7-143.9 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (C**H$_{Ar}$**, ddd, *J* = 8.4, 7.4 and 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.19 (C**H$_{Ar}$**, m, 6H), 7.09 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 7.6 and 0.8 Hz, 1H), 6.49 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 7.9 and 1.5 Hz, 1H), 5.71 (C**H**CH_2CH_3, t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.47 (N**H**, brs, 1H), 4.17 (NHC**H**C_{IV}, d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.47 (C_{IV}C**H$_2$**C_{Ar}, s, 2H), 2.24-2.17 (CHC**H$_2$**CH_3, m, 2H), 1.06 ($CHCH_2$C**H$_3$**, t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm

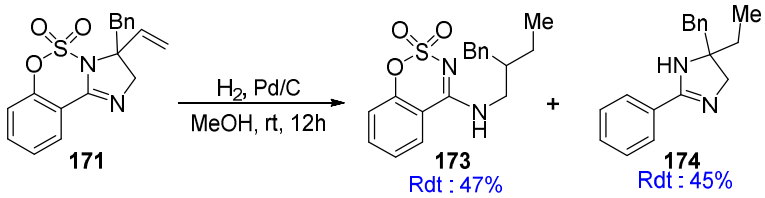
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.8 (N**C**NH), 153.5 (SO_3**C$_{Ar}$**), 140.0 ($C_{IV}CH_2$**C$_{Ar}$**), 136.4 (**C$_{IV}$**CH), 135.3 (**C$_{Ar}$**), 131.0 (**C$_{Ar}$**), 129.2 (2**C$_{Ar}$**), 128.6 (2**C$_{Ar}$**), 126.8 (**C$_{Ar}$**), 124.7 (**C$_{Ar}$**), 123.5 (**C$_{Ar}$**), 119.6 (**C$_{Ar}$**NCNH), 112.0 (C_{IV}**C**H), 44.1 (NH**C**H_2C_{IV}), 42.1 (C_{IV}**C**H_2C_{Ar}), 21.5 (**C**H_2CH_3), 14.3 (CH_2**C**H_3) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 3340, 2962, 1598, 1576, 1529, 1334, 1185, 1152, 1111, 1047, 918, 857, 768, 737, 682

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{19}H_{21}N_2O_3S$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 357.1273, found: 357.1276

MS (ESI+): m/z 357.13 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 4-((2-benzylbutyl)amino)benzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide 173 + 4-benzyl-4-ethyl-2-phenyl-4,5-dihydro-1H-imidazole 174



In a round bottom flask was put the sulfamate **171** (34 mg, 0.1 mmol) and the MeOH at room temperature. Several vacuum/argon cycles were performed in the flask prior to the addition of the Pd/C (10 wt%) in the reaction mixture. The argon atmosphere was replaced by H_2 and the suspension was stirred for 12 h at room temperature. After reaction completion (TLC control), the catalyst was filtered off with a syringe filter, and the filter was rinsed several times with the solvent. Then, the solvent was removed under vacuum. The crude product (1:1 mixture of **173** and **174**) was purified by column chromatography using Pentane/AcOEt (90:10 to 0:100) as eluent. The expected fractions corresponding to the product **173** were combined and the solvent was removed under vacuum to afford a colorless oil (16 mg, 47% yield). The expected fractions corresponding to the product **174** were combined and the solvent was removed under vacuum to afford a colorless oil (12 mg, 45% yield). Combined yield: 92%

Product 173

$\mathbf{R_f}$ = 0.4 (eluent: Pentane/AcOEt 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (C**H$_{Ar}$**, ddd, *J* = 8.4, 7.4 and 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.22 (C**H$_{Ar}$**, m, 5H), 7.19 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.4 and 1.2 Hz, 1H), 7.11 (C**H$_{Ar}$**, ddd, *J* = 8.1, 7.3 and 1.6 Hz, 1H), 6.59 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.0 and 1.5 Hz, 1H), 5.76 (NCN**H**, brs, 1H), 3.76 (NHC**H**$_2$CH, ddd, *J* = 13.9, 6.6 and 4.3 Hz, 1H), 3.28 (NHC**H**$_2$CH, ddd, *J* = 13.9, 8.7 and 4.4 Hz, 1H), 2.97 (C_{Ar}C**H$_2$**CH, dd, *J* = 13.9 and 4.7 Hz, 1H), 2.50 (C_{Ar}C**H$_2$**CH, dd, *J* = 13.9 and 8.6 Hz, 1H), 2.11-2.09 ($C_{Ar}CH_2$C**H**, m, 1H), 1.52-1.45 (C**H$_2$**CH$_3$, m, 2H), 1.04 (CH$_2$C**H$_3$**, t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.0 (NH**C**N), 153.4 (SO_3**C$_{Ar}$**), 140.6 ($C_{IV}CH_2$**C$_{Ar}$**), 135.3 (**C$_{Ar}$**), 129.2 (2**C$_{Ar}$**), 129.0 (2**C$_{Ar}$**), 126.5 (**C$_{Ar}$**), 124.7 (**C$_{Ar}$**), 123.7 (**C$_{Ar}$**), 119.6 (**C$_{Ar}$**NCNH), 112.0 (**C$_{Ar}$**), 46.5 (NH**C**H$_2$CH), 41.2 (C_{Ar}**C**H$_2$CH), 40.1 ($C_{Ar}CH_2$**C**H), 26.1 (**C**H$_2$CH$_3$), 11.3 (CH$_2$**C**H$_3$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 3363, 2927, 1598, 1568, 1533, 1348, 1186, 1165, 1110, 856, 746, 680

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{18}H_{21}N_2O_3S$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 345.1273, found: 345.1275

MS (ESI+): m/z 345.13 (100, $[M+H]^+$)

Product 174

R_f = 0.4 (eluent: AcOEt 100%, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7.39-7.18 (C**H$_{Ar}$**, m, 10H), 3.71 (NC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.62 (C$_{Ar}$C**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.47 (NC**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.73 (C$_{Ar}$C**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.42 (C**H$_2$**CH$_3$, dq, *J* = 14.4 and 7.4 Hz, 1H), 1.67 (C**H$_2$**CH$_3$, dq, *J* = 14.4 and 7.3 Hz, 1H), 1.00 (CH$_2$C**H$_3$**, t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm

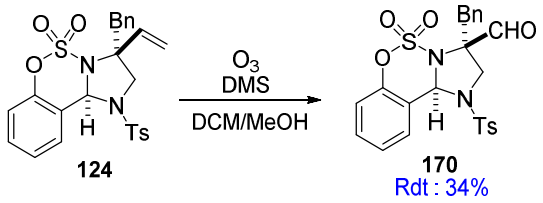
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* 167.2 (NH**C**N), 135.1 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 132.1 (C$_{IV}$**C**$_{Ar}$), 130.8 (2**C$_{Ar}$**), 128.5 (2**C$_{Ar}$**), 128.2 (2**C$_{Ar}$**), 127.9 (2**C$_{Ar}$**), 127.3 (**C$_{Ar}$**), 125.1 (**C$_{Ar}$**), 76.7 (N**C**H$_2$C$_{IV}$), 51.0 (NCH$_2$**C**$_{IV}$), 43.4 (C$_{Ar}$**C**H$_2$C$_{IV}$), 31.7 (**C**H$_2$CH$_3$), 8.0 (CH$_2$**C**H$_3$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 3215, 2926, 1610, 1516, 1485, 1282, 1252, 1052, 1035, 915, 731, 704

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{18}H_{21}N_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 265.1705, found: 265.1711

MS (ESI+): m/z 265.17 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of 3-benzyl-1-tosyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxa thiazine-3-carbaldehyde 5,5-dioxide 170



Imidazolidine **124** (50 mg, 0.1 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2/MeOH (5:1, 5.0 mL), and the solution was cooled to –78 °C. Ozone was bubbled through the cooled solution until a blue color was obtained (~ 5 min). Argon was then bubbled through for 10 min., and then methyl sulfide (37µL, 0.5 mmol) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature and stir overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the crude was recrystallized using a AcOEt/Pentane system to afford white crystal (17 mg, 34% yield)

mp: 159.5-162.7 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.89(C**H**O, s, 1H), 7.86-7.84 (C$\mathbf{H_{Ar}}$, m, 2H), 7.56 (C$\mathbf{H_{Ar}}$, dt, *J* = 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 7.43-7.37 (C$\mathbf{H_{Ar}}$, m, 3H), 7.29-7.23 (C$\mathbf{H_{Ar}}$, m, 4H), 6.99-6.96 (C$\mathbf{H_{Ar}}$, m, 3H), 6.64 (NC**H**NTs, s, 1H), 3.86 (TsNC$\mathbf{H}_2C_{IV}$, d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.76 (TsNC$\mathbf{H}_2C_{IV}$, d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.35 (C_{IV}C$\mathbf{H}_2$CAr, d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.70 (C_{IV}C$\mathbf{H}_2$CAr, d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.50 (C$\mathbf{H_3}C_{Ar}$, s, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 195.7 (**C**HO), 149.7 ($SO_3\mathbf{C_{Ar}}$), 145.5 ($SO_2\mathbf{C_{Ar}}$), 134.0 ($CH_3\mathbf{C_{Ar}}$), 133.0 ($\mathbf{C_{Ar}}$), 131.5 ($\mathbf{C_{Ar}}$), 130.5 (2$\mathbf{C_{Ar}}$), 130.2 (2$\mathbf{C_{Ar}}$), 128.9 (2$\mathbf{C_{Ar}}$), 128.0 (2$\mathbf{C_{Ar}}$), 127.8 ($\mathbf{C_{Ar}}$), 127.7 ($\mathbf{C_{Ar}}$), 126.5 ($\mathbf{C_{Ar}}$), 118.3 ($\mathbf{C_{Ar}}$), 118.0 (CH$\mathbf{C_{Ar}}$), 77.5 (**C**HC_{Ar}), 73.0 ($\mathbf{C_{IV}}$), 49.4 (TsN**C**H_2C_{IV}), 39.9 (C_{IV}**C**H_2CAr), 21.7 (**C**H_3CAr) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 3070, 1735, 1596, 1454, 1407, 1353, 1204, 1166, 1089, 1024, 983, 890, 829, 756, 729, 667

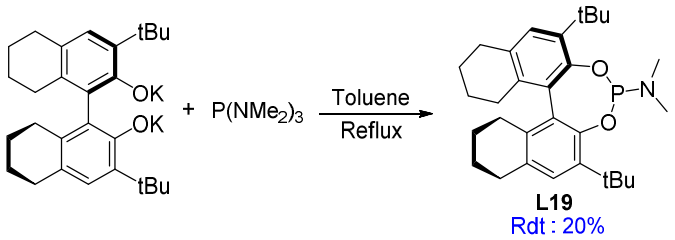
HRMS-TOF (+) calculated for $C_{24}H_{23}N_2O_6S_2$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 499.0998, found: 499.1006

MS (ESI+): m/z 499.10 (100, $[M+H]^+$)

6. Asymmetric synthesis of imidazolidines 124, 150, 151, 153, 157 and 161

Synthesis of chiral ligands L19 and L27

Synthesis of 2,6-di-tert-butyl-*N*,*N*-dimethyl-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-amine L19



(*R*)-(+)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-3,3'-di-tert-butyl-1,1'-bi-2-naphthol, dipotassium salt (150 mg, 0.31 mmol) was partitioned between chloroform and saturated aqueous NH_4Cl, the aqueous phase was extracted with Chrloroform (3 x 20 mL). The combined organic layers was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue was mixed with $P(NMe_2)_3$ (73 µL, 0.4 mmol) in dry toluene (2 mL) at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was warmed to 100 °C, and stirred overnight. After the reaction was completed (TLC monitoring), the solvent was removed in vacuo and the residue was directly purified by silica-gel column chromatography using Pentane to Pentane/AcOEt (90/10). The expected fractions were combined and the solvent was removed under reduced pressure to afford pale yellow oil (30 mg, 20% yield).

R_f = 0.70 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

$[\alpha]_D$ = –222.2 (c 1.35, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.03 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.83-2.68 (m, 5H), 2.48-2.32 (m, 6H), 2.20-1.96 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 6H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (s, 9H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.1 (d, J = 1.0 Hz), 145.8 (d, J = 1.0 Hz), 138.2 (d, J = 3.0 Hz), 137.2, 134.7 (d, J = 1.0 Hz), 134.1 (d, J = 1.0 Hz), 132.2 (d, J = 1.0 Hz), 131.2 (d, J = 1.0 Hz), 130.7 (d, J = 6.0 Hz), 129.8 (d, J = 3.0 Hz), 126.9 (d, J = 3.0 Hz), 126.9 (d, J = 2.0 Hz), 34.6 (d, J = 1.0 Hz), 34.6 (d, J = 1.0 Hz), 31.2, 31.1, 30.6 (6C), 29.6, 29.5, 27.4, 27.0, 23.3, 23.2, 23.1, 22.9 ppm

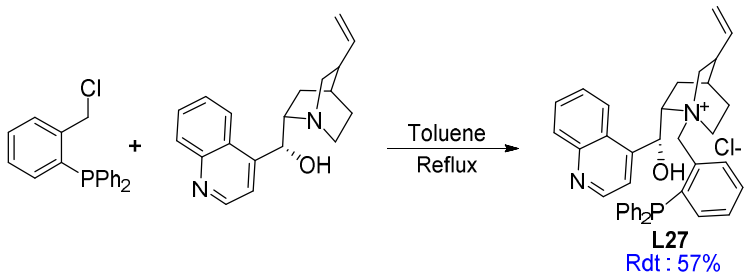
^{32}P NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 140.69 ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2928, 2864, 1418, 1270, 1224, 1207, 976, 955, 873, 843, 805, 780, 750, 687

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{30}H_{43}NO_2P$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 480.3031, found: 480.3031

MS (ESI+): m/z 480.30 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of (1*S*,2*S*,4*S*)-1-(2-(diphenylphosphanyl)benzyl)-2-((*R*)-hydroxy(quinolin-4-yl) methyl)-5-vinylquinuclidin-1-ium L27



To a suspension of cinchonidine (0.189 g, 0.64 mmol) in dry and degassed toluene (4 mL) was added the (2-(chloromethyl)phenyl)diphenylphosphane[147] (0.300 g, 0.97 mmol). This mixture was stirred at reflux for 2 h under argon atmosphere. The solution was cooled to rt, poured into 50 mL of diethyl ether and filtered. A white solid was obtained (220 mg, 57% yield)

mp: 109.5-115.7 °C

$[\alpha]_D$ = +21.7 (c 1.29, $CHCl_3$)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.34 (ddd, J = 7.9, 4.5 and 1.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.16 (ddd, J = 10.7, 8.5 and 1.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.5, 6.9 and 1.2 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.59 (ddd, J = 7.6, 7.6 and 1.2 Hz, 1H), 7.52-7.17 (m, 12H), 6.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.71-5.58 (m, 2H), 5.38 (ddt, J = 12.3, 11.1 and 3.1 Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.66-3.42 (m, 3H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150.2, 148.4, 145.8, 140.2 (d, J = 15.0 Hz), 137.4, 136.7 (d, J = 9.0 Hz), 136.0 (d, J = 2.0 Hz), 135.7 (d, J = 5.0 Hz), 134.7 (d, J = 9.0 Hz), 133.8 (d, J = 27.0 Hz), 133.9, 133.7, 133.4, 133.2, 130.6, 130.5, 129.9, 129.4, 129.2, 129.0, 129.0 (d, J = 1.0 Hz), 128.9, 128.2, 127.0, 125.2, 124.9, 122.8, 120.4, 115.9, 71.9, 62.9, 61.6 (d, J = 13.0 Hz), 61.2 (d, J = 21.0 Hz), 50.9, 38.1, 26.6, 24.8, 21.2 ppm

^{31}P NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ -11.46 ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 3051, 1591, 1508, 1457, 1434, 1325, 1091, 1065, 1028, 923, 882, 858, 801, 744, 696

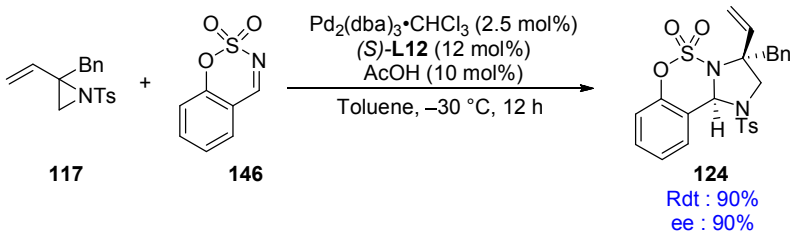
HRMS-TOF (+) calculated for $C_{38}H_{38}N_2OP$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 569.2722, found: 569.2724

MS (ESI+): m/z 569.27 (100, $[M+H]^+$)

[147] Wang, A.-E.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron* **2005**, 61, 259

Representative procedure F: Palladocatalyzed asymmetric (3+2) cycloaddition

Synthesis of (3*S*,10b*R*)-3-benzyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 124



In a flame-dried 10 mL flask equipped with a stir bar was charged with the $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (6.7 mg, 0.0066 mmol.) and the ligand ((*S*)-**L12**). Then 1.4 mL of dried Toluene was added, this mixture was stirred at room temperature 10 min. A stock solution of acid acetic in dried Toluene was added (100 µL containing acetic acid (0.76 µL, 0.0132 mmol)) to the mixture. After 10 min of stirring the catalyst solution was poured dropwise to a flame dried flask containing the vinylaziridine **117** (41 mg, 0.13 mmol) and the cyclic N-sulfonylimines **146** (29 mg, 0.16 mmol) at –30 °C. This solution was stirred at this temperature for 12 h. The reaction was quenched with 1M HCl (2 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3x5 mL), the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. The expected compound was isolated by silica gel chromatography using Pentane to Pentane/AcOEt (70/30) as eluent. The solvent was removed under reduced pressure and afford a white solid (59 mg, yield: 90 %)

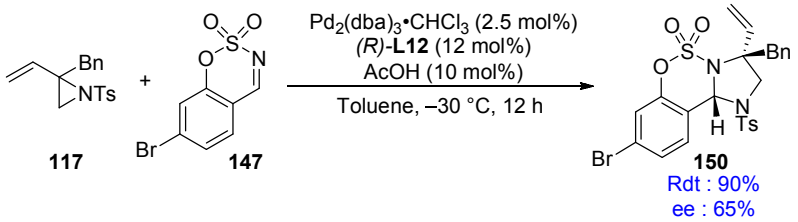
Chiral HPLC: analytical column CHIRALCEL® IC column (250 x 4.6 mm); *n*hexane/*i*PrOH 97:3, 1.0 mL/min, 25 °C): t_{R1} = 20.94 min and t_{R2} = 26.84 min;

dr: 2/1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product ; up to > 20:1 by recrystallization)

Ee: 90% (up to > 99% by recrystallization)

$[\alpha]_D$ = –34.1 (*c* 0.82, $CHCl_3$)

Synthesis of (3*R*,10b*S*)-3-benzyl-8-bromo-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 150



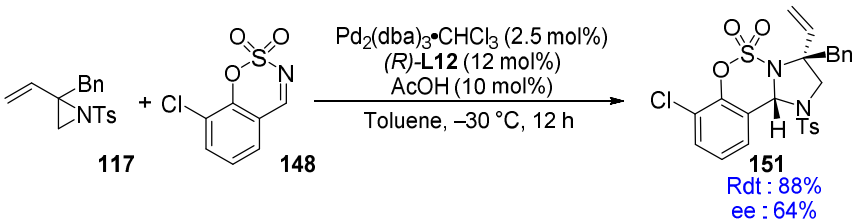
The title compound was prepared according to the Representative Procedure **F** from the corresponding vinylaziridine **117** (35 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **147** (35 mg, 0.16 mmol) using (*R*)-L12 as ligand to give a white solid (67.2 mg, 90%).

Chiral HPLC: analytical column CHIRALCEL® IC column (250 x 4.6 mm); *n*hexane/*i*PrOH 97:3, 1.0 mL/min, 25 °C): t_{R1} = 15.87 min and t_{R2} = 21.31 min;

dr: 2/1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Ee: 65%

Synthesis of (3*S*,10b*R*)-3-benzyl-7-chloro-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*] imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 151



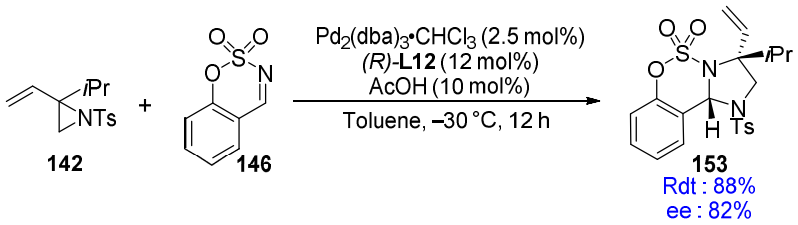
The title compound was prepared according to the Representative Procedure **F** from the corresponding vinylaziridine **117** (35 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **148** (35 mg, 0.16 mmol) using (*R*)-**L12** as ligand to give a white solid (60.7 mg, 88%).

Chiral HPLC: analytical column CHIRALCEL® AD column (250 x 4.6 mm); *n*hexane/*i*PrOH 98:2, 1.0 mL/min, 25 °C): dia 1: t_{R1} = 23.09 min and t_{R2} = 32.10 min ; dia 2: t_{R1} = 20.59 min and t_{R2} = 26.69 min

dr: 2/1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Ee: 64%

Synthesis of (3*R*,10b*S*)-3-isopropyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo [1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 153



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **F** from the corresponding vinylaziridine **142** (35 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) using (*R*)-**L12** as ligand to give a white solid (51.7 mg, 88%).

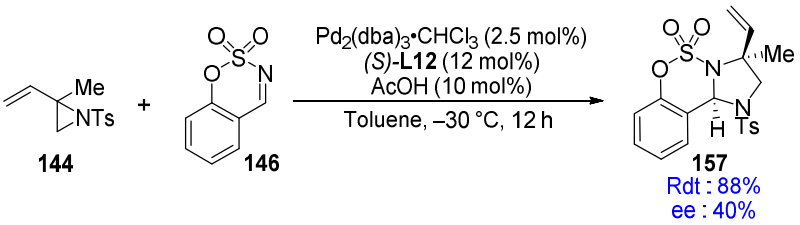
Chiral HPLC: analytical column CHIRALCEL® IC column (250 x 4.6 mm); *n*hexane/*i*PrOH 97:3, 1.0 mL/min, 25 °C): t_{R1} = 14.34 min and t_{R2} = 17.90 min

dr: 9/1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Ee: 82%

$[\alpha]_D$ = –53.1 (*c* 0.98, $CHCl_3$)

Synthesis of (3*S*,10b*R*)-3-methyl-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine 5,5-dioxide 157



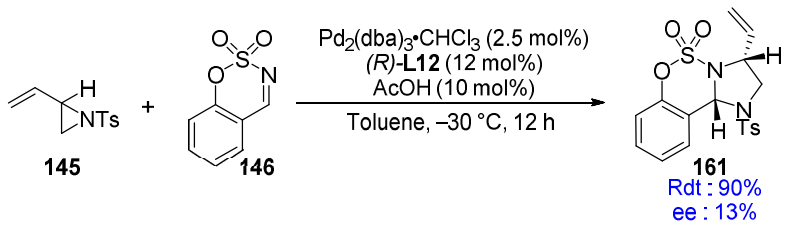
The title compound was prepared according to the Representative Procedure **F** from the corresponding vinylaziridine **144** (35 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) using (*S*)-**L12** as ligand to give a white solid (48.0 mg, 88%).

Chiral HPLC: analytical column CHIRALCEL® IC column (250 x 4.6 mm); *n*hexane/*i*PrOH 97:3, 1.0 mL/min, 25 °C): t_{R1} = 33.31 min and t_{R2} = 38.28 min

dr: 2/1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Ee: 40%

Synthesis of (3*R*,10b*R*)-1-tosyl-3-vinyl-1,2,3,10b-tetrahydrobenzo[*e*]imidazo[1,2-*c*][1,2,3] oxathiazine 5,5-dioxide 161



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **F** from the corresponding vinylaziridine **145** (35 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) using (*R*)-**L12** as ligand to give a white solid (51.0 mg, 90%).

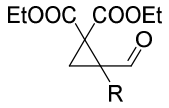
Chiral HPLC: analytical column CHIRALCEL® IC column (250 x 4.6 mm); *n*hexane/*i*PrOH 97:3, 1.0 mL/min, 25 °C): t_{R1} = 42.98 min and t_{R2} = 48.93 min

dr: 1/1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Ee: 13%

7. Synthesis of vinyl-cyclopropanes 108 and 183-187

Tetrasubstituted cyclopropane synthesis 109 and 182-184:



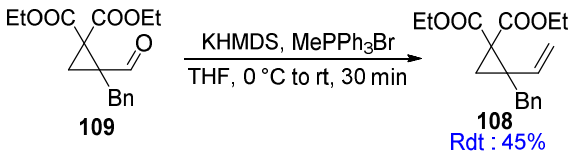
109, 182-184

Tetrasubstituted cyclopropanes were synthesized according to the methodology developed by Marcia de Figueiredo & al.[79]

The analytical data were identical in all respects to those previously reported.[79]

Representative Procedure G: Wittig reaction

Synthesis of diethyl 2-benzyl-2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate 108



KHMDS in toluene (0.5 M, 11.8 mL, 5.92 mmol) was added to an ice-cooled (0 ˚C) solution of methyltriphenylphosphonium bromide (2.35 g, 6.60 mmol) in THF (18 mL). After 15 min of stirring, a solution of the corresponding aldehyde **109** (1.0 g, 3.30 mmol) in THF (10 mL plus 2×1 mL rinse) was added, and the mixture was stirred for 30 min at 0 °C. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), and dried over anhydrous $MgSO_4$. Filtration and evaporation under vacuum furnished the crude product, which was purified by column chromatography using Pentane/AcOEt (98:2 to 75:25) as eluent. The expected fractions were combined and the solvent was removed under vacuum to afford a colorless oil (450 mg, 45% yield).

R_f = 0.70 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.16 (C**H$_{Ar}$**, m, 5H), 5.76 (C**H**CH_2, dd, J = 17.1 and 10.5 Hz, 1H), 5.06 (CHC**H$_2$**, dd, J = 10.6 and 0.8 Hz, 1H), 4.97 (CHC**H$_2$**, dd, J = 17.2 and 0.8 Hz, 1H), 4.21-4.12 ((C**H$_2$**$CH_3)_2$, m, 4H), 3.22 (C_{IV}C**H$_2$**C_{Ar}, d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.02 (C_{IV}C**H$_2$**C_{Ar}, d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.91 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.79 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.25 ((CH_2C**H$_3$**$)_2$, td, J = 7.2 and 6.1 Hz, 6H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.4 (**C**OOEt), 167.4 (**C**OOEt), 138.6 (**C**HCH_2), 136.3 (CH_2**C$_{Ar}$**), 128.9 (2**C$_{Ar}$**), 128.1 (2**C$_{Ar}$**), 126.1 (**C$_{Ar}$**), 117.3 (CH**C**H_2), 61.6 (O**C**H_2CH_3), 61.4 (O**C**H_2CH_3), 40.9

(C_{IV}**C_{IV}**C_{IV}), 38.3 (C_H**C_{IV}**CH_2), 36.9 (**C**H_2C_{Ar}), 23.3 (C_{IV}**C**H_2C_{IV}), 14.1 (OCH_2**C**H_3), 14.1 (OCH_2**C**H_3) ppm

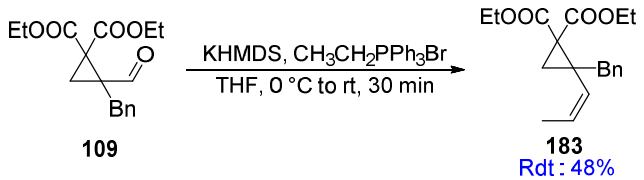
FTIR neat (cm^{-1}): 2981, 1719, 1369, 1297, 1248, 1215, 1097, 1023, 921, 861, 721, 697

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{18}H_{22}O_4Na$ (m/z): $[M+Na]^+$: calculated : 325.1416, found: 325.1417

MS (ESI+): m/z 325.14 (100, $[M+Na]^+$) ;

$[\alpha]_D$ = +17.4 (*c* 1.15, $CHCl_3$, (*S*)-isomer, 86% ee)

Synthesis of diethyl (*Z*)-2-benzyl-2-(prop-1-en-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate 183



KHMDS in toluene (0.5 M, 5.9 mL, 2.95 mmol) was added to an ice-cooled (0 ˚C) solution of Ethyltriphenylphosphonium bromide (1.22 g, 3.26 mmol) in THF (9 mL). After 15 min of stirring, a solution of the corresponding aldehyde **109** (500 mg, 1.63 mmol) in THF (6 mL plus 2×1 mL rinse) was added, and the mixture was stirred for 30 min at 0°C. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), and dried over anhydrous $MgSO_4$. Filtration and evaporation under vacuum furnished the crude product, which was purified by column chromatography using Pentane/AcOEt (98:2 to 80:20) as eluent. The expected fractions were combined and the solvent was removed under vacuum to afford a colorless oil (240 mg, 48% yield)

R_f = 0.70 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.18 (C**H_{Ar}**, m, 5H), 5.54 (C**H**$CHCH_3$, dq, *J* = 10.8 and 7.1 Hz, 1H), 5.35 (CHC**H**CH_3, dq, *J* = 10.8 and 1.8 Hz, 1H), 4.26 (C**H_2**CH_3, q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.19-4.12 (C**H_2**CH_3, m, 2H), 3.13 (C_{IV}C**H_2**C_{Ar}, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.64 (C_{IV}C**H_2**C_{Ar}, d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.86 (C_{IV}C**H_2**C_{IV}, d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.76 (C_{IV}C**H_2**C_{IV}, d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.45 (CHCHC**H_3**, dd, *J* = 7.1 and 1.8 Hz, 3H), 1.31 (CH_2C**H_3**, t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (CH_2C**H_3**, t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm

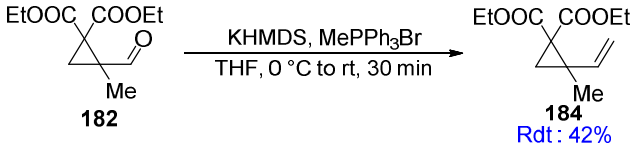
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.7 (**C**OOEt), 167.9 (**C**OOEt), 138.6 (CH_2**C_{Ar}**), 130.2 (**C**$HCHCH_3$), 129.4 (2**C_{Ar}**), 128.0 (2**C_{Ar}**), 127.7 (**C_{Ar}**), 126.2 (CH**C**HCH_3), 61.5 (O**C**H_2CH_3), 61.3 (O**C**H_2CH_3), 39.8 (C_{IV}**C_{IV}**C_{IV}), 39.8 (C_H**C_{IV}**CH_2), 36.0 (**C**H_2C_{Ar}), 25.8 (C_{IV}**C**H_2C_{IV}), 14.1 (OCH_2**C**H_3), 14.1 (OCH_2**C**H_3), 13.8 (CHCH**C**H_3) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2981, 1722, 1445, 1368, 1302, 1212, 1202, 1098, 1020, 862, 723, 698

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{19}H_{25}O_4$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 317.1753, found: 317.1754

MS (ESI+): m/z 317.18 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of diethyl 2-methyl-2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate 184



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **G** from the corresponding aldehyde **182** (1.1 g, 4.82 mmol) to give colorless oil (456 mg, 42% yield).

$\mathbf{R_f}$ = 0.80 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.84 (C**H**CH_2, dd, J = 17.6 and 10.8 Hz, 1H), 5.18 (CHC**H$_2$**, dd, J = 17.6 and 1.2 Hz, 1H), 5.13 (CHC**H$_2$**, dd, J = 10.8 and 1.2 Hz, 1H), 4.26-4.13 ((C**H$_2$**CH_3)$_2$, m, 4H), 1.76 (C_{IV}C**H**$_2C_{IV}$, d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.60 (C_{IV}C**H**$_2C_{IV}$, d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.35 (**CH$_3$**C_{IV}, s, 3H), 1.27 ((CH$_2$C**H$_3$**)$_2$, dt, J = 13.4 and 7.2 Hz, 6H) ppm

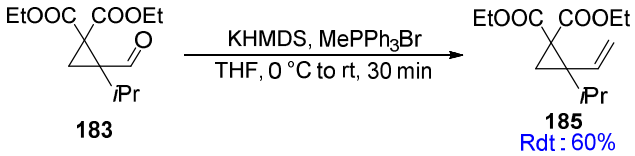
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.2 (**C**OOEt), 168.1 (**C**OOEt), 138.5 (**C**HCH$_2$), 115.4 (CH**C**H$_2$), 61.5 (O**C**H$_2$CH$_3$), 61.4 (O**C**H$_2$CH$_3$), 40.9 (C_{IV}**C_{IV}**C_{IV}), 33.6 (CH**C_{IV}**CH$_3$), 26.0 (C_{IV}**C**H$_2C_{IV}$), 17.8 (**C**H$_3C_{IV}$), 14.1 (OCH$_2$**C**H$_3$), 14.1 (OCH$_2$**C**H$_3$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2982, 1721, 1447, 1368, 1298, 1227, 1174, 1104, 1002, 914, 862, 781

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{12}H_{19}O_4$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 227.1283, found: 227.1284

MS (ESI+): m/z 227.13 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of diethyl 2-isopropyl-2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate 185



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **G** from the corresponding aldehyde **183** (0.330 mg, 1.30 mmol) to give colorless oil (200 mg, 60% yield).

$\mathbf{R_f}$ = 0.80 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.96 (C**H**CH_2, dd, *J* = 17.1 and 10.4 Hz, 1H), 5.19 (CHC**H**$_2$, dd, *J* = 10.4 and 1.5 Hz, 1H), 5.05 (CHC**H**$_2$, dd, *J* = 17.1 and 1.5 Hz, 1H), 4.24-4.07 ((C**H$_2$**CH_3)$_2$, m, 4H), 1.87-1.80 (C**H**(CH_3)$_2$ and C_{IV}C**H**$_2C_{IV}$, m, 2H), 1.47 (C_{IV}C**H**$_2C_{IV}$, dd, *J* = 5.1 and 1.2 Hz, 1H), 1.28 ((C**H$_2$**CH_3)$_2$, t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 ((CH$_2$C**H$_3$**)$_2$, t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (CH(C**H$_3$**)$_2$, d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (CH(C**H$_3$**)$_2$, d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm

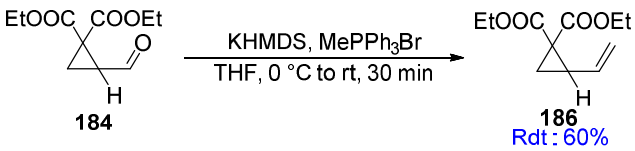
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.7 (**C**OOEt), 167.5 (**C**OOEt), 132.5 (**C**HCH$_2$), 118.7 (CH**C**H$_2$), 61.4 (O**C**H$_2$CH$_3$), 61.1 (O**C**H$_2$CH$_3$), 44.5 (C_{IV}**C_{IV}**C_{IV}), 41.0 (C_H**C_{IV}**CH$_2$), 30.9 (**C**H(CH$_3$)$_2$), 22.9 (C_{IV}**C**H$_2$$C_{IV}$), 19.9 (CH(**C**H$_3$)$_2$), 19.1 (CH(**C**H$_3$)$_2$), 14.1 (OCH$_2$**C**H$_3$), 14.1 (OCH$_2$**C**H$_3$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2965, 1721, 1446, 1369, 1291, 1232, 1213, 1164, 1124, 1098, 1051, 1030, 994, 920, 860, 802

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{14}H_{23}O_4$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 255.1596, found: 255.1598

MS (ESI+): m/z 255.16 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of Diethyl 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate 186



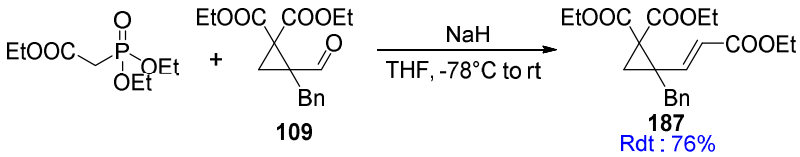
The title compound was prepared according to the Representative Procedure **G** from the corresponding aldehyde **184** (0.500 mg, 1.30 mmol) to give colorless oil (300 mg, yield: 60 %).

The analytical data were identical in all respects to those previously reported in the literature.[148]

R$_f$ = 0.70 (eluent: Pentane/Et$_2$O 8:2, UV and KMNO$_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.44 (C**H**CH$_2$, ddd, *J* = 17.1, 10.1 and 8.3 Hz, 1H), 5.29 (CHC**H**$_2$, dd, *J* = 17.0 and 1.7 Hz, 1H), 5.13 (CHC**H**$_2$, dd, *J* = 10.1 and 1.7 Hz, 1H), 4.26-4.14 ((C**H**$_2$CH$_3$)$_2$, m, 4H), 2.57 (C**H**CHCH$_2$, ddd, *J* = 9.2, 8.3 and 7.4 Hz, 1H), 1.69 (C_{IV}C**H**$_2$CH, dd, *J* = 7.5 and 4.8 Hz, 1H), 1.55 (C_{IV}C**H**$_2$CH, dd, *J* = 8.8 and 4.8 Hz, 1H), 1.29-1.25 ((CH$_2$C**H**$_3$)$_2$, m, 6H) ppm

Synthesis of diethyl (*E*)-2-benzyl-2-(3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate 187



In a flame dried round bottom flask was charged the phosphonate (236 µL, 1.18 mmol) with 3 mL of dried THF. To this solution was poured the NaH (28 mg, 1.18 mmol). The mixture was cooled at –78 °C and a solution of the corresponding aldehyde **109** (300 mg, 0.99 mmol) in THF (2 mL plus 2×0.5 mL rinse) was added. The mixture was stirred for 1h at –78 °C, then allowed to warm up to rt and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated

[148] Kumar Singha, N.; Kavitha, A.; Sarkerb, P.; Rimmerb, S. *Chem. Commun*., **2008**, 3049

aqueous NH_4Cl (10 mL), and the resulting mixture was extracted with AcOEt (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), and dried over anhydrous Na_2SO_4. Filtration and evaporation under vacuum furnished the crude product, which was purified by column chromatography using Pentane/AcOEt (98:2 to 80:20) as eluent. The expected fractions were combined and the solvent was removed under vacuum to afford a colorless oil (280 mg, 76% yield).

R_f = 0.45 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.16 (C**H$_{Ar}$**, m, 5H), 6.78 (C**H**CHCOOEt, d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.71 (CHC**H**COOEt, d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.23-4.09 ((C**H$_2$**CH$_3$)$_3$, m, 6H), 3.28 (C**H**$_2$C$_{Ar}$, d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.05 (C**H**$_2$C$_{Ar}$, d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.95-1.92 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{IV}$, m, 2H), 1.19-1.28 ((CH$_2$C**H$_3$**)$_3$, m, 9H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.6 (**C**OOEt), 167.0 (**C**OOEt), 165.8 (**C**OOEt), 146.8 (**C**HCHCOOEt), 137.6 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 128.5 (2**C$_{Ar}$**), 128.4 (2**C$_{Ar}$**), 126.3 (**C$_{Ar}$**), 123.0 (CH**C**HCOOEt), 62.0 (O**C**H$_2$CH$_3$), 61.8 (O**C**H$_2$CH$_3$), 60.5 (O**C**H$_2$CH$_3$), 41.8 (C$_{IV}$**C$_{IV}$**C$_{IV}$), 36.3 (C$_H$**C$_{IV}$**CH$_2$), 36.2 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 25.0 (C$_{IV}$**C**H$_2$C$_{IV}$), 14.1 (OCH$_2$**C**H$_3$), 14.0 (OCH$_2$**C**H$_3$), 14.0 (OCH$_2$**C**H$_3$) ppm

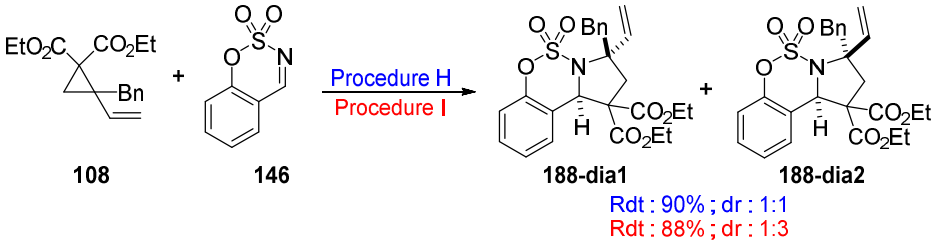
FTIR neat (cm^{-1}): 2982, 1716, 1647, 1369, 1253, 1174, 1097, 1030, 984, 860, 729, 698

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{21}H_{27}O_6$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 375.1808, found: 375.1807

MS (ESI+): m/z 375.18 (100, $[M+H]^+$)

8. Synthesis of pyrrolidine 188-196

Synthesis of diethyl 3-benzyl-3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[e]pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazine-1,1(10bH)-dicarboxylate 5,5-dioxide (188-dia1 and 188-dia2)



Representative procedure H: Palladocatalyzed (3+2) cycloaddition

A flame-dried 10 mL flask equipped with a stir bar was charged with vinylcyclopropane **108** (32 mg, 0.13 mmol), the $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol.) and the cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol). Then 1.5 mL of dried THF was added, the yellow mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction was quenched with 1M HCl (2 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. Expected compounds were isolated by silica gel chromatography using Pentane to Pentane/AcOEt (70:30) as eluent. The solvent was removed under reduced pressure and afford two colorless oils (**188-dia1**: 29 mg, **188-dia2**: 28 mg, combined yield: 90%); **dr:** 1:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Representative procedure I: Palladocatalyzed (3+2) cycloaddition with TBACl

A flame-dried 10 mL flask equipped with a stir bar was charged with vinylcyclopropane **108** (32 mg, 0.13 mmol), the $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol.) the cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) and TBACl (72 mg, 0.26 mmol). Then 1.5 mL of dried Toluene was added at –30 °C and the yellow mixture was stirred at this temperature for 12 h. The reaction was quenched with 1M HCl (2 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum. Expected compounds were isolated by silica gel chromatography using Pentane to Pentane/AcOEt (70:30) as eluent. The solvent was removed under reduced pressure and afford two colorless oils (**188-dia1**: 14 mg, **188-dia2**: 42 mg, combined yield: 88%); **dr**: 1:3 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

Product 188-dia1:

R_f dia1 = 0.32 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

$[\alpha]_D$ dia 1 = +38.7 (*c* 0.62, $CHCl_3$, 81% ee)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) **Dia 1:** δ 7.43 (C**H**$_{Ar}$, d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32-7.20 (C**H**$_{Ar}$, m, 6H), 7.13 (C**H**$_{Ar}$, td, J = 7.6 and 1.4 Hz, 1H), 7.03 (C**H**$_{Ar}$, dd, J = 8.4 and 1.5 Hz, 1H), 6.18 (C**H**CH_2, dd, J =

17.3 and 10.9 Hz, 1H), 5.50 (NC**H**C_{IV}, s, 1H), 5.36 (CHC**H**$_2$, d, J = 10.8, 1H), 5.07 (CHC**H**$_2$, d, J = 17.3, 1H), 4.38-4.21 (C**H$_2$**CH_3, m, 2H), 3.90-3.70 (C**H$_2$**CH_3, m, 2H), 3.58 (C_{IV}C**H$_2$**C_{Ar}, d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.42 (C_{IV}C**H$_2$**C_{Ar}, d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.89 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.49 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.30 (CH_2C**H$_3$**, t, J = 7.2, 3H), 0.82 (CH_2C**H$_3$**, t, J = 7.2, 3H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) **Dia 1**: δ 169.9 (**C**OOEt), 168.7 (**C**OOEt), 150.3 (SO_3**C_{Ar}**), 137.4 (**C**HCH_2), 136.1 (CH_2**C_{Ar}**), 131.0 (2**C_{Ar}**), 129.4 (**C_{Ar}**), 128.0 (2**C_{Ar}**), 127.4 (**C_{Ar}**), 126.8 (**C_{Ar}**), 125.0 (**C_{Ar}**), 120.4 (**C_{Ar}**), 118.3 (CH_2**C_{Ar}**), 117.6 (CH**C**H_2), 71.0 (O**C**H_2CH_3), 65.8 (O**C**H_2CH_3), 62.6 (CH_2**C_{IV}**CH), 62.0 (N**C**HC_{IV}), 61.7 (C_{IV}**C_{IV}**C_{IV}), 44.3 (**C**H_2C_{Ar}), 40.0 (C_{IV}**C**H_2C_{IV}), 14.0 (CH_2**C**H_3), 13.3 (CH_2**C**H_3) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): Dia 1: 2982, 1729, 1489, 1454, 1382, 1263, 1194, 1173, 1102, 1056, 1031, 935, 840, 783, 757, 702.

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{25}H_{28}NO_7S$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 486.1586, found: 486.1590

MS (ESI+): m/z 486.15 (100, $[M+H]^+$)

Chiral HPLC dia 1: analytical column CHIRALCEL® IC column (250 x 4.6 mm); *n*hexane/*i*PrOH 97:3, 1.0 mL/min, 25 °C): t_{R1} = 19.07 min and t_{R2} = 26.06 min (**ee**: 81% with procedure **H** and 86% with procedure **I**)

Product 188-dia2:

R_f dia2 = 0.28 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

[α]$_D$ dia 2 = +15.5 (*c* 1.55, $CHCl_3$, 78% ee)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) **Dia 2**: δ 7.27-7.35 (C**H$_{Ar}$**, m, 6H), 7.21 (C**H$_{Ar}$**, d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (C**H$_{Ar}$**, td, J = 7.6 and 1.4 Hz, 1H), 7.01 (C**H$_{Ar}$**, dd, J = 8.4 and 1.5 Hz, 1H), 6.50 (C**H**CH_2, dd, J = 17.5 and 11.1 Hz, 1H), 5.45 (NC**H**C_{IV}, s, 1H), 5.22 (CHC**H**$_2$, d, J = 11.1, 1H), 5.17 (CHC**H**$_2$, d, J = 17.5, 1H), 4.25 (C**H$_2$**CH_3, q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (C**H$_2$**CH_3, q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40 (C_{IV}C**H$_2$**C_{Ar}, d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.22 (C_{IV}C**H$_2$**C_{Ar}, d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.88 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.73 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.28 (CH_2C**H$_3$**, t, J = 7.2, 3H), 0.94 (CH_2C**H$_3$**, t, J = 7.2, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) **Dia 2**: δ 169.3 (**C**OOEt), 168.1 (**C**OOEt), 150.8 (SO_3**C_{Ar}**), 140.1 (**C**HCH_2), 135.4 (CH_2**C_{Ar}**), 131.3 (2**C_{Ar}**), 129.3 (**C_{Ar}**), 128.3 (2**C_{Ar}**), 127.1 (**C_{Ar}**), 126.9 (**C_{Ar}**), 124.9 (**C_{Ar}**), 120.7 (**C_{Ar}**), 118.6 (CH_2**C_{Ar}**), 114.8 (CH**C**H_2), 71.8 (O**C**H_2CH_3), 67.0 (O**C**H_2CH_3), 62.7 (CH_2**C_{IV}**CH), 62.6 (N**C**HC_{IV}), 61.9 (C_{IV}**C_{IV}**C_{IV}), 44.4 (**C**H_2C_{Ar}), 42.5 (C_{IV}**C**H_2C_{IV}), 13.9 (CH_2**C**H_3), 13.4 (CH_2**C**H_3) ppm

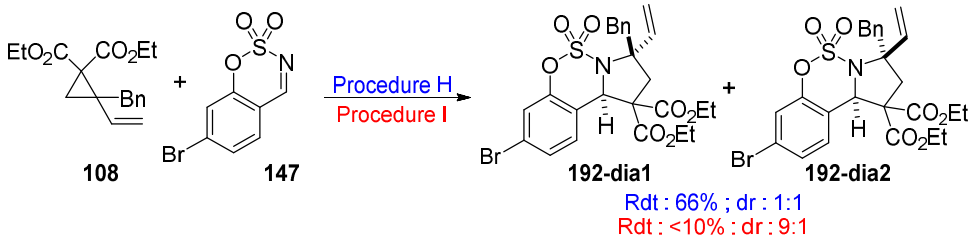
FTIR neat (cm^{-1}): Dia 2: 2984, 1730, 1488, 1454, 1388, 1263, 1195, 1176, 1102, 925, 892, 850, 825, 783, 755, 705

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{25}H_{28}NO_7S$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 486.1586, found: 486.1590

MS (ESI+): m/z 486.15 (100, $[M+H]^+$)

Chiral HPLC dia 2: analytical column CHIRALCEL® IC column (250 x 4.6 mm); *n*hexane/*i*PrOH 97:3, 1.0 mL/min, 25 °C): t_{R1} = 24.49 min and t_{R2} = 30.82 min (**ee**: 78% with procedure **H** and 30% with procedure **I**)

Synthesis of diethyl 3-benzyl-8-bromo-3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxa thiazine-1,1(10bH)-dicarboxylate 5,5-dioxide 192



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **H** and **I** from the corresponding vinylcyclopropane **108** (32 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **147** (42 mg, 0.16 mmol) to give a colorless oil (**H**: 48.4 mg, 66% yield; **I**: <5 mg, <10% yield). The product was isolated as a mix of diastereomers (not separable by column chromatography).

dr: 1:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

R_f = 0.40 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.19 (C**H$_{Ar}$**, m, 15H), 7.11-7.09 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 6.47 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.5 and 11.1 Hz, 1H), 6.17 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.2 and 10.9 Hz, 1H), 5.42 (NC**H**C$_{IV}$, s, 1H), 5.37 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.33 (NC**H**C$_{IV}$, s, 1H), 5.23 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.16 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.07 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.38-4.22 (C**H$_2$**CH$_3$, m, 4H), 3.95-3.75 (C**H$_2$**CH$_3$, m, 4H), 3.57 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.41 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.38 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.20 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.91-2.86 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{IV}$, m, 2H), 2.72 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.48 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.29 ((CH$_2$C**H$_3$**)$_2$, dt, *J* = 9.1 and 7.2 Hz, 6H), 0.99 ((CH$_2$C**H$_3$**)$_2$, t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89 ((CH$_2$C**H$_3$**)$_2$, t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm

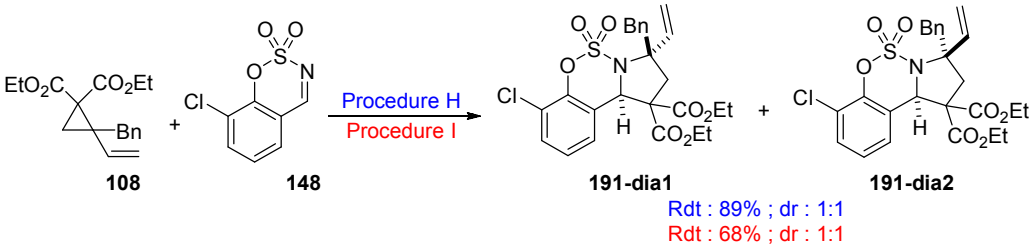
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* 169.8 (**C**OOEt), 169.1 (**C**OOEt), 168.5 (**C**OOEt), 167.9 (**C**OOEt), 151.1 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 150.6 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 139.9 (**C**HCH$_2$), 137.3 (**C**HCH$_2$), 136.0 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 135.2 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 131.3 (**2C$_{Ar}$**), 131.0 (**2C$_{Ar}$**), 130.2 (**C$_{Ar}$**), 130.0 (**C$_{Ar}$**), 128.8 (**C$_{Ar}$**), 128.4 (**2C$_{Ar}$**), 128.2 (**C$_{Ar}$**), 128.2 (Br**C$_{Ar}$**), 128.1 (Br**C$_{Ar}$**), 128.1 (**2C$_{Ar}$**), 122.3 (**C$_{Ar}$**), 122.1 (**C$_{Ar}$**), 121.9 (**C$_{Ar}$**), 121.5 (**C$_{Ar}$**), 119.9 (CH**C$_{Ar}$**), 119.5 (CH**C$_{Ar}$**), 117.8 (CH**C**H$_2$), 115.0 (CH**C**H$_2$), 72.1 (O**C**H$_2$CH$_3$), 71.2 (O**C**H$_2$CH$_3$), 66.8 (O**C**H$_2$CH$_3$), 65.6 (O**C**H$_2$CH$_3$), 62.8 (CH$_2$**C$_{IV}$**CH), 62.8 (CH$_2$**C$_{IV}$**CH), 62.6 (N**C**HC$_{IV}$), 62.2 (N**C**HC$_{IV}$), 62.1 (C$_{IV}$**C$_{IV}$**C$_{IV}$), 61.7 (C$_{IV}$**C$_{IV}$**C$_{IV}$), 44.5 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 44.2 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 42.4 (C$_{IV}$**C**H$_2$C$_{IV}$), 39.8 (C$_{IV}$**C**H$_2$C$_{IV}$), 14.0 (CH$_2$**C**H$_3$), 13.9 (CH$_2$**C**H$_3$), 13.5 (CH$_2$**C**H$_3$), 13.5 (CH$_2$**C**H$_3$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2983, 1730, 1604, 1482, 1388, 1261, 1195, 1177, 1096, 909, 861, 786, 755, 732, 703

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{25}H_{27}NO_7SBr$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 564.0692, found: 564.0690

MS (ESI+): m/z 564.07 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of diethyl 3-benzyl-7-chloro-3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxa thiazine-1,1(10bH)-dicarboxylate 5,5-dioxide 191



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **H** or **I** from the corresponding vinylcyclopropane **108** (32 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **148** (34 mg, 0.16 mmol) to give colorless oil (**H**: 60 mg, 89% yield; **I**: 46 mg, 68% yield). The product was isolated as a mix of diastereomers (not separable by column chromatography).

dr: 1:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

R$_f$ = 0.28 (eluent: Pentane/Et$_2$O 8:2, UV and KMNO$_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ 7.39-7.22 (C**H$_{Ar}$**, m, 13H), 7.14-7.11 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.36 (C**H$_{Ar}$**, dt, *J* = 18.1 and 8.0 Hz, 2H), 6.49 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.5 and 11.1 Hz, 1H), 6.18 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.2 and 10.8 Hz, 1H), 5.51 (NC**H**C$_{IV}$, s, 1H), 5.40 (NC**H**C$_{IV}$, s, 1H), 5.38 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.24 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.18 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.08 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.39-4.22 (C**H$_2$**CH$_3$, m, 4H), 3.92-3.73 (C**H$_2$**CH$_3$, m, 4H), 3.59 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.42 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.40 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.21 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.93-2.88 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{IV}$, m, 2H), 2.73 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.50 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.29 ((CH$_2$C**H$_3$**)$_2$, dt, *J* = 10.5 and 7.1 Hz, 6H), 0.96 (CH$_2$C**H$_3$**, t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (CH$_2$C**H$_3$**, t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm

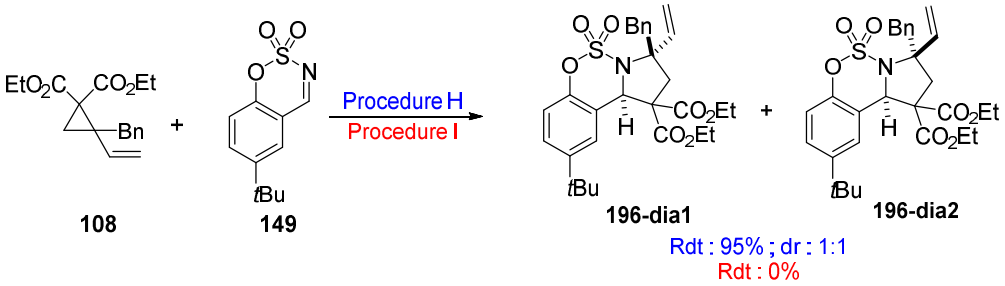
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ 169.8 (**C**OOEt), 169.1 (**C**OOEt), 168.5 (**C**OOEt), 167.9 (**C**OOEt), 146.9 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 146.4 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 139.9 (**C**HCH$_2$), 137.3 (**C**HCH$_2$), 136.0 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 135.2 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 131.3 (2**C$_{Ar}$**), 131.0 (2**C$_{Ar}$**), 130.2 (Cl**C$_{Ar}$**), 130.0 (Cl**C$_{Ar}$**), 128.4 (2**C$_{Ar}$**), 128.1 (2**C$_{Ar}$**), 127.2 (**C$_{Ar}$**), 126.9 (**C$_{Ar}$**), 125.7 (**C$_{Ar}$**), 125.2 (**C$_{Ar}$**), 125.1 (**C$_{Ar}$**), 125.0 (**C$_{Ar}$**), 123.7 (**C$_{Ar}$**), 123.4 (**C$_{Ar}$**), 122.8 (CH**C$_{Ar}$**), 122.3 (CH**C$_{Ar}$**), 117.8 (CH**C**H$_2$), 115.0 (CH**C**H$_2$), 72.2 (O**C**H$_2$CH$_3$), 71.3 (O**C**H$_2$CH$_3$), 67.1 (O**C**H$_2$CH$_3$), 65.9 (O**C**H$_2$CH$_3$), 62.8 (CH$_2$**C$_{IV}$**CH), 62.8 (CH$_2$**C$_{IV}$**CH), 62.8 (N**C**HC$_{IV}$), 62.2 (N**C**HC$_{IV}$), 62.0 (C$_{IV}$**C$_{IV}$**C$_{IV}$), 61.9 (C$_{IV}$**C$_{IV}$**C$_{IV}$), 44.5 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 44.2 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 42.7 (C$_{IV}$**C**H$_2$C$_{IV}$), 40.1 (C$_{IV}$**C**H$_2$C$_{IV}$), 14.0 (CH$_2$**C**H$_3$), 13.9 (CH$_2$**C**H$_3$), 13.4 (CH$_2$**C**H$_3$), 13.4 (CH$_2$**C**H$_3$)ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2983, 1730, 1447, 1390, 1264, 1196, 1178, 1147, 1072, 926, 854, 756, 731, 704

HRMS-TOF (+) calculated for C$_{25}$H$_{27}$NO$_7$SCl (m/z): [M+H]$^+$: calculated : 520.1197, found: 520.1199

MS (ESI+): m/z 520.12 (100, [M+H]$^+$)

Synthesis of diethyl 3-benzyl-9-(*tert*-butyl)-3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine-1,1(10bH)-dicarboxylate 5,5-dioxide 196



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **H** and **I** from the corresponding vinylcyclopropane **108** (32 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **149** (38 mg, 0.16 mmol) to give colorless oil (**H**: 66.9 mg, 95% yield; **I**: 0 mg, 0% yield). The product was isolated as a mix of diastereomers (not separable by column chromatography).

dr: 1:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

R$_f$ = 0.50 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.36-7.22 (C**H$_{Ar}$**, m, 13H), 6.95 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.5 and 11.1 Hz, 1H), 6.18 (C**H**CH$_2$, dd, *J* = 17.4 and 10.8 Hz, 1H), 5.48 (NC**H**C$_{IV}$, s, 1H), 5.43 (NC**H**C$_{IV}$, s, 1H), 5.36 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.21 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.16 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.09 (CHC**H$_2$**, d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.38-4.17 (C**H$_2$**CH$_3$, m, 4H), 3.89-3.65 (C**H$_2$**CH$_3$, m, 4H), 3.54 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.44 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.39 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.21 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{Ar}$, d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.92 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.86 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.71 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.55 (C$_{IV}$C**H$_2$**C$_{IV}$, d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.31 ((CH$_2$C**H$_3$**)$_2$, dt, *J* = 13.4 and 7.2 Hz, 6H), 1.26 (***t*Bu**, s, 9H), 1.23(***t*Bu**, s, 9H), 0.90 (CH$_2$C**H$_3$**, t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.75 (CH$_2$C**H$_3$**, t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm

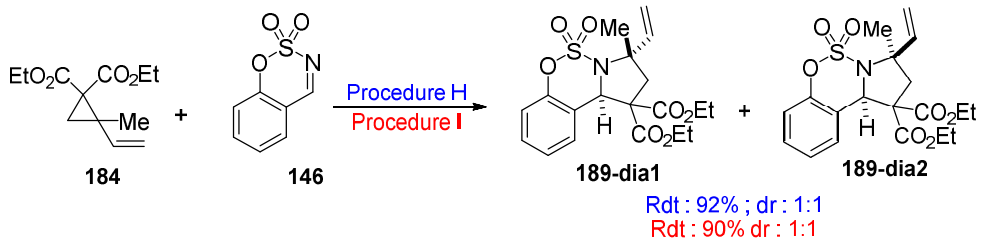
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *δ* 169.9 (**C**OOEt), 169.5 (**C**OOEt), 168.9 (**C**OOEt), 168.3 (**C**OOEt), 148.4 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 148.0 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 148.0 (*t*Bu**C$_{Ar}$**), 147.9 (*t*Bu**C$_{Ar}$**), 140.4 (**C**HCH$_2$), 137.4 (**C**HCH$_2$), 136.1 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 135.4 (CH$_2$**C$_{Ar}$**), 131.3 (2**C$_{Ar}$**), 131.0 (2**C$_{Ar}$**), 128.3 (2**C$_{Ar}$**), 128.0 (2**C$_{Ar}$**), 127.1 (**C$_{Ar}$**), 126.8 (**C$_{Ar}$**), 126.3 (**C$_{Ar}$**), 126.2 (**C$_{Ar}$**), 124.3 (**C$_{Ar}$**), 123.8 (**C$_{Ar}$**), 119.9 (**C$_{Ar}$**), 119.6 (**C$_{Ar}$**), 117.9 (**C$_{Ar}$**), 117.6 (**C$_{Ar}$**), 117.6 (CH**C$_{Ar}$**), 117.6 (CH**C$_{Ar}$**), 114.7 (CH**C**H$_2$), 114.7 (CH**C**H$_2$), 71.8 (O**C**H$_2$CH$_3$), 71.0 (O**C**H$_2$CH$_3$), 67.2 (O**C**H$_2$CH$_3$), 66.0 (O**C**H$_2$CH$_3$), 62.9 (CH$_2$**C$_{IV}$**CH), 62.7 (CH$_2$**C$_{IV}$**CH), 61.9 (N**C**HC$_{IV}$), 61.8 (N**C**HC$_{IV}$), 44.4 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 44.2 (**C**H$_2$C$_{Ar}$), 42.6 (C$_{IV}$**C**H$_2$C$_{IV}$), 40.0 (C$_{IV}$**C**H$_2$C$_{IV}$), 34.6 (**C**(CH$_3$)$_3$), 34.5 (**C**(CH$_3$)$_3$), 31.2 (3**C**H$_3$), 31.2 (3**C**H$_3$), 14.0 (CH$_2$**C**H$_3$), 14.0 (CH$_2$**C**H$_3$), 13.4 (CH$_2$**C**H$_3$), 13.3 (CH$_2$**C**H$_3$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2965, 1731, 1496, 1384, 1368, 1261, 1179, 1121, 1099, 1060, 860, 730, 705

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{29}H_{36}NO_7S$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 542.2212, found: 542.2213

MS (ESI+): m/z 542.22 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of diethyl 3-benzyl-8-bromo-3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxa thiazine-1,1(10bH)-dicarboxylate 5,5-dioxide 189



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **H** or **I** from the corresponding vinylcyclopropane **184** (29 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) to give white solid (**H**: 49 mg, 92% yield; **I**: 48 mg, 90% yield). The product was isolated as a mix of diastereomers (not separable by column chromatography).

R_f = 0.30 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

mp: 76.5-85.7 °C

dr: 1:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product);

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (C**H$_{Ar}$**, dt, *J* = 7.9 and 1.2 Hz, 1H), 7.36 (C**H$_{Ar}$**, dt, *J* = 7.9 and 1.2 Hz, 1H), 7.32-7.27 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.17-7.11 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.01 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.99 (C**H$_{Ar}$**, d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.30 (C**H**CH_2, dd, *J* = 17.5 and 10.8 Hz, 1H), 6.05 (C**H**CH_2, dd, *J* = 17.2 and 10.7 Hz, 1H), 5.74 (NC**H**C_{IV}, s, 1H), 5.69 (NC**H**C_{IV}, s, 1H), 5.34-5.18 ((CHC**H$_2$**)$_2$, m, 4H), 4.41-4.28 ((C**H$_2$**CH_3)$_2$, m, 4H), 4.00-3.86 ((C**H$_2$**CH_3)$_2$, m, 4H), 2.83 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.74 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.68 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.43 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.76 (C**H$_3$**C_{IV}, s, 3H), 1.68 (C**H$_3$**C_{IV}, s, 3H), 1.34 ((CH_2C**H$_3$**)$_2$, td, *J* = 7.2 and 4.8 Hz, 6H), 0.97 (CH_2C**H$_3$**, t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (CH_2C**H$_3$**, t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm

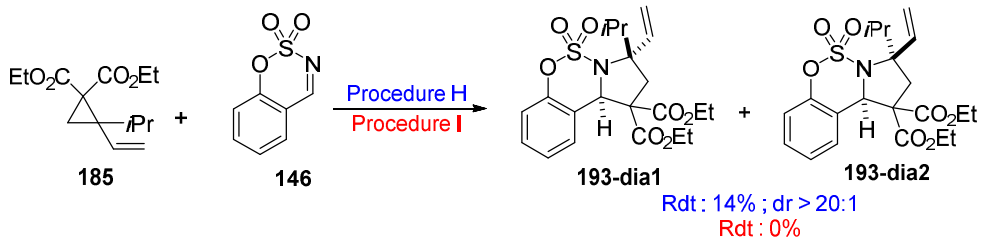
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.8 (**C**OOEt), 169.6 (**C**OOEt), 168.2 (**C**OOEt), 167.9 (**C**OOEt), 150.7 (SO_3**C$_{Ar}$**), 150.4 (SO_3**C$_{Ar}$**), 141.7 (**C**HCH_2), 140.0 (**C**HCH_2), 129.5 (**C$_{Ar}$**), 129.5 (**C$_{Ar}$**), 127.6 (**C$_{Ar}$**), 127.4 (**C$_{Ar}$**), 124.8 (**C$_{Ar}$**), 124.8 (**C$_{Ar}$**), 120.1 (**C$_{Ar}$**), 120.0 (**C$_{Ar}$**), 118.6 (CH**C$_{Ar}$**), 118.5 (CH**C$_{Ar}$**), 115.2 (CH**C**H_2), 114.0 (CH**C**H_2), 67.4 (O**C**H_2CH_3), 66.3 (2(O**C**H_2CH_3)), 65.8 (O**C**H_2CH_3), 62.7 (CH_3**C$_{IV}$**CH), 62.6 (CH_3**C$_{IV}$**CH), 62.3 (N**C**HC_{IV}), 62.3 (N**C**HC_{IV}), 62.2 (C_{IV}**C$_{IV}$**C_{IV}), 62.0 (C_{IV}**C$_{IV}$**C_{IV}), 47.7 (C_{IV}**C**H_2C_{IV}), 45.7 (C_{IV}**C**H_2C_{IV}), 24.9 (**C**H_3C_{IV}), 24.1 (**C**H_3C_{IV}), 14.0 (CH_2**C**H_3), 14.0 (CH_2**C**H_3), 13.5 (CH_2**C**H_3), 13.4 (CH_2**C**H_3) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2989, 1723, 1455, 1390, 1374, 1267, 1186, 1164, 1039, 929, 892, 850, 818, 797, 766, 756, 721, 705

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{19}H_{24}NO_7S$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 410.1273, found: 410.1275

MS (ESI+): m/z 410.13 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of diethyl 3-isopropyl-3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxa thiazine-1,1(10bH)-dicarboxylate 5,5-dioxide 193



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **H** and **I** from the corresponding vinylcyclopropane **185** (33 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) to give white solid (**H**: 8 mg, 14% yield; **I**: 0 mg, 0% yield).

$\mathbf{R_f}$ = 0.30 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

mp: 77.2-81.7 °C

dr > 20:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.28 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.20-7.18 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.13-7.09 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.00 (C**H$_{Ar}$**, dd, J = 8.2 and 1.2 Hz, 1H), 6.33 (C**H**CH_2, dd, J = 17.5 and 11.1 Hz, 1H), 5.59 (NC**H**C_{IV}, s, 1H), 5.20 (CHC**H$_2$**, d, J = 11.2, 1H), 5.18 (CHC**H$_2$**, d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.39 (C**H$_2$**CH_3, dq, J = 7.1 and 1.8 Hz, 2H), 3.85 (C**H$_2$**CH_3, q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.82 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.69 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.52-2.45 (C**H**$(CH_3)_2$, m, 1H), 1.37 (CH_2C**H$_3$**, t, J = 7.2, 3H), 1.14 (CHC**H$_3$**, d, J = 6.7, 3H), 0.97-0.92 (CHC**H$_3$** and CH_2C**H$_3$**, m, 6H) ppm

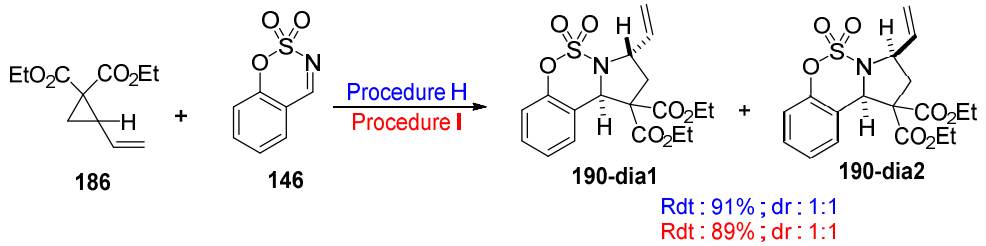
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.7 (**C**OOEt), 167.1 (**C**OOEt), 150.8 (SO_3**C$_{Ar}$**), 137.5 (**C**HCH_2), 129.1 (**C$_{Ar}$**), 126.5 (**C$_{Ar}$**), 124.8 (**C$_{Ar}$**), 121.1 (**C$_{Ar}$**), 118.7 (CH**C$_{Ar}$**), 115.2 (CH**C**H_2), 76.2 (O**C**H_2CH_3), 67.5 (O**C**H_2CH_3), 62.9 (CH**C$_{IV}$**CH), 62.5 (N**C**HC_{IV}), 61.8 (C_{IV}**C$_{IV}$**C_{IV}), 37.4 (C_{IV}**C**H_2C_{IV}), 35.1 (**C**H$(CH_3)_2$), 18.2 (CH(**C**$H_3)_2$), 17.1 (CH(**C**$H_3)_2$), 14.0 (CH_2**C**H_3), 13.4 (CH_2**C**H_3) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2981, 1731, 1455, 1386, 1253, 1196, 1176, 1102, 1002, 850, 824, 783, 756

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{21}H_{28}NO_7S$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 438.1586, found: 438.1587

MS (ESI+): m/z 438.16 (100, $[M+H]^+$)

Synthesis of diethyl 3-vinyl-2,3-dihydrobenzo[*e*]pyrrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxathiazine-1,1(10bH)-dicarboxylate 5,5-dioxide 190



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **H** or **I** from the corresponding vinylcyclopropane **186** (28 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) to give white solid (**H**: 46.8 mg, 91%; **I**: 45.7 mg, 89%). The product was isolated as a mix of diastereomers (not separable by column chromatography).

mp: 67.2-70.6 °C

dr: 1:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

R$_f$ = 0.28 (eluent: Pentane/Et$_2$O 8:2, UV and KMNO$_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ 7.54-7.51 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.46-7.44 (C**H$_{Ar}$**, m, 1H), 7.33-7.27 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.18-7.13 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 7.03-7.00 (C**H$_{Ar}$**, m, 2H), 6.14 (CHC**H**CH$_2$, ddd, *J* = 17.1, 10.1 and 8.7 Hz, 1H), 5.92 (NC**H**C$_{IV}$, s, 1H), 5.87 (CHC**H**CH$_2$, ddd, *J* = 17.2, 10.0 and 6.8 Hz, 1H), 5.45 (NC**H**C$_{IV}$, s, 1H), 5.40 (CHCHC**H$_2$**, d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.32 (CHCHC**H$_2$**, d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.27-5.23 (CHCHC**H$_2$**, m, 2H), 4.92 (C**H**CHCH$_2$, ddd, *J* = 9.7, 7.2 and 6.7 Hz, 1H), 4.41-4.25 (C**H**CHCH$_2$ and (C**H$_2$**CH$_3$)$_2$, m, 5H), 3.99-3.66 ((C**H$_2$**CH$_3$)$_2$, m, 4H), 2.80-2.65 (CHC**H$_2$**C$_{IV}$, m, 3H), 2.18 (CHC**H$_2$**C$_{IV}$, dd, *J* = 13.5 and 9.7 Hz, 1H), 1.33 (C**H$_3$**CH, dt, *J* = 16.9 and 7.1 Hz, 6H), 0.94 ((CH$_2$C**H$_3$**)$_2$, td, *J* = 7.4 and 3.7 Hz, 6H) ppm

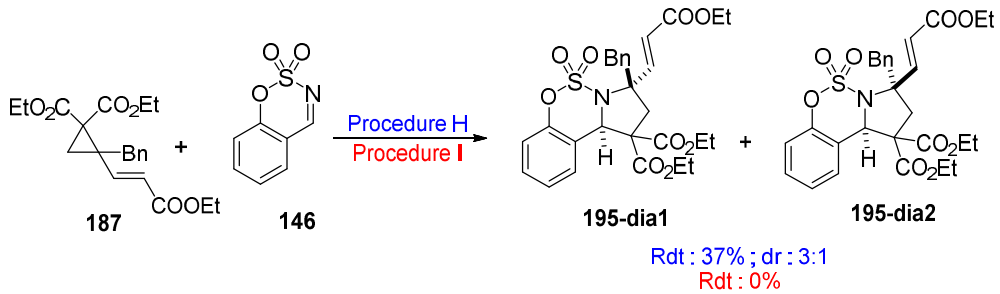
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ 169.7 (**C**OOEt), 169.1 (**C**OOEt), 168.3 (**C**OOEt), 168.1 (**C**OOEt), 151.0 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 150.4 (SO$_3$**C$_{Ar}$**), 137.0 (CH**C**HCH$_2$), 136.2 (CH**C**HCH$_2$), 129.7 (**C$_{Ar}$**), 129.6 (**C$_{Ar}$**), 128.3 (**C$_{Ar}$**), 127.8 (**C$_{Ar}$**), 125.4 (**C$_{Ar}$**), 124.8 (**C$_{Ar}$**), 120.4 (CH**C$_{Ar}$**), 119.7 (CH**C$_{Ar}$**), 119.0 (CHCH**C**H$_2$), 117.8 (CHCH**C**H$_2$), 67.1 (O**C**H$_2$CH$_3$), 66.7 (O**C**H$_2$CH$_3$), 65.2 (O**C**H$_2$CH$_3$), 64.8 (O**C**H$_2$CH$_3$), 62.7 (N**C**HC$_{IV}$), 62.5 (N**C**HC$_{IV}$), 62.4 (C$_{IV}$**C$_{IV}$**C$_{IV}$), 62.2 (C$_{IV}$**C$_{IV}$**C$_{IV}$), 62.1 (**C**HCHCH$_2$), 61.8 (**C**HCHCH$_2$), 40.0 (CH**C**H$_2$C$_{IV}$), 39.6 (CH**C**H$_2$C$_{IV}$), 14.0 (CH$_2$**C**H$_3$), 14.0 (CH$_2$**C**H$_3$), 13.5 (CH$_2$**C**H$_3$), 13.4 (CH$_2$**C**H$_3$) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2986, 1714, 1491, 1458, 1392, 1277, 1196, 1180, 1108, 1056, 928, 857, 793, 776, 757, 715

HRMS-TOF (+) calculated for C$_{18}$H$_{22}$NO$_7$S (m/z): [M+H]$^+$: calculated : 396.1117, found: 396.1119

MS (ESI+): m/z 396.11 (100, [M+H]$^+$)

Synthesis of diethyl (*E*)-3-benzyl-3-(3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2,3-dihydrobenzo[e] pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazine-1,1(10bH)-dicarboxylate 5,5-dioxide 195



The title compound was prepared according to the Representative Procedure **H** or **I** from the corresponding vinylcyclopropane **187** (49 mg, 0.13 mmol) and cyclic N-sulfonylimine **146** (29 mg, 0.16 mmol) to give white solid (**H**: 26.8 mg, 37%; **I**: 0 mg, 0%).

mp: 93.6-98.7 °C

dr: 3:1 (determined by ^{1}H NMR of the crude product)

R_f = 0.30 (eluent: Pentane/Et_2O 8:2, UV and $KMNO_4$ staining)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (C**H**CHCOOEt, d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.36-7.27 (C**H$_{Ar}$**, m, 7H), 7.12 (C**H$_{Ar}$**, t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (C**H$_{Ar}$**, dd, *J* = 8.1 and 0.8 Hz, 1H), 5.96 (CHC**H**COOEt, d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.39 (NC**H**C_{IV}, s, 1H), 4.27-4.18 ((C**H$_2$**CH_3)$_2$, m, 4H), 3.83-3.67 (C**H$_2$**CH_3, m, 2H), 3.48 (C_{Ar}C**H$_2$**C_{IV}, d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.22 (C_{Ar}C**H$_2$**C_{IV}, d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.93 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.69 (C_{IV}C**H$_2$**C_{IV}, d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.31-1.25 ((CH_2C**H$_3$**)$_2$, m, 6H), 0.92 (CH_2C**H$_3$**, t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.0 (**C**OOEt), 167.8 (**C**OOEt), 166.0 (**C**OOEt), 150.6 (SO_3**C$_{Ar}$**), 149.4 (**C**HCHCOOEt), 134.4 (CH_2**C$_{Ar}$**), 131.3 (2**C$_{Ar}$**), 129.4 (**C$_{Ar}$**), 128.6 (2**C$_{Ar}$**), 127.5 (**C$_{Ar}$**), 127.2 (**C$_{Ar}$**), 125.2 (**C$_{Ar}$**), 121.0 (**C$_{Ar}$**), 120.5 (CH**C$_{Ar}$**), 118.7 (CH**C**HCOOEt), 70.8 (O**C**H_2CH_3), 67.1 (O**C**H_2CH_3), 62.7 (O**C**H_2CH_3), 62.1 (N**C**HC_{IV}), 60.6 (CH_2**C$_{IV}$**CH), 44.4 (C_{IV}**C$_{IV}$**C_{IV}), 43.1 (C_{IV}**C**H_2C_{IV}), 14.2 (**C**H_2C_{Ar}), 13.9 (CH_2**C**H_3), 14.0 (CH_2**C**H_3), 13.4 (CH_2**C**H_3) ppm

FTIR neat (cm^{-1}): 2982, 1721, 1454, 1390, 1264, 1178, 1103, 1034, 892, 851, 826, 792, 756, 704

HRMS-TOF (+) calculated for $C_{28}H_{32}NO_9S$ (m/z): $[M+H]^+$: calculated : 558.1798, found: 558.1801

MS (ESI+): m/z 558.18 (100, $[M+H]^+$)

Résumé

Ce manuscrit de thèse est consacré à l'élaboration asymétrique de petits cycles et à leur fonctionnalisation. En premier lieu, la synthèse énantiosélective de δ-lactones α,β-insaturées par une réaction de Mukaiyama vinylogue catalytique asymétrique a été examinée. Une étude pluridisciplinaire a permis de déterminer le cycle catalytique de cette transformation dans son ensemble. Par ailleurs, grâce à une hydrogénolyse stéréospécifique de ces lactones, la synthèse totale de deux produits naturels a pu être réalisée.

Dans un second temps, une réaction de cycloaddition (3+2) palladocatalysée sur des vinyl-aziridines et cyclopropanes a été développée. Ainsi, des imidazolidines et des pyrrolidines hautement fonctionnalisées ont pu être isolées avec des bons rendements. En fonction du substrat utilisé, des comportements réactionnels différents ont pu être mis en évidence. Ces petits cycles peuvent être considérés comme des « briques moléculaires » polyvalentes pour accéder à des molécules plus complexes.

Mots clés : synthèse asymétrique, produits naturels, palladium, cycloaddition (3+2), Mukaiyama vinylogue, organocatalyse.

Abstract

This manuscript deals with the asymmetrical synthesis of small cyclic compounds and their functionalization. In a first part, the enantioselective synthesis of α,β-unsaturated δ-lactone by a catalytic asymmetric vinylogous Mukaiyama reaction was examined. A multidisciplinary study made possible the elucidation of the whole catalytic cycle of this transformation. Moreover, thanks to a stereospecific hydrogenolysis of these lactones, the total synthesis of two natural products could be achieved.

In a second part, a palladocatalyzed (3+2) cycloaddition reaction of vinyl aziridines and cyclopropanes was developed. Thus, highly functionalized imidazolidines and pyrrolidines could be isolated with good yields. Depending on the substrate used, different reaction behaviors could be highlighted. These small cycles can be considered as versatile "molecular bricks" to access more complex molecules.

Keywords: asymmetric synthesis, natural product, palladium, (3+2) cycloaddition, vinylogous Mukaiyama, organocatalysis.