HAL
open science

Synthèse et étude de la réactivité de nouveaux allylboronates alpha-hétérosubstitués

Aurélie Le Cornec-Macé

▶ **To cite this version:**

Aurélie Le Cornec-Macé. Synthèse et étude de la réactivité de nouveaux allylboronates alpha-hétérosubstitués. Chimie organique. Université de Rennes, 2014. Français. NNT : 2014REN1S176 . tel-01428523

HAL Id: tel-01428523

https://theses.hal.science/tel-01428523v1

Submitted on 6 Jan 2017

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

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

ANNÉE 2014

THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Chimie

Ecole doctorale Sciences de la Matière

présentée par

Aurélie Le Cornec-Macé

préparée à l'unité de recherche UMR CNRS 6226
Institut des Sciences Chimiques de Rennes
UFR Structure et Propriétés de la Matière

Synthèse et étude de la réactivité de nouveaux allylboronates α-hétérosubstitués

Thèse soutenue à Rennes le 19 décembre 2014

devant le jury composé de :

Géraldine MASSON
Directrice de Recherche CNRS, ICSN, Gif sur Yvette / *rapporteur*

Jacques LEBRETON
Professeur, Université de Nantes / *rapporteur*

Fernando COSSIO,
Professeur, Université del Pais Vasco / *examinateur*

Mathieu ACHARD
Maître de conférences, Université de Rennes 1 / *examinateur*

François CARREAUX
Maître de conférences, Université de Rennes 1 / *co-Directeur de thèse*

Bertrand CARBONI
Directeur de Recherche CNRS, Université de Rennes 1 / *co-Directeur de thèse*

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Université de Rennes 1 au sein du groupe « Ingénierie Chimique et Molécules pour le Vivant » de l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes (UMR 6226), sous la co-direction du Dr Bertrand Carboni et du Dr François Carreaux.

J'adresse tout d'abord mes remerciements au Docteur Bertrand Carboni pour m'avoir accueillie au sein du laboratoire, d'avoir accepté de me confier ce sujet de thèse et de m'avoir laissé quelques mois sans manipuler ! Son aide précieuse et ses nombreuses corrections lors de la rédaction ont été des plus utiles et m'ont permis d'améliorer ma qualité de rédaction sans quoi, ce manuscrit n'aurait pas été tel qu'il est aujourd'hui. Je remercie également le Dr François Carreaux pour avoir co-dirigée cette thèse. Leur encadrement, leur disponibilité et leurs nombreux conseils durant la thèse m'ont permis de la mener à bien.

Je remercie les membres de mon jury, le Dr Géraldine Masson, directeur de recherche CNRS à l'ICSN de Gif sur Yvette, le Professeur Jacques Lebreton à l'Université de Nantes, le Professeur Fernando Cossio à l'Université del Pais Vasco et Mathieu Achard, maître de conférences à l'Université de Rennes 1, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail.

Je remercie particulièrement Jacques Lebreton, ainsi que André Guingant, Bertrand Cottineau et Jean-Yves Goujon, auprès de qui j'ai beaucoup appris lors de mon premier travail au sein d'Atlanchim. Un grand merci à Jacques Lebreton de m'avoir prévenu il y a quelques années, que Bertrand Carboni cherchait un ingénieur.

Je souhaite remercier les personnes ayant contribué à mes travaux de thèse, Fabien Tripoteau, ancien doctorant avec qui j'ai fait mes premiers pas en tant qu'ingénieur d'études du labo, Zhao Qian, stagiaire M2, Delphine Savenay, stagiaire L3 et Patricia Andrès, doctorante.

Je remercie également tous les membres présents et passés du labo, et surtout Fabienne Berrée, maître de conférences, avec qui je partage le quotidien du labo.

Je termine en remerciant ma mère, ma sœur Véronique. Je ne pourrai jamais assez remercier ma sœur Gwénaëlle pour m'avoir guidée tout au long de ma vie. Et surtout merci à Jérôme et Erwann, mes grand et petit cœurs, de m'avoir soutenue pendant ces quelques mois intenses.

Sommaire

ABREVIATIONS **9**

INTRODUCTION GENERALE **11**

CHAPITRE 1 RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES: SYNTHESE ET REACTIVITE D'ALLYLBORONATES ALPHA-HETEROSUBSTITUES **17**

I. Synthèse des allylboronates α-hétérosubstitués *19*

A. Voie 1: formation de la liaison Csp^3-Csp^2 19

B. Voie 2: formation de la liaison Csp^3-B 20

C. Voie 3: formation de la liaison Csp^3-X 22

1) Par substitution nucléophile 23

2) Par réarrangement sigmatropique [3,3] 24

D. Voie 4: par réaction d'homologation 26

E. Autres méthodes 27

1) Par diboration d'allènes 27

2) Par réaction de Diels-Alder 28

3) Par métathèse 29

4) Par insertion dans la liaison B-B 29

II. Réactivité des allylboronates α-hétérosubstitués vis-à-vis des dérivés carbonylés et dérivés *30*

A. Réactions non catalysées 30

B. Réactions catalysées 32

C. Applications en synthèse de produits naturels 34

CHAPITRE 2 ADDITIONS ELECTROPHILES AUX 1-SILYL-3-BORYL-2-ALCENES. ETUDE DE LA REACTIVITE DES ALLYLBORONATES PRODUITS **37**

INTRODUCTION 39

*I. Synthèse des γ-borylallylsilanes **8*** *42*

A. Par hydroboration 42

B. Par hydrogénation 42

C. Par bromoboration / couplage au palladium 43

D. Par diboration en présence de platine 44

E. Par métathèse 44

II. Accès aux fluorures vinyliques et allyliques *45*

A. Séquence fluorodésilylation / allylboration monotope 46

B. Cas particulier du diboronate **8d** 50

1) Séquence fluorodésilylation / allylboration 50

2) Accès aux fluorures vinyliques 50

3) Accès aux fluorures allyliques 52

III. Généralisation à d'autres N-halogénosuccinimides *53*

IV. Autres électrophiles *55*

A. Benzhydrol en présence de $FeCl_3$ 55
B. Aldéhyde en présence d'acides de Lewis 57
C. *N*-Acyliminium 57
D. Triacétylglucal 58
*V. Fonctionnalisation de la liaison bore-carbone de **8a*** *59*
CONCLUSION 61
EXPERIMENTAL PART **63**
I. General Information *65*
*II. Synthesis of 1-silyl-3-boryl-2-alkenes **8*** *66*
A. Hydroboration 66
B. Hydrogenation 67
C. Bromoboration / Pd-catalyzed cross-coupling 69
D. Pt-catalyzed diboration 70
E. Metathesis 71
III. Electrophilic one-pot fluorodesilylation/allylboration *72*
*IV. Access to vinylic and allylic fluorides from diboronate **8d*** *77*
A. Electrophilic one-pot fluorodesilylation/allylboration 77
B. Access to vinylic fluoride **23** from **21** 78
C. Access to aminoesters **24a** and b from **21** 79
D. Access to allylic fluoride **27** from **8d** 81
E. Access to allylic fluoride **29** from **8d** 83
F. Access to allylic fluorides **31** + **32** from **8a** 84
*V. Electrophilic halogenations of **8a** with N-halosuccinimides* *85*
A. Access to 1-iodoalkene **35a** 85
B. Access to 1-bromoalkene **35b** 86
C. Access to 1-chloroalkene **35c** 87
VI. Others electrophiles *87*
A. $FeCl_3$-Catalyzed allylation of benzhydrol and further transformations 87
B. Allylation with $BF_3.Et_2O$ 90
C. Allylation of iminium species 91
D. Triacetylglucal 94
*VII. Functionalisation of the boron-carbon bond of **8a*** *95*
CHAPITRE 3 REARRANGEMENT SIGMATROPIQUE [3,3] D'ALLYLCYANATES BORYLES. ACCES A DES ALPHA-ISOCYANATOALLYLBORONATES ET ETUDE DE LEUR TRANSFORMATION EN CARBAMATES CYCLIQUES **99**
INTRODUCTION 101
I. Rappel de la littérature et des travaux précédemment réalisés au laboratoire *103*
II. Synthèse des carbamates de départ en série énantiomériquement enrichie *105*
A. Synthèse des alcools propargyliques protégés 106
1) (*S*)-3-Butyn-2-ol 106

2) (*R*) et (*S*)-1-octyn-3-ol 109
3) (*S*)-1-Phényl-3-butyn-2-ol 111
B. Synthèse des carbamates allyliques 113
III. Séquence déshydratation / réarrangement / allylboration / cyclisation 115
A. Cas du carbamate (*S*)-**63a** 115
B. Généralisation 120
IV. Etude de la réactivité des ènecarbamates cycliques 122
V. Accès à des pyrrolidines tétrasubstituées en série optiquement active 127
CONCLUSION 130
***EXPERIMENTAL PART* 133**
I. General Information 135
II. Synthesis of the starting materials 136
A. Synthesis of propargyl alcohols 136
1) (*S*)-3-Butyn-2-ol 136
2) (*R*) and (*S*)-Oct-1-yn-3-ol 138
3) (*S*)-1-Phenylbut-3-yn-2-ol 141
B. Synthesis of carbamates **61a-c** 145
III. General procedure for the dehydratation / rearrangement / allylboration / cyclisation sequence. 152
IV. Chemical modifications 158
A. Hydrogenation 158
B. Alkylation 159
C. Hydrolysis 160
D. Halogenation 161
E. Dioxygenation 163
V. Access to pyrrolidines 164
VI. X-ray crystallographic data 167
A. Crystal data of **64** 167
B. Crystal data of **83a** 171
C. Crystal data of **85** 176
***BIBLIOGRAPHIE* 181**

Abréviations

Ac	Acétyle
Ar	Aromatique
Bn	Benzyle
Bp	Boiling point
Bu	Butyle
Boc	*tert*-butoxycarbonyle
Cat.	Catalyseur
Cbz	Benzyloxycarbonyle
Cy	Cyclohexyle
dba	Dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DMAP	4-(Diméthylamino)pyridine
DMF	Diméthylformamide
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle
dppf	1,1′-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
DTBAD	Di-*tert*-butyl azodicarboxylate
E^+	Electrophile
ee	Excès énantiomérique
EI	Impact électronique
Eq.	Equivalent
ESI	Ionisation électrospray
Hex	Hexyle
HOESY	Heteronuclear Overhauser Effect SpectroscopY
HRMS	Spectre de masse haute résolution
LDA	Diisopropylamidure de lithium
M	Masse molaire
Me	Méthyle
MIDA	*N*-méthyliminodiacétique
Mp	melting point

NBS	*N*-bromosuccinimide
NCS	*N*-chlorosuccinimide
NIS	*N*-iodosuccinimide
NMO	*N*-oxide de 4-méthylmorpholine
NOESY	Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY
Nu	Nucléophile
Pent	Pentyle
Ph	Phényle
Pin	Pinacol
PMB	*para*-méthoxybenzyle
PPTS	Pyridinium *para*-toluènesulfonate
Pr	Propyle
r.d. / d.r.	Ratio diastéréoisomérique / diastereoisomeric ratio
rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
RMN / NMR	Résonance magnétique nucléaire / Nuclear Magnetic Resonance
RX	Rayons X
S_E	Substitution électrophile
S_N	Substitution nucléophile
t.a. / r.t.	Température ambiante / room temperature
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	*tert*-butyldiméthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
Tol	Tolyle
TsOH	Acide toluènesulfonique

Introduction

Générale

Au cours de ces trente dernières années, les allylboranes, une classe particulière de composés organoborés, ont pris une place particulièrement importante en synthèse organique. Ils sont principalement utilisés dans la synthèse stéréosélective d'alcools homoallyliques par addition sur un aldéhyde (Schéma 1). Cette réaction particulièrement efficace pour préparer ce type d'alcool avec de très bonnes chimio- et stéréosélectivités a été découverte par B. Mikhailov et Y. Bubnov en 1964 dans le cas de triallylboranes (R=allyl).[1] Le premier exemple d'allylboration utilisant un boronate allylique (R=OR') a été décrit peu après par M. Gaudemar et E. Favre en 1966.[2] Les vrais débuts de cette chimie en termes d'applications synthétiques remontent à la fin des années 1970 avec les travaux de R.W. Hoffmann consacrés à l'étude de la diastéréosélectivité d'additions sur les aldéhydes des deux crotylboronates isomères géométriques: (*E*), (R^1=Me, R^2=R^3=R^4=H) et (*Z*), (R^2=Me, R^1= R^3= R^4=H).[3] Par la suite, les travaux de H.C. Brown, W. Roush, E. Corey et, plus récemment, D. Hall ont été déterminants dans le développement de cette chimie en synthèse asymétrique.[4]

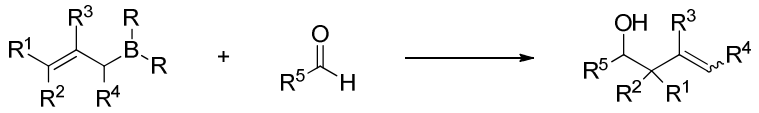


Schéma 1

D'autres applications synthétiques de ces intermédiaires (couplages métallocatalysés,[5] métathèse,[6] dihydroxylation,[7] cycloadditions,[8] additions radicalaires[9], …) ont également été décrites parallèlement (Schéma 2).

---

[1] Mikhailov, B. M.; Bubnov, Y. N. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1964**, *13*, 1774–1776.
[2] Favre, E.; Gaudemar, M. *C. R. Acad. Sci. Série C* **1966**, *263*, 1543.
[3] a) Hoffmann, R. W.; Zeiss, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 306–307. b) Hoffmann, R. W.; Zeiss, H. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1309–1314.
[4] a) Kennedy, J. W.; Hall, D. G. In *Boronic Acids*, Wiley-VCH, D.G. Hall Ed, **2005,** 241–277. b) Lachance, H.; Hall, D. G. Allylboration of Carbonyl Compounds. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2008**, 1–573. c) Elford, T. G.; Hall, D. G. In *Boronic Acids*, Wiley-VCH, D.G. Hall Ed, **2011,** 393–426.
[5] a) Schuster, C. H.; Coombs, J. R.; Kasun, Z. A.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4420–4423. b) Le, H.; Batten, A.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2096–2099. c) Yang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10642–10645. d) Farmer, J. L.; Hunter, H. N.; Organ, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17470–17473. e) Zhang, P.; Le, H.; Kyne, R. E.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9716–9719 et références citées.
[6] Winbush, S. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4344–4347 et références citées.
[7] Micalizio, G. C.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 152–154.
[8] Jazouli, M.; Baba, S.; Carboni, B.; Carrié, R.; Soufiaoui, M. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *498*, 229–235.
[9] a) Vaultier, M.; Louzi, A. E.; Titouani, S. L.; Soufiaoui, M. *Synlett* **1991**, 267–268. b) Matteson, D. S.; Michnick, T. J.; Willett, R. D.; Patterson, C. D. *Organometallics* **1989**, *8*, 726–729.

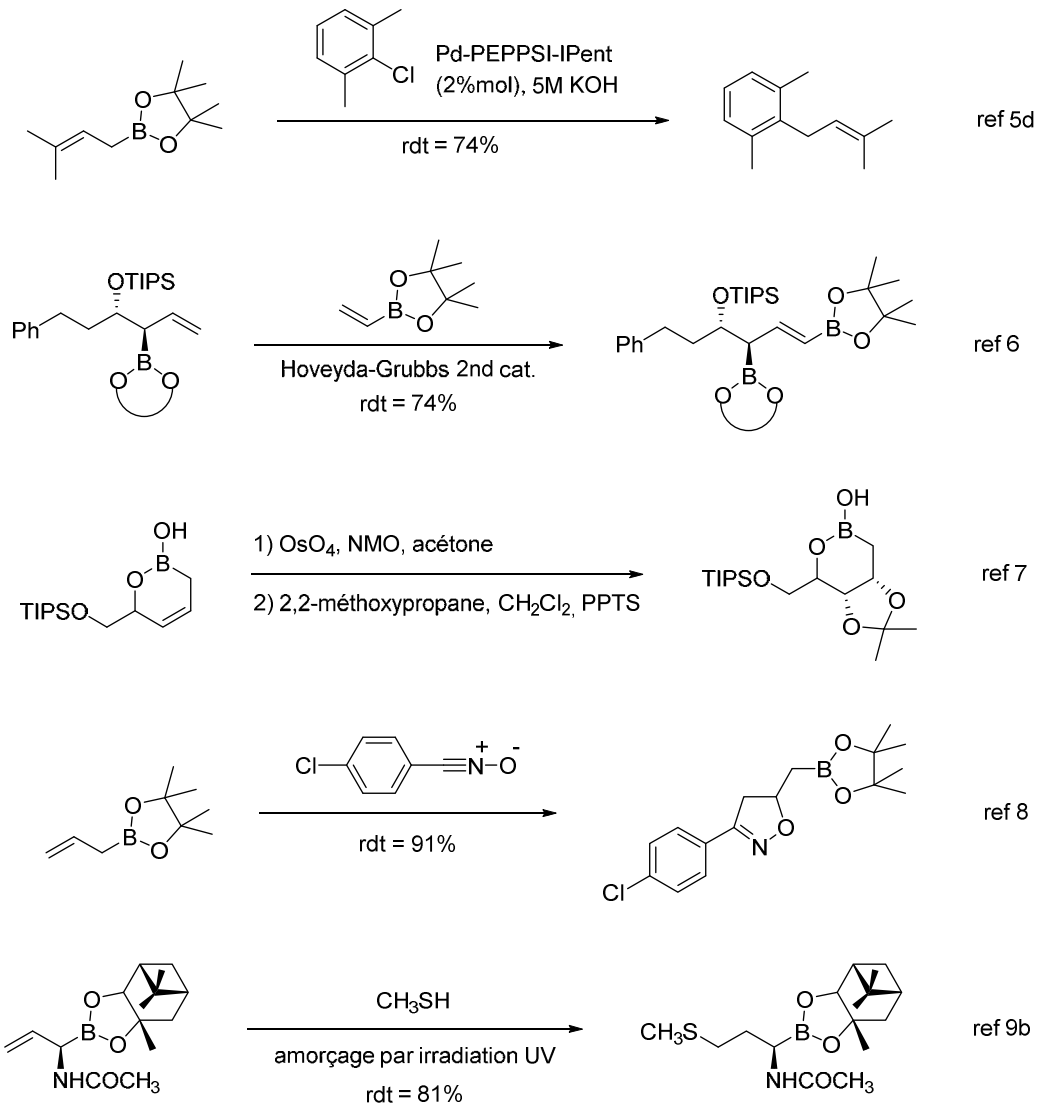


Schéma 2

Les allylboranes peuvent être classés en plusieurs familles:

- ✓ selon la nature des substituants portés par l'atome de bore. Les esters boroniques (R=OR') sont parmi les plus utilisés en synthèse, d'une part étant donné leur moindre sensibilité vis-à-vis de l'hydrolyse et de l'oxydation et, d'autre part, vu leur plus grande résistance à la métalotropie, ce qui permet de maîtriser la géométrie de leur double liaison et éviter une isomérisation *E*/*Z* (Schéma 3).

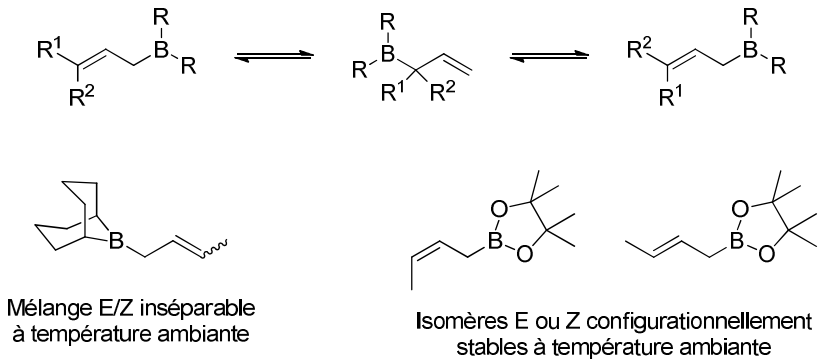


Schéma 3

- ✓ selon la nature des substituants présents sur le motif allylique. En particulier, la présence d'un substituant en alpha du bore va se traduire lors de la réaction d'allylboration par la création d'une double liaison, di-, voire trisubstituée, dont il faudra contrôler la stéréochimie (Schéma 4)

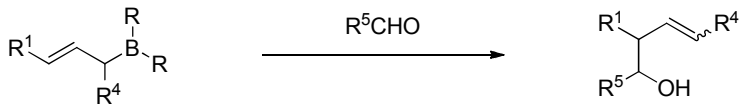
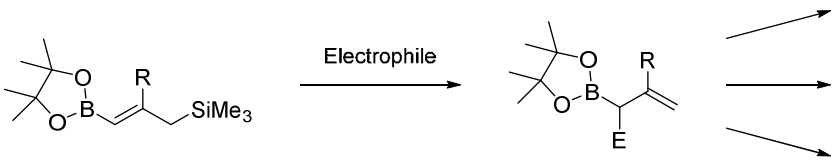


Schéma 4

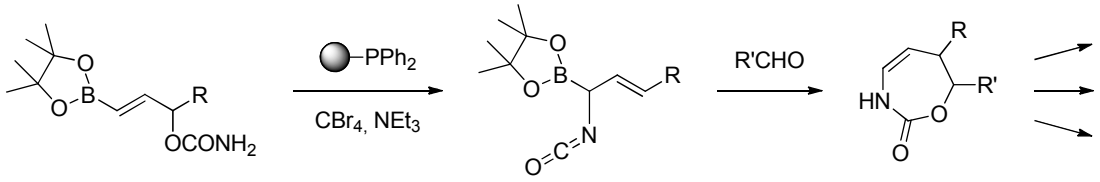
Les travaux réalisés au cours de cette thèse s'inscrivent dans la continuité des recherches menées au laboratoire dans ce domaine et ont trait plus particulièrement à la mise au point de voies d'accès originales à deux familles d'allylboronates α-hétérosubstitués et à l'étude de leur réactivité.

Ce mémoire est divisé en trois parties:

- ❑ Rappels bibliographiques: Synthèse et réactivité d'allylboronates α-hétérosubstitués.
- ❑ Additions électrophiles aux 1-silyl-3-boryl-2-alcènes. Etude de la réactivité des allylboronates produits.



- Réarrangement sigmatropique [3,3] d'allylcyanates borylés. Accès à des α-isocyanatoallylboronates et étude de leur transformation en carbamates cycliques.



Chapitre 1

Rappels bibliographiques:

Synthèse et réactivité d'allylboronates α-hétérosubstitués

Si on dénombre de nombreuses méthodes pour accéder aux allylboronates, peu d'entre elles peuvent s'appliquer aux cas des molécules α-hétérosubstituées. Au cours de ce chapitre, nous présenterons l'essentiel des stratégies permettant de synthétiser ces composés en les classant selon le type de liaison créée (Figure 1). Les réactions d'insertion dans la liaison bore-carbone seront traitées séparément. Dans un deuxième temps, sera exposée leur réactivité vis-à-vis de composés carbonylés et dérivés, ce qui constitue la majeure partie des travaux qui leur sont consacrés.

Figure 1

I. Synthèse des allylboronates α-hétérosubstitués

A. Voie 1: formation de la liaison Csp^3-Csp^2

La présence d'un groupement boronate en alpha d'un groupe partant confère à celui-ci une réactivité particulière. Il est alors très facile de le substituer par un nucléophile, très vraisemblablement par l'intermédiaire d'un complexe "ate" (Schéma 5). Toutefois, la faible réactivité de nombreuses espèces de type alcénylmétaux peut parfois être à l'origine de faibles rendements lors de l'étape de substitution, ce qui explique que les vinyllithiens et les vinylmagnésiens soient le plus souvent choisis. On trouve de nombreux exemples de cette stratégie, principalement à partir de composés dichlorés ou dibromés.[10]

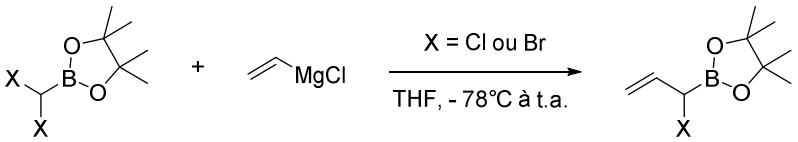


Schéma 5

[10] a) Hoffmann, R. W.; Landmann, B. *Tetrahe*dron *Lett.* **1983**, *24*, 3209–3212. b) Hoffmann, R. W.; Landmann, B. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1039–1053. c) Hoffmann, R. W. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 123–130. d) Hercouet, A.; Baudet, C.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8749–8751. e) Carosi, L.; Lachance, H.; Hall, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8981–8985.

Toutefois, dans le cas de dérivés crotyliques, une réaction d'isomérisation ne peut être évitée et un mélange de deux boronates est alors obtenu (Schéma 6).[11]

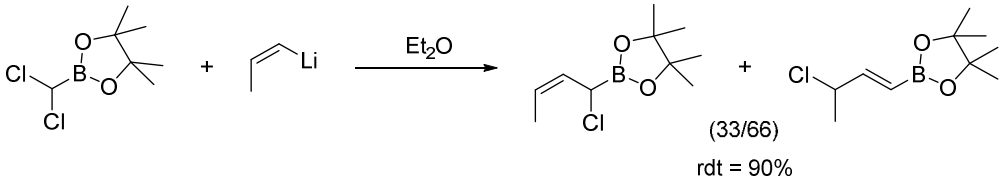


Schéma 6

En partant d'un dihalogénométhylboronate possédant une copule chirale sur le bore, il est possible d'obtenir les allylboronates α-substitués correspondants avec de très bons excès diastéréisomériques (Schéma 7).[12]

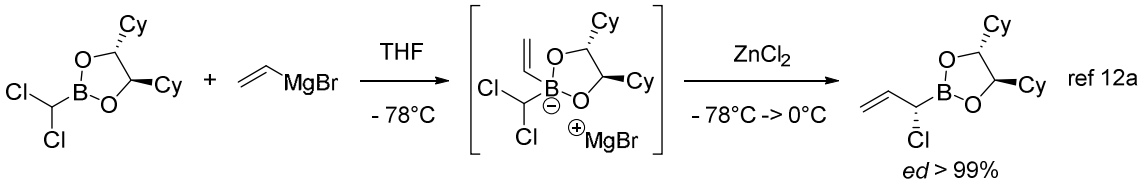


Schéma 7

B. Voie 2: formation de la liaison Csp^3-B

Les allylboronates α-hétérosubstitués peuvent être également synthétisés à partir d'un allylmétal (lithien, magnésien ou encore potassique) et de divers agents de borylation, trialkylborate, halogénodialkylborate, par exemple. (Schéma 8).

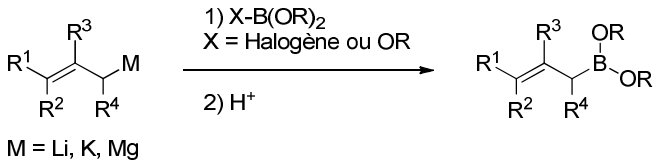


Schéma 8

[11] R. W. Hoffmann, S. Dresely, J. W. Lanz *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1501–1507.
[12] a) Stürmer, R.; Hoffmann, R. W. *Synlett* **1990**, 759–761. b) Matteson, D. S.; Kandil, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3831–3834. c) Hoffmann, R. W.; Landmann, B. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2013–2024. d) Hoffmann, R. W.; Landmann, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 437–438.

M. Schlosser a ainsi préparé un α-hydroxyallylboronate protégé, en série racémique, en partant de l'éther allylique correspondant (Schéma 9).[13]

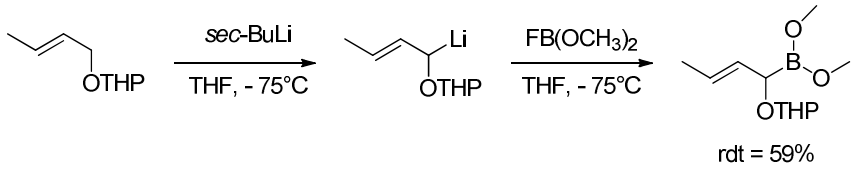


Schéma 9

Par la suite, H.C. Brown a utilisé cette méthode pour obtenir un α-halogénoallylboronate, en partant du chlorure d'allyle et de borate de triisopropyle (Schéma 10).[14]

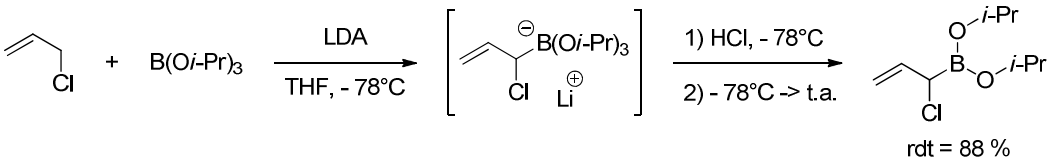


Schéma 10

Cette réaction peut être aussi appliquée à la synthèse d'allylboronates α-silylés si on utilise le diméthylphénylsilylboronate de pinacol comme agent de borylation (Schéma 11).[15] Le complexe "ate" intermédiaire évolue alors par migration du groupement silylé avec départ d'un atome de chlore. Ces composés peuvent ensuite être utilisés, selon les conditions, en tant qu'allylboronate ou allylsilane.

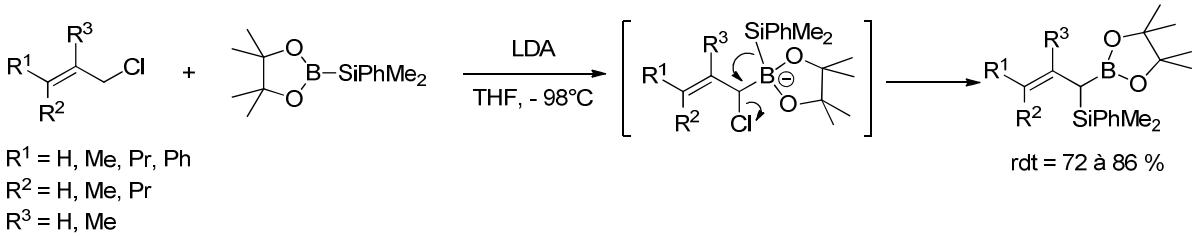


Schéma 11

[13] Moret, E.; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4491–4494.
[14] Brown, H. C.; Rangaishenvi, M. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7113–7114.
[15] Shimizu, M.; Kitagawa, H.; Kurahashi, T.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4283–4286.

Plus récemment, E. Beckmann et D. Hoppe ont synthétisé des α-carbamoyloxycrotylboronates en série non racémique par addition de borate d'isopropyle ou d'éthyle sur un allyllithien, préparé par métallation en présence de spartéine et énantiomériquement enrichi par cristallisation. Cependant, cette méthode conduit à de faibles excès énantiomériques (Schéma 12).[16]

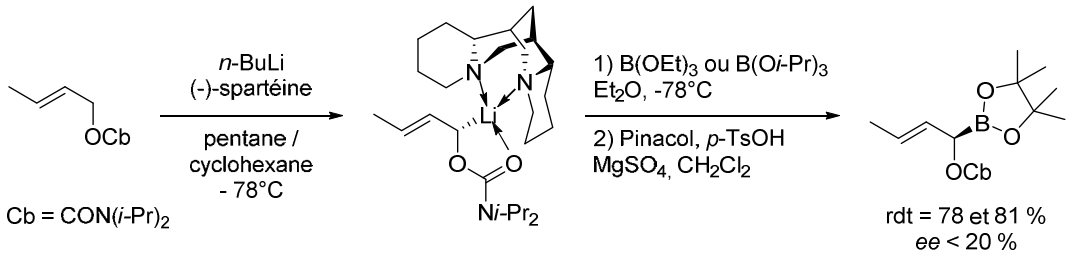


Schéma 12

Pour résoudre ce problème, la même équipe a proposé d'utiliser un allylstannane qui, par réaction *anti*-S_E' avec un chloroborane, conduit à la formation de l'α–carbamoyloxycrotylboronate, avec cette fois un excès énantiomérique voisin de 85% (Schéma 13).[16]

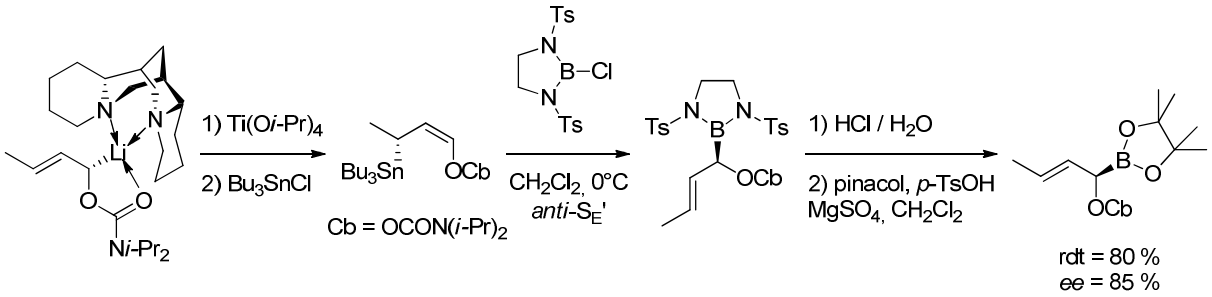


Schéma 13

C. Voie 3: formation de la liaison Csp^3-X

La synthèse d'allylboronates α-hétérosubstitués par création d'une nouvelle liaison carbone-hétéroatome présente une diversité nettement supérieure aux deux voies décrites auparavant et une grande variété de réactions a été utilisée pour accéder à des structures parfois inaccessibles avec les méthodes précédentes.

[16] Beckmann, E.; Hoppe, D. *Synthesis* **2005**, 217–222.

1) *Par substitution nucléophile*

A partir d'un même α-chloro ou bromoallylboronate, des allylboronates α-aminés,[9b,17] α-oxygénés[18,10a,b,c] ou encore α-soufrés[10a,b,c] peuvent être obtenus facilement (Schéma 14). Cette méthode peut être mise en œuvre en version non-racémique. Toutefois, dans ce cas, un phénomène de racémisation partielle dû au LiCl libéré ne peut être évité, ce qui limite les excès énantiomériques à 90% dans les cas des substituants OMe et $NRSO_2R'$.[17,18]

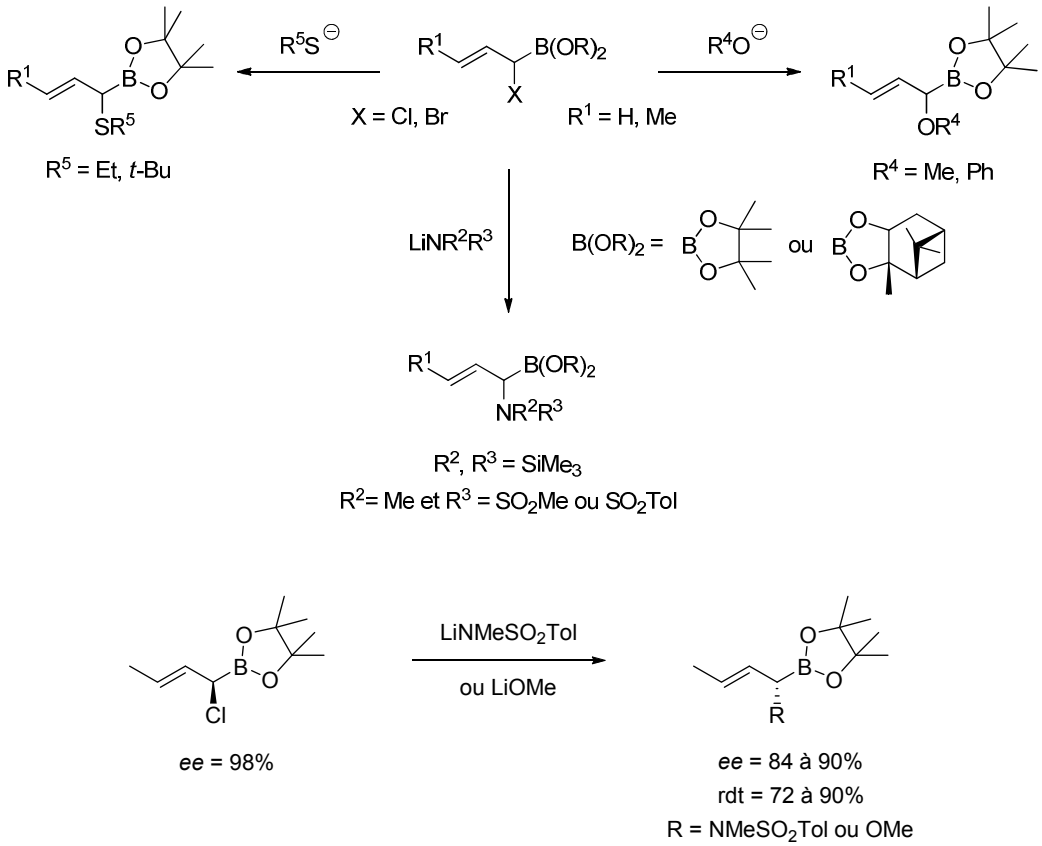


Schéma 14

Les allylboronates peuvent aussi être synthétisés à partir de vinylboronates possédant un groupe partant en γ par réaction de type S_N2'. Cette réaction largement utilisée dans le cas des nucléophiles carbonés a permis la synthèse d'α-silylallylboronates (Schéma 15).[10e] Pour

[17] Schlapbach, A.; Hoffmann, R. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 323–328.

[18] a) Hoffmann, R. W.; Dresely, S. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 903–909. b) Hoffmann, R. W.; Dresely, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5303–5306.

les nucléophiles azotés, tels que l'hexaméthyldisilamidure de lithium ou la pipéridine, on obtient le produit résultant d'une S_N2' ou d'une S_N2 selon la nature de ce nucléophile.[19]

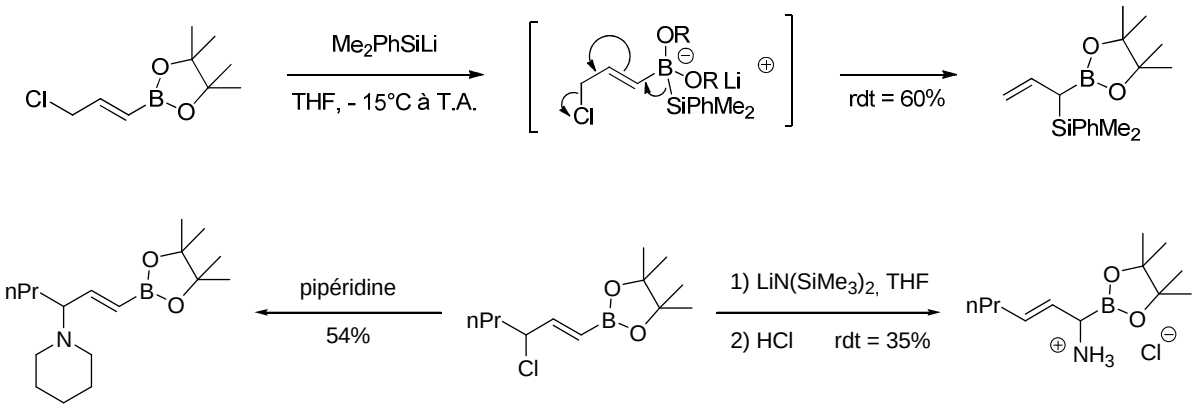


Schéma 15

Au sein de notre laboratoire, il a été montré que le bore permettait d'orienter, dans les conditions décrites par Mitsunobu, la réaction vers une S_N2' plutôt qu'une S_N2 classique et ainsi conduire à la formation exclusive de l'allylboronate α-substitué de configuration *E* (Schéma 16).[20] L'obtention d'un seul isomère géométrique pourrait s'expliquer par la présence d'une contrainte allylique 1,3 dans l'état de transition.

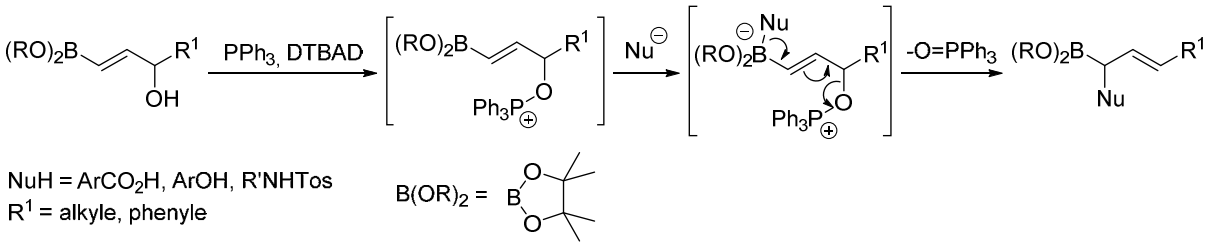


Schéma 16

2) Par réarrangement sigmatropique [3,3]

Une synthèse très élégante de l'α-chloro-(*E*)-crotylboronate énantiomériquement enrichi a été mise au point par réarrangement allylique par R.W. Hoffmann. La réaction se

[19] Nziengui, R. Thèse de l'Université de Rennes 1, 2001.
[20] Berrée, F.; Gernigon, N.; Hercouet, A.; Lin, C. H.; Carboni, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 329–333.

faisant avec transfert de chiralité, il est donc possible d'obtenir ce composé avec un bon excès énantiomérique en partant du γ-siloxyalcénylboronate optiquement pur (Schéma 17).[21]

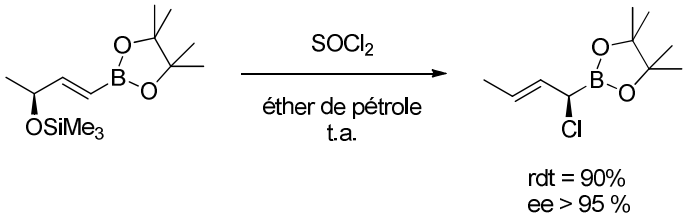


Schéma 17

En 2008, l'équipe de J. Pietruszka a étudié le réarrangement d'Eschenmoser d'alcools allyliques borylés en présence du diméthylacétal de la *N*,*N*-diméthylacétamide (Schéma 18).[22] Alors que l'isomère (*E*) donne le produit attendu sous forme de deux diastéréoisomères, le composé *(Z)* dans les mêmes conditions se réarrange uniquement en α-méthoxyallylboronate sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Une complexation intramoléculaire entre le groupe aminé et le bore, qui empêcherait le réarrangement et favoriserait la substitution S_N2' par le méthanol libéré, pourrait expliquer ce résultat. Mais la haute diastéréosélectivité observée reste encore inexpliquée.

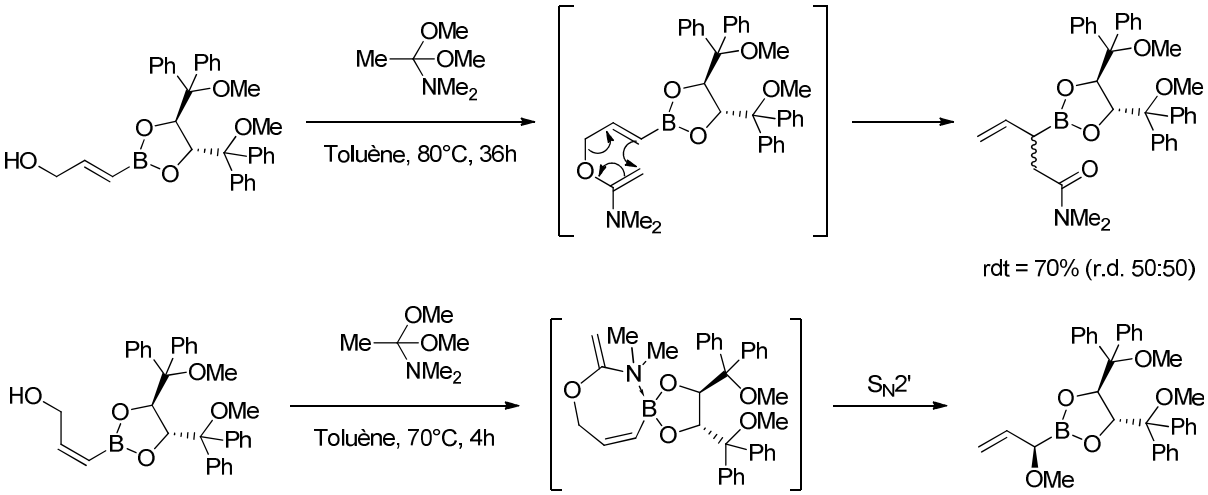


Schéma 18

[21] a) Hoffmann, R. W.; Dresely, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 189–190. b) Hoffmann, R. W.; Dresely, S. *Synthesis* **1988**, 103–106.
[22] Pietruszka, J.; Schoene, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5638–5641.

Dans un contexte similaire, un alcool allylique possédant un groupement boronate en position vinylique peut être transformé en trichloro- ou trifluoroacétimidate correspondant pour subir ensuite un réarrangement de type Overman dans le 1,2-dichlorobenzène à 170°C.[23] Malheureusement, dans ces conditions thermiques "dures", la réaction est peu diastéréosélective et les tentatives de séparation des diastéréisomères ont échouées jusqu'à présent (Schéma 19). La même réaction catalysée par le palladium conduit à des produits de décomposition.

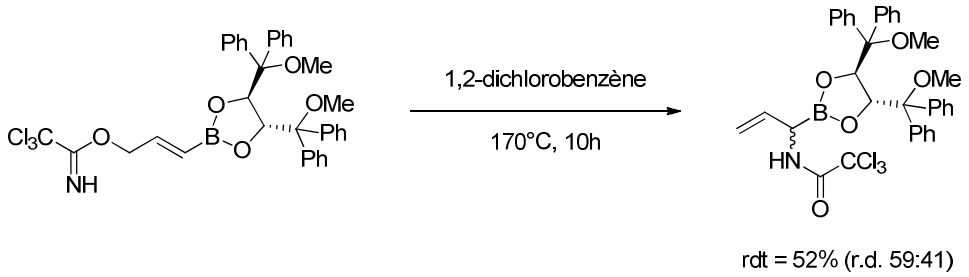


Schéma 19

D. Voie 4: par réaction d'homologation

La réaction d'homologation d'esters boroniques découverte par D.S. Matteson permet d'insérer un groupement CH_2 ou CHCl dans la liaison bore-carbone. Le principe est le suivant: un halogénométhane (bromo ou chloro) ou le dichlorométhane est traité par une base, le plus souvent du diisopropylamidure de lithium (LDA) ou du *n*-butyllithium, pour former l'anion correspondant qui va ensuite venir attaquer l'atome de bore et donner, après migration du groupement R, un α-chloroboronate (Schéma 20).

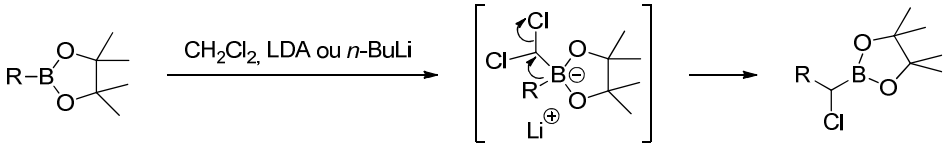


Schéma 20

Cette réaction, désormais appelée homologation de Matteson, peut être réalisée à partir d'esters du pinanediol, du 1,2-(diméthyl)- ou du 1,2-(dicyclohéxyl)-1,2-éthanediol optiquement purs, permettant ainsi d'obtenir des α-chloroboronates énantiomériquement

[23] Pietruszka, J.; Schöne, N.; Frey, W.; Grundl, L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5178–5197.

enrichis, à condition d'opérer en présence de dichlorure de zinc pour capter le chlorure de lithium libéré au cours du réarrangement (Schéma 21). Les excès diastéréoisomériques peuvent atteindre des valeurs supérieures à 99%.[24] Appliquée aux vinylboronates, qui sont faciles d'accès, cette méthode permet la synthèse d'α-chloroallyboronates énantiomériquement enrichis de façon très efficace.[9b,12c,25]

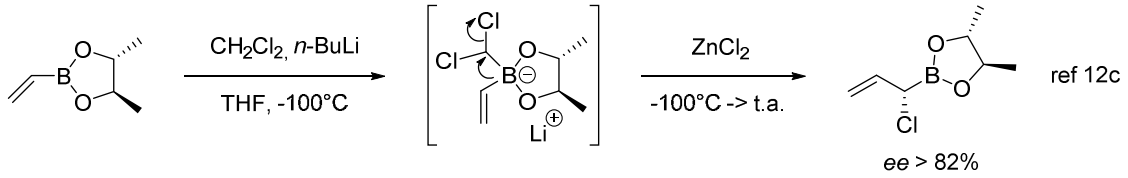


Schéma 21

Il est également possible de synthétiser par cette méthode des α-silylallylboronates en partant d'un vinylboronate et de chloro(triméthylsilyl)méthyllithium (Schéma 22).[10e,26]

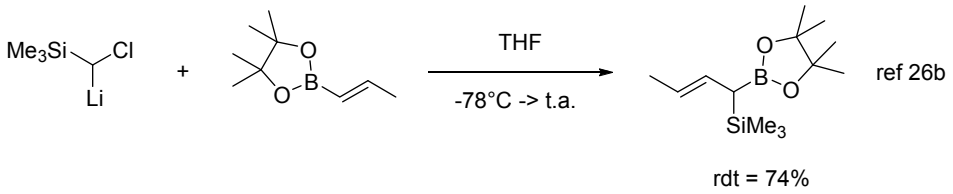


Schéma 22

E. **Autres méthodes**

1) Par diboration d'allènes

Le groupe de N. Miyaura a étudié la diboration de thioallène par le diboronate de pinacol en présence de catalyseurs au platine et a montré que la régiosélectivité de la réaction dépendait largement des conditions opératoires, notamment de la présence ou non d'un ligand à fort encombrement stérique (Schéma 23).[27]

---

[24] a) Matteson, D. S.; Erdik, E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1083–1088. b) Matteson, D. S.; Sadhu, K. M.; Peterson, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 810–819. c) Matteson, D. S. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 233–246.
[25] a) Matteson, D. S.; Ray, R.; Rocks, R. R.; Tsai, D. J. S. *Organometallics* **1983**, *2*, 1536–1543. b) Chen, M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2706–2709.
[26] a) Matteson, D. S.; Majumdar, D. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *184*, C41–C43. b) Matteson, D. S.; Majumdar, D. *Organometallics* **1983**, *2*, 230–236. c) Tsai, D. J. S.; Matteson, D. S. *Organometallics* **1983**, *2*, 236–241.
[27] Ishiyama, T.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2357–2360.

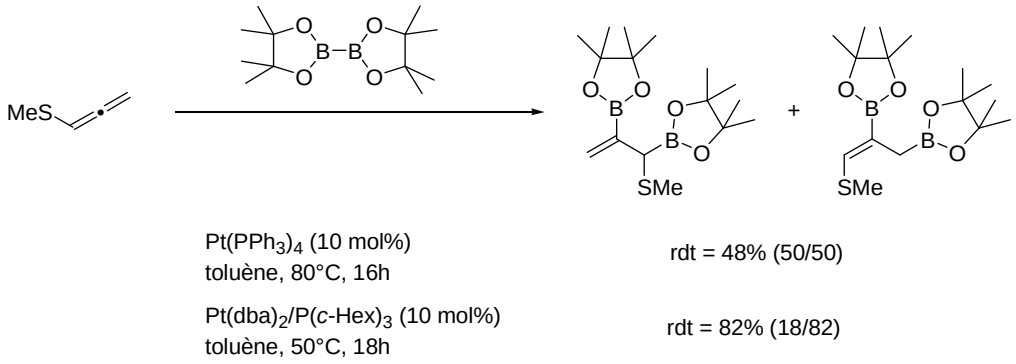


Schéma 23

2) Par réaction de Diels-Alder

B. Jiang et coll. ont étudié la réaction de Diels-Alder asymétrique de 1,3-diènyl-1-boronates de (+)-pinanediol avec des hétérodiènophiles azotés.[28] Alors que les azodicarboxylates ou les azodicarbonylés ne réagissent pas, les 4-phényl et 4-méthyl-1,2,4-triazoline-3,5-diones donnent les produits de cycloadditions attendus avec de bons rendements, mais surtout une très bonne diastéréosélectivité. Plus récemment, il a été montré au laboratoire que le même type de diène, en série racémique cette fois, avec un groupement aldéhyde en position 2 réagissait de façon identique (Schéma 24).[29]

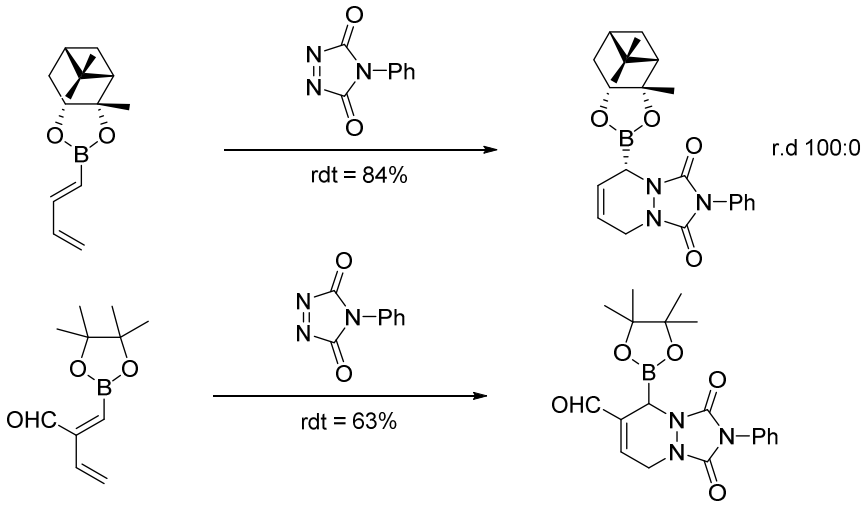


Schéma 24

[28] Zhang, A.; Kan, Y.; Jiang, B. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2305–2309.
[29] Tripoteau, F.; Verdelet, T.; Hercouet, A.; Carreaux, F.; Carboni, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13670–13675.

Si on utilise comme hétérodiènophile le nitrosobenzène ou un de ses dérivés, le cycloadduit correspondant n'est pas stable et se réarrange spontanément en pyrrole (Schéma 25).[30]

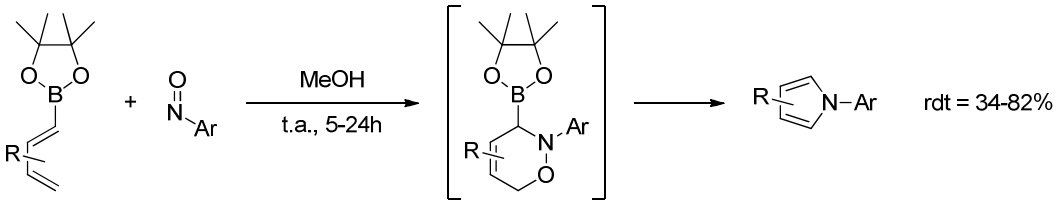


Schéma 25

3) Par métathèse

L'allylboronate de pinacol est un bon substrat pour les réactions de métathèse croisée permettant d'accéder à des allylboronates plus élaborés. La sélectivité *E*/*Z* est variable et dépendante de l'oléfine partenaire engagée dans la réaction. Cette méthodologie a été très rarement utilisée pour la synthèse d'allylboronates α-substitués. Au laboratoire, nous avons montré que la métathèse cyclisante d'ènynes borylés conduit effectivement aux pyrrolines correspondantes (Schéma 26).[20]

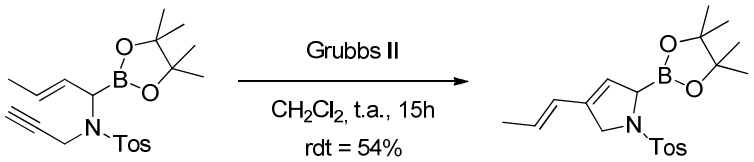


Schéma 26

4) Par insertion dans la liaison B-B

Très récemment, une nouvelle méthode de synthèse de 1,1-diboronates à partir de *N*-tosylhydrazones a été développée par J. Wang et coll..[31] Si la plupart des exemples présentés concernent des dérivés dialkylés, un dérivé allylique a également été préparé (Schéma 27).

[30] Tripoteau, F.; Eberlin, L; Fox, M. A.; Carboni, B.; Whiting, A. *Chem. Comm*. **2013**, *49*, 5414–5416.
[31] Li, H.; Shangguan, X.; Zhang, Z.; Huang, S.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 448–451.

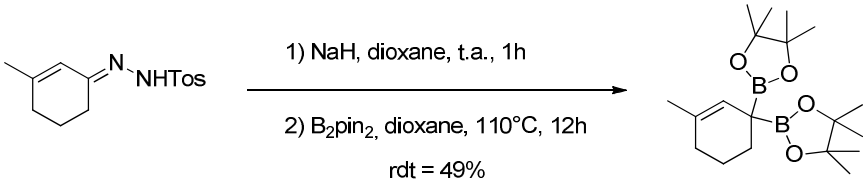


Schéma 27

II. Réactivité des allylboronates α-hétérosubstitués vis-à-vis des dérivés carbonylés et dérivés

Les allylboronates possèdent la particularité de très bien réagir avec des aldéhydes pour conduire aux alcools homoallyliques correspondants. Ils s'additionnent également sous certaines conditions à d'autres liaisons C=X: cétones, imines, hydrazones ou oximes (Schéma 28). Il existe un très grand nombre de travaux sur ce sujet puisque presque tous les allylboronates synthétisés sont ensuite engagés dans une réaction d'allylboration.[4b] Nous nous limiterons dans ce court rappel bibliographique au cas des allylboronates présentant un centre stéréogène en alpha du bore, ce qui permettra de mieux situer notre travail dans le contexte général de ce type de réactions.

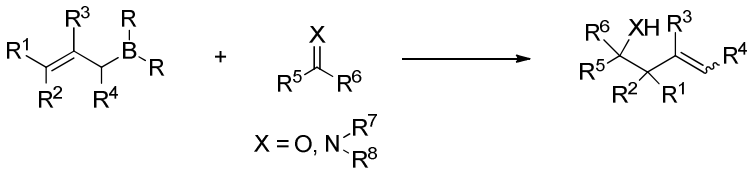


Schéma 28

A. Réactions non catalysées

Le mécanisme de l'addition des allylboronates aux aldéhydes fait intervenir un état de transition cyclique à 6 chaînons ce qui explique que, le plus souvent, la réaction soit hautement diastéréo- et/ou énantiosélective. Dans le cas de composés présentant un centre stéréogène en alpha du bore et uniquement des hydrogènes sur la double liaison, deux états de transition peuvent être proposés pour rationaliser les résultats obtenus. Le substituant de l'aldéhyde se plaçant préférentiellement en position pseudo-équatoriale, le groupement porté

par le carbone en alpha du bore peut être quant à lui dans une orientation pseudo-équatoriale ou pseudo-axiale. Ceci explique la formation de deux alcènes possédant une géométrie de la double liaison opposée et épimère en alpha du groupement OH. Leur proportion est dépendante de la nature du substituant en alpha du bore et, dans une moindre mesure, de la nature de l'ester boronique (Schéma 29).

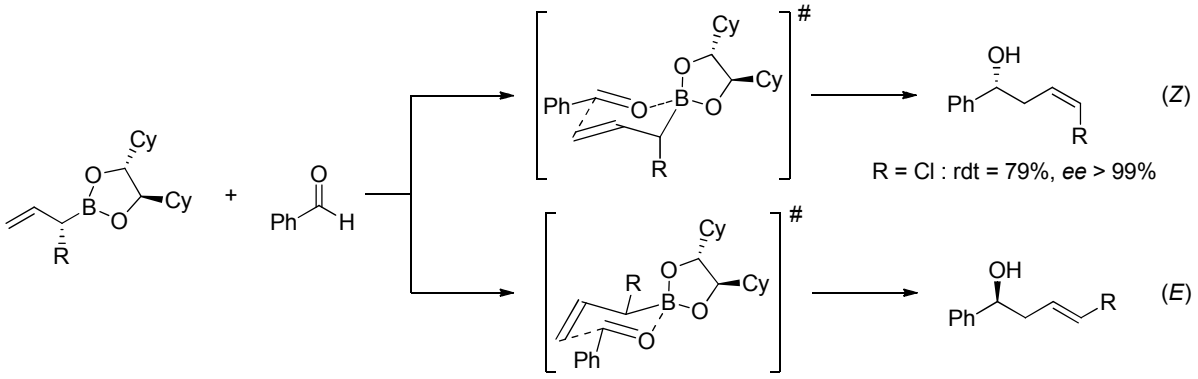


Schéma 29

Par exemple, pour l'α-chloroallylboronate du 1,2-(dicyclohéxyl)-1,2-éthanediol et le benzaldéhyde, l'alcool homoallylique (*Z*) est largement prédominant (>99:1) et il est obtenu avec un très haut niveau d'énantiosélectivité, qui reflète la forte pureté énantiomérique du réactif de départ.[12a] La prédominance du stéréoisomère (*Z*) s'explique par le fait que le chlore adopte une orientation pseudo-axiale pour minimiser la répulsion dipôle-dipôle et éviter des répulsions coulombiennes avec les atomes d'oxygène du boronate. C'est le cas d'une manière générale pour tous les substituants polaires, alors que pour les groupements alkyles le composé (*E*) peut être majoritaire.

Les dérivés crotyliques se comportent de manière similaire. Ces réactifs, testés avec succès avec des aldéhydes aliphatiques et le benzaldéhyde, offrent des niveaux très élevés de stéréosélectivité dans la formation de produits *anti*. Bien que le dérivé α-méthoxy soit plus diastéréosélectif, il fournit une énantiosélectivité inférieure, ne pouvant être obtenu qu'avec une pureté énantiomérique initiale voisine de 90% (Schéma 30). [11,18a]

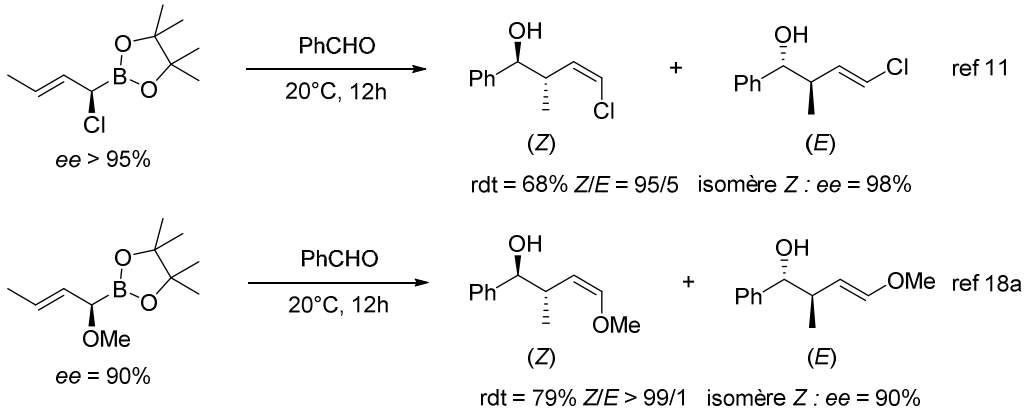


Schéma 30

B. **Réactions catalysées**

Au cours de ces trois dernières années sont parues plusieurs études montrant que la régiosélectivité et la stéréosélectivité de ces réactions d'allylation pouvait être modifiée en utilisant divers catalyseurs.

W. Roush et coll. ont ainsi établi que l'addition de 10% d'un acide de Lewis comme l'éthérate de trifluorure de bore conduisait à un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*) en faveur du premier (Schéma 31). Il explique ce résultat par la présence d'une chélation de BF_3 avec l'oxygène du groupement boronate, ce qui défavoriserait l'état de transition habituellement privilégié, le chlore préférant alors une position pseudo-équatoriale.[25b]

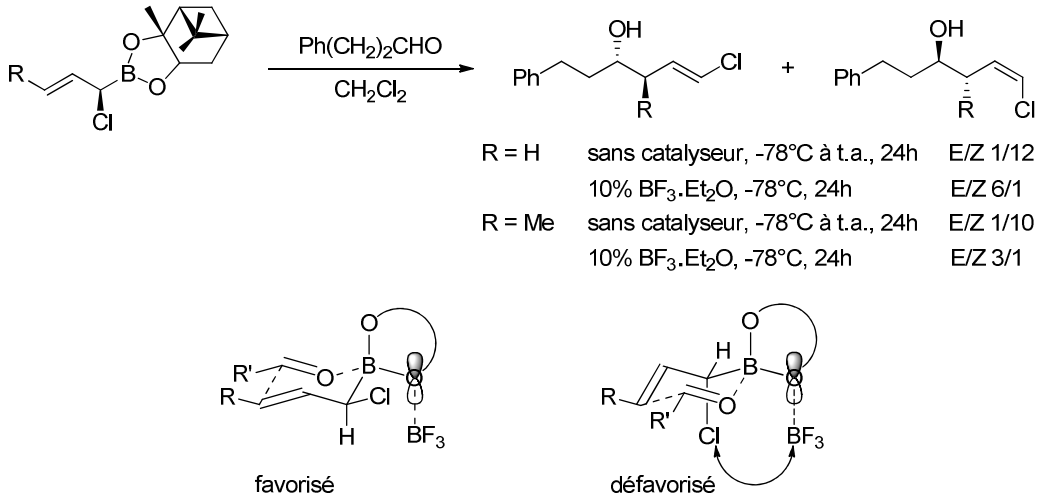


Schéma 31

Si habituellement, seuls les produits de γ-allylation sont obtenus avec les allylboronates, il est possible d'inverser cette régiosélectivité en réalisant l'addition sur des aldéhydes en présence de zinc, comme l'ont montré S. Kobayashi et coll..[32] Divers alcools homoallyliques portant deux centres stéréogènes voisins ont été synthétisés avec des rendements élevés et avec de hautes diastéréo- et énantiosélectivités lorsqu'on opère en présence d'un ligand chiral (Schéma 32).

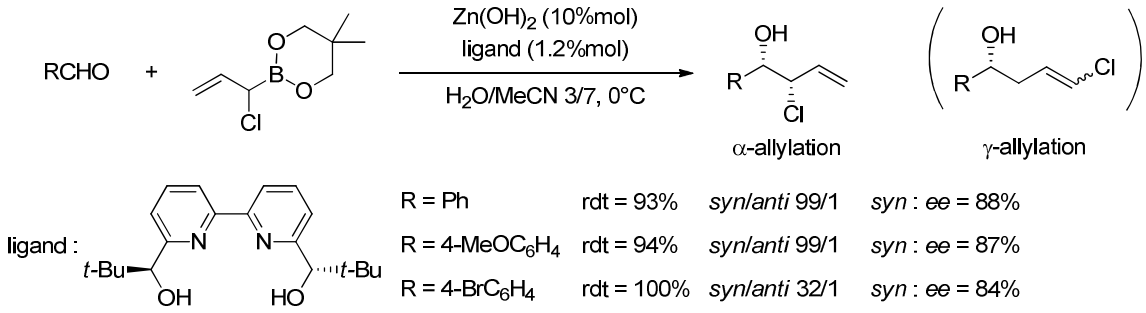


Schéma 32

De façon similaire, une grande α-sélectivité a été décrite lorsque l'addition est réalisée en présence d'indium (I) avec des *N*-acylhydrazones, substrats jusqu'alors peu courants pour ce type de réaction. De bons excès énantiomériques sont obtenus si on opère en présence de ligands chiraux de type bis(oxazoline) (Schéma 33).[33]

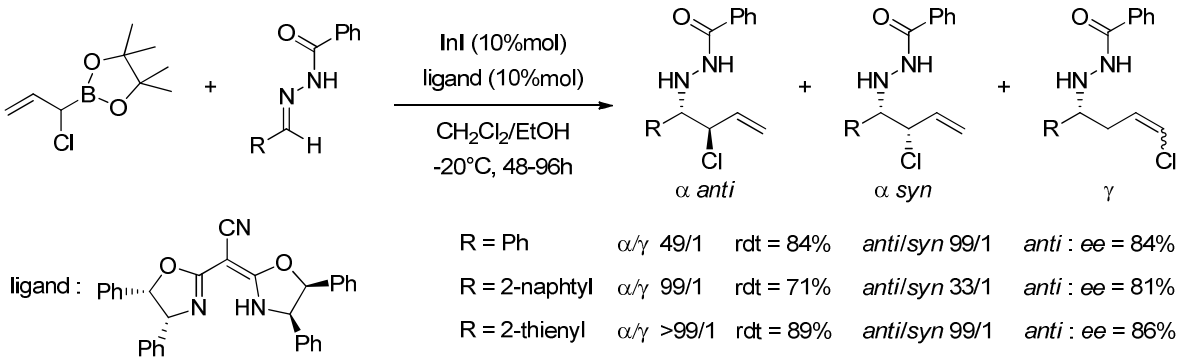


Schéma 33

[32] a) Kobayashi, S.; Endo, T.; Ueno, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12262–12265. b) Kobayashi, S.; Endo, T.; Yoshino, T.; Schneider, U.; Ueno, M. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2033–2045.
[33] Chakrabarti, A.; Konishi, H.; Yamaguchi, M.; Schneider, U.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1838–1841.

C. Applications en synthèse de produits naturels

Les allylboronates α-hétérosubstitués constituent des intermédiaires réactionnels particulièrement bien adaptés à la synthèse d'éthers d'énol, de ènecarbamates, de chlorures ou thioéthers vinyliques. A ce titre, ils ont été employés à plusieurs reprises en synthèse de produits naturels. Nous avons sélectionné deux exemples pour illustrer le potentiel synthétique qu'ils peuvent présenter.

A partir de l'aldéhyde **1,** une crotylation simple fournit l'alcool homoallylique correspondant avec une diastéréosélectivité supérieure à 90%. Cet intermédiaire est ensuite converti en aldéhyde pour être soumis à une autre réaction d'allylation, mais cette fois avec un réactif α-méthoxylé. L'utilisation du boronate **2** est nécessaire pour optimiser la formation du diastéréoisomère souhaité "anti-Felkin" qui résulte d'une paire "mismatched". La diastéréosélectivité est remarquable, puisque la nature de ce réactif permet d'inverser la tendance habituelle en faveur du produit "Felkin". L'alcool homoallylique obtenu se cyclise spontanément pour conduire à un intermédiaire avancé des denticulatines A et B (Schéma 34).[34]

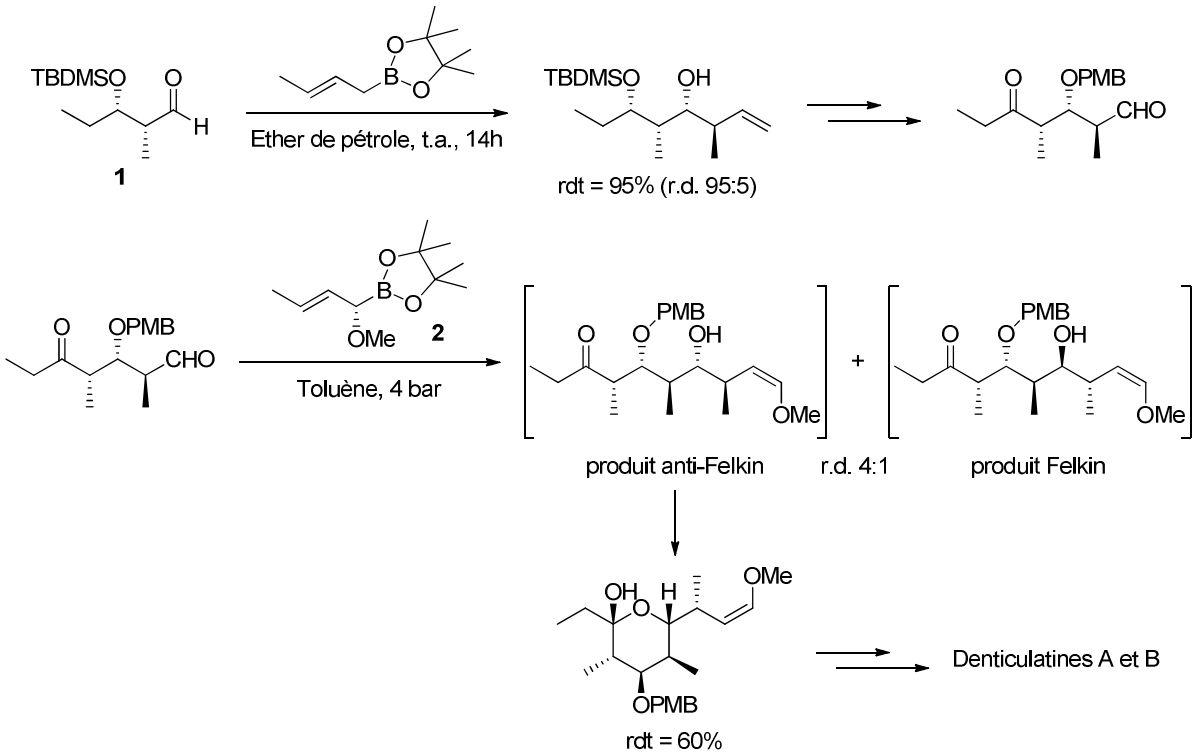


Schéma 34

[34] Andersen, M. W.; Hildebrandt, B.; Dahmann, G.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2127–2139.

Une dizaine d'années plus tard, le même groupe, dans le cadre d'une synthèse de phénalamide A2, a préparé le fragment C_9-C_{18} de ce produit naturel. Les centres stéréogènes de **3** ont été installés par alkylation d'une oxazolidinone d'Evans et crotylboration diastéréosélective avec un allyboronate α-chloré optiquement pur (Schéma 35).[35]

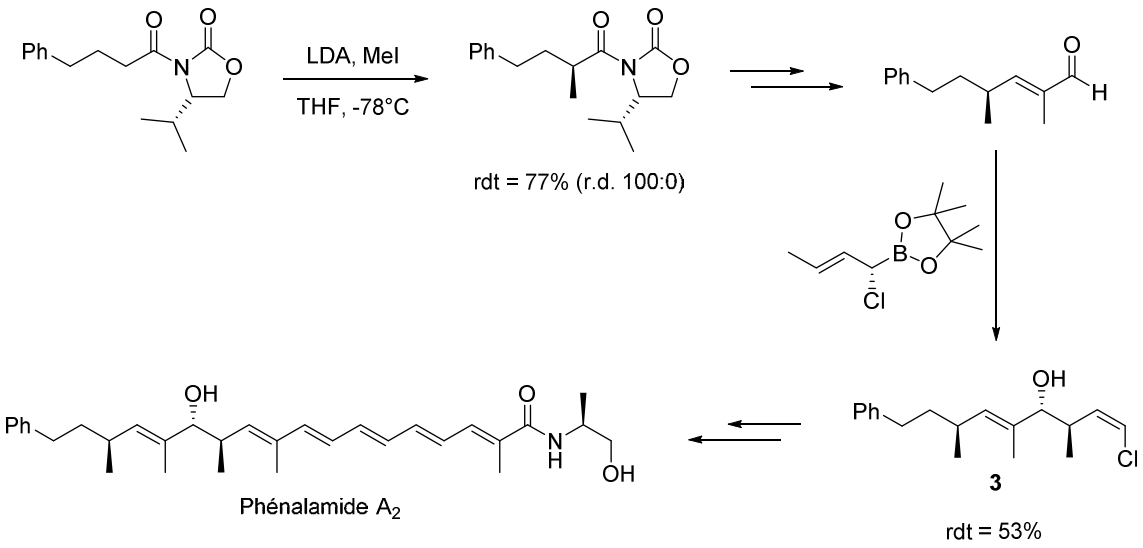


Schéma 35

[35] Hoffmann, R. W.; Haeberlin, E.; Rohde, T. *Synthesis* **2002**, 207–212.

Chapitre 2

Additions électrophiles aux 1-silyl-3-boryl-2-alcènes. Etude de la réactivité des allylboronates produits

Introduction

Les allylsilanes et allylboranes constituent des familles de nucléophiles carbonés très polyvalents en synthèse organique, montrant généralement de très bons niveaux de chimio, régio, et stéréocontrôle dans diverses réactions avec des électrophiles. Ils s'additionnent sur les dérivés carbonylés en présence ou absence d'un acide de Lewis.[36] Comme cela a été mentionné dans l'introduction générale, les allylboronates présentent également d'autres types de réactivité (couplages métallocatalysés,[5] métathèse,[6] dihydroxylation,[7] cycloadditions,[8] additions radicalaires,[9] …). En ce qui concerne les allylsilanes, une autre famille de réactifs d'allylation, ils peuvent être sujets à l'addition d'halogènes, être engagés dans des réactions de dihydroxylation, d'époxydation, de cyclopropanation, d'annulation en présence d'acide de Lewis ou d'additions radicalaires.[37]

On dénombre dans la littérature plusieurs composés possédant à la fois des groupements trialkylsilyle et ester boronique, l'un d'entre eux étant en position allylique. (Figure 2).[38,39,40,41,42]

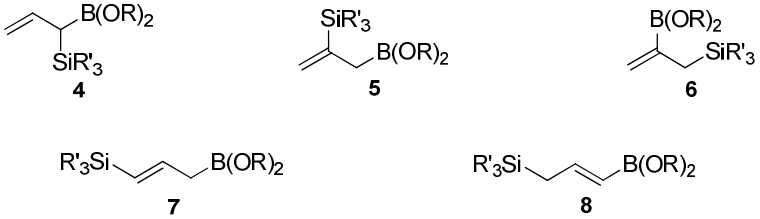


Figure 2

[36] Pour des revues récentes sur les allylboronates, voir: a) Kennedy, J. W.; Hall, D. G. In *Boronic Acids*, Wiley-VCH, D.G. Hall Ed, **2005,** 241–277. b) Lachance, H.; Hall, D. G. Allylboration of Carbonyl Compounds. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2008**, 1–573. c) Hall, D. G. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 913–927. Pour les allylsilanes, voir: a) Masse, C. E.;. Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293–1316. b) Jacques, T.; Markó, I. E.; Pospíšil, J. In *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Zhu, J.; Bienaymé, H. Ed, **2005**, 398–452.

[37] Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173–3199.

[38] Pour les α-silylallylboronates **4**, voir: a) Tsai, D. J.; Matteson, D. S. *Organometallics* **1983**, *2*, 236–241. b) Shimizu, M.; Kitagawa, H.; Kurahashi, T.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4283–4286.

[39] Pour les β-silylallylboronates **5**, voir: a) Wu, J. Y.; Moreau, B.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12915-12917. b) Chang, K-J; Rayabarapu, D. K.; Yang, F. Y.; Cheng, C-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 126–131.

[40] Pour les β-borylallylsilanes **6**, voir: a) Endo, K.; Sakamoto, A.; Ohkubo, T.; Shibata, T. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1440–1442. b) Ohmura, T.; Oshima, K., Suginome, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12501–12504. c). Ohmura, T.; Suginome, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 29–49.

[41] Pour les γ-silylallylboronates 7, voir: a) Zhang, P.; Roundtree, I. A., Morken, J. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1416–1419. b) Selander, **N**.; Szabó, K. J.; Aggarwal. V. K. *Synthesis* **2008**, 2293–2297. c) Lira, R.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4315–4318. d) Jankowska, M.; Pietraszuk, C.; Marciniec, B.; Zaidlewicz, M. *Synlett* **2006**, 1695–1698. e) Dutheuil, G.; Hoffmann, R. W., Brinkmann, H.; Frenking, G. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2387–2394.

[42] Pour les γ–borylallylsilanes **8**, voir: a) Takaya, J.; Kirai, N.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12980–12983. b) Selander, N., Willy, B.; Szabo, K. J. *Angew Chem Int. Ed.* **2010**, *49*, 4051–4053. c) Jankowska, M.; Pietraszuk, C.; Marciniec, B.; Zaidlewicz, M. *Synlett* **2006**, 1695–1698. d) Morill, C.; Funk, T.W.; Grubbs, R.H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45***,** 7733–7736. e) Yamamoto, Y.; Fujita, M.; Miyaura, N. *Synlett* **2002**, 767–768. f) Pereira, S.; Srebnik, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3127–3128.

L'étude de la réactivité de ces réactifs bifonctionnels avec des composés carbonylés a montré leur spécificité en fonction de l'emplacement des atomes de bore et de silicium. Par exemple, on peut utiliser l'une ou l'autre des fonctionnalités de **4** suivant que l'on opère ou non en présence d'acide de Lewis (Schéma 36),[10e] tandis que l'addition conjuguée, catalysée par le rhodium, de **8** à des énones permet d'accéder efficacement à des allylsilanes fonctionnalisés (Schéma 37).[43]

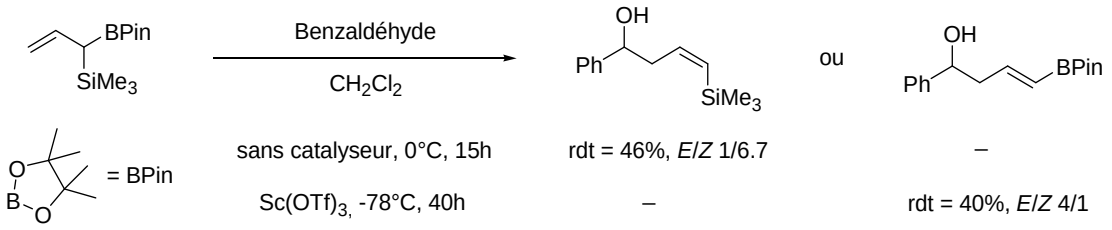


Schéma 36

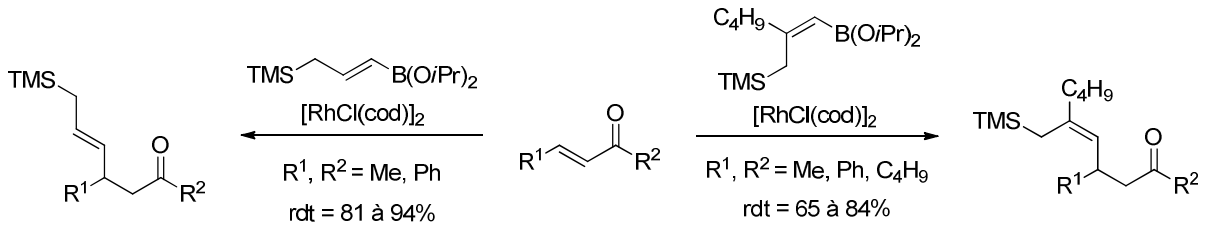


Schéma 37

En synthèse de produits naturels, ces composés ont trouvé des applications remarquables comme blocs de construction pour la préparation de l'amphidinoline E,[44] hemibrevetoxin B,[45] mycalamine,[46] dictyostatin[47] et bullatacin.[48]

Nous nous sommes, quant à nous, plus particulièrement intéressés au comportement des γ–borylallylsilanes **8** vis à vis de diverses espèces électrophiles dans le but d'ouvrir de nouvelles voies d'accès efficaces aux allylboronates α–substitués, complémentaires des réactions habituellement utilisées qui impliquent généralement une S_N2 ou S_N2' sur un allyl

[43] Yamamoto, Y.; Fujita, M.; Miyaura, N. *Synlett* **2002**, 767–768.
[44] Va, P.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15960–15961.
[45] Zakarian, A.; Batch, A.; Holton, R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7822–7824.
[46] Marron, T.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1581–1584.
[47] Shimp, H. L.; Micalizio, G. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5908–5915.
[48] Tinsley, J. M.; Mertz, E.; Chong, P. Y.; Rarig, R. A; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4245–4248.

(ou vinyl) boronate possédant un groupe partant X en α (ou γ) du bore (Schéma 38).[10b,25a,49] Les produits ainsi obtenus pourront ensuite réagir avec des aldéhydes ou être impliqués dans divers processus de cyclisation.

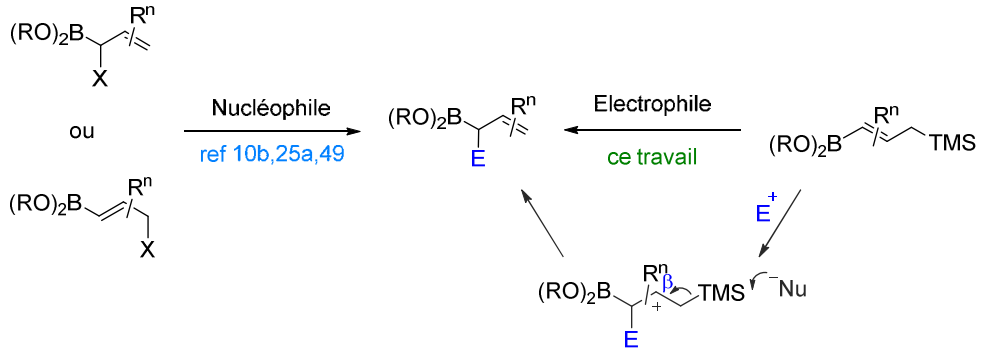


Schéma 38

[49] Pour quelques exemples, voir : a) Carosi, L.; D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5913–5915. b) Lombardo, M.; Morganti, S.; Tozzi, M.; Trombini, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2823–2830. c) Schlapbach, A.; Hoffmann, R. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 323–328. d) Hoffmann, R. W.; Wolff, J. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 563–569.

I. Synthèse des γ-borylallylsilanes 8

En fonction des structures recherchées, plusieurs approches ont été mises en œuvre pour synthétiser les allylsilanes **8** qui serviront pour la suite de cette étude.

A. Par hydroboration

Le propargyltriméthylsilane est tout d'abord synthétisé à partir du bromure de propargylmagnésium et de chlorure de triméthylsilyle.[50] Il est ensuite hydroboré en présence de catalyseur de Schwartz (Cp_2ZrHCl) avec du pinacol borane,[42f,51] lui même préparé à partir de pinacol et du complexe borane diméthylsulfure.[52] L'hydroboration se déroule sur trois jours à température ambiante, et après distillation sous pression réduite, le γ-borylallylsilane **8a** est obtenu avec un rendement de 57% (Schéma 39).

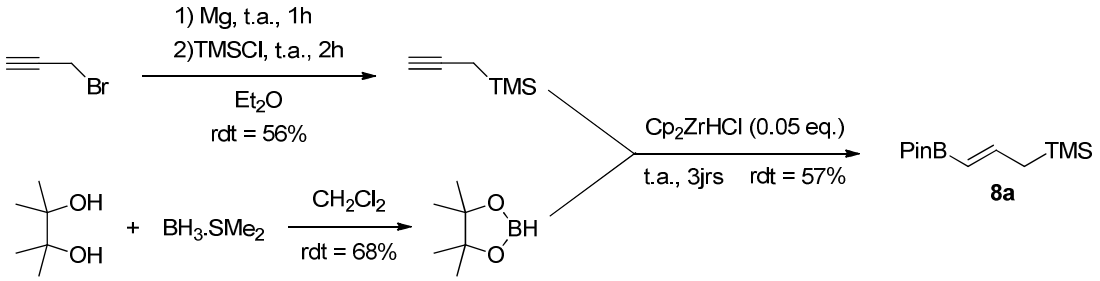


Schéma 39

B. Par hydrogénation

Dans un premier temps, le propargyltriméthylsilane réagit avec du *n*-butyllithium, puis avec le 2-isopropoxy-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane pour donner, après traitement par de l'acide chlorhydrique anhydre et distillation sous pression réduite, le produit **9**, avec un faible rendement de 25% que nous n'avons pas cherché à optimiser (Schéma 40).[53]

[50] Jervis, P. J.; Kariuki, B. M.; Cox, L. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4649–4652.
[51] Wang, Y. D.; Kimball, G.; Prashad, A. S.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777–8780.
[52] Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482–3485.
[53] Kirkhama, J. D.; Leach, A. G.; Rowc, E. C.; Harrity, J P. *Synthesis* **2012**, 1964–1973.

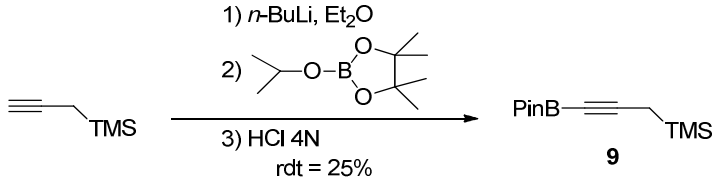


Schéma 40

L'alcène (*Z*)-**8b** est ensuite obtenu par hydrogénation du composé **9** en présence de catalyseur de Lindlar en combinaison avec la quinoline dans le 1,4-dioxane pendant 6 heures.[54] Après purification par chromatographie sur gel de silice, le rendement est de 77% (Schéma 41). La stéréochimie de la double liaison est confirmée par la valeur de la constante de couplage, J = 13 Hz, celle ci étant égale à 16.6 Hz pour l'isomère (*E*)-**8a**.

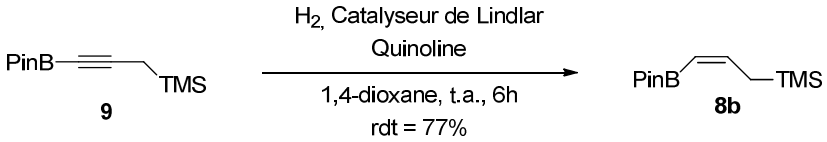


Schéma 41

C. <u>Par bromoboration / couplage au palladium</u>

Le vinylboronate **8c** est obtenu par bromoboration du 1-hexyne réalisée avec une haute stéréosélectivité (*Z*), suivie d'un traitement par du diisopropyléther et du pinacol. Nous avons ensuite effectué un couplage de Negishi, catalysé au palladium avec du chlorure de (triméthylsilyl)méthylzinc.[55] L'organozincique est préparé par traitement de chlorure de (triméthylsilyl)méthylmagnesium avec une solution de chlorure de zinc dans le tétrahydrofurane pendant 2 heures à 0°C. Nous obtenons le γ-borylallylsilane **8c** avec un faible rendement de 28% non optimisé. Il reste dans le milieu réactionnel une quantité importante de produit de départ **10**. La stéréochimie (*Z*) de cet alcène trisubstitué est établie par comparaison avec la littérature (Schéma 42).[56]

[54] Srebnik, M.; Bhat, N. G.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2635–2638.
[55] Wang, C.; Tobrman, T.; Xu, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4092–4095.
[56] Yalagala, R. S.; Yan, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4830–4832.

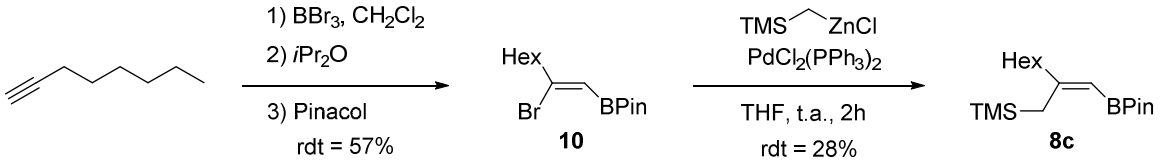


Schéma 42

D. Par diboration en présence de platine

Le composé **8d** est synthétisé par diboration du propargyltriméthylsilane avec du bis(pinacolato)diborane en présence de platine de tétrakis(triphénylphosphine) dans le diméthylformamide. L'alcène (*E*) est obtenu après 6 heures à 80°C avec un rendement de 81% (Schéma 43).[57] Nous avons également observé la formation de 5% de l'alcène (*Z*), éliminé par purification sur gel de silice.[58]

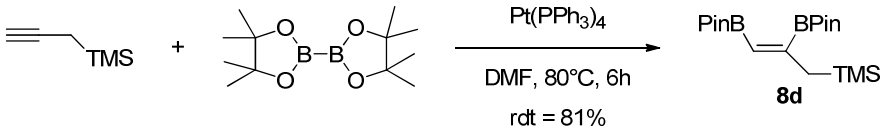


Schéma 43

E. Par métathèse

La réaction de métathèse entre l'acide vinylboronique sous forme d'ester de l'acide *N*-méthyliminodiacétique (MIDA) et l'allyltriméthylsilane, en présence de catalyseur de Grubbs II dans le dichlorométhane, permet d'accéder, en chauffant au reflux pendant 24 heures, au composé **8e**, uniquement sous la forme (*E*), avec un rendement de 83% (Schéma 44).[59]

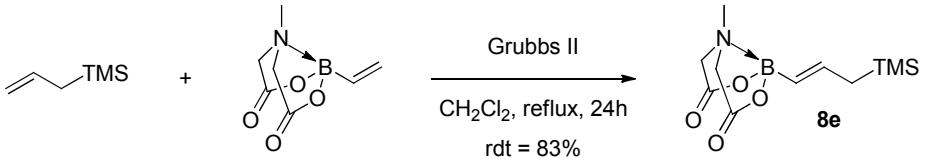


Schéma 44

[57] a) Ishiyama, T.; Matsuda, N.; Murata, M.; Ozawa, F.; Suzuki, A.; Miyaura, N. *Organometallics* **1996**, *15*, 713–720. b) Ishiyama, T.; Matsuda, N.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11018–11019.
[58] Singulet à 5.62 ppm pour (*E*) et 6.07 ppm pour (*Z*), en accord avec la littérature: Kirai, N.; Iguchi, S.; Ito, T.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2013**, *86*, 784–799.
[59] Uno, B. E.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3130–3138.

Celui-ci mis en présence d'une solution de soude 1M dans le tétrahydrofurane, se transforme en acide boronique correspondant, qui est ensuite estérifié sans purification intermédiaire par du (1*R*,2*R*)-1,2-dicyclohexyl-1,2-éthanediol dans le diéthyléther afin de donner l'allylsilane **8f** avec un rendement de 70% (Schéma 45).

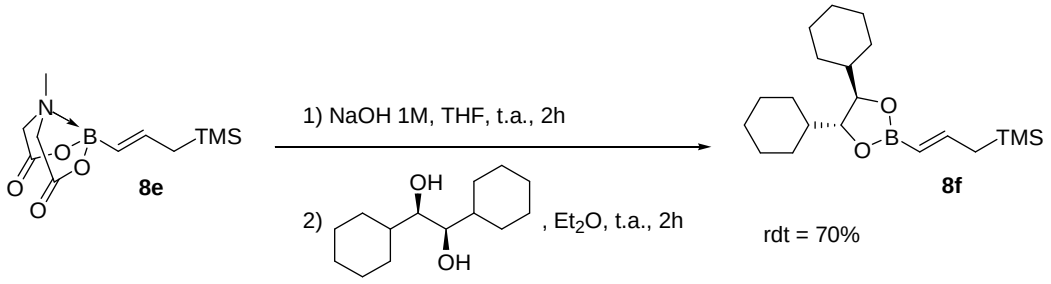


Schéma 45

II. Accès aux fluorures vinyliques et allyliques

L'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor dans un composé organique va modifier la biodisponibilité, la stabilité métabolique et la lipophilie. Les molécules fluorées ont pour ces raisons trouvé de nombreuses applications dans les sciences de la vie, la médecine, l'imagerie médicale, l'agrochimie, mais aussi en science des matériaux.[60]

Au vu de l'intérêt de cette famille de composés, nous avons débuté l'étude de la réactivité des 1-silyl-3-boryl-2-alcènes **8** par la synthèse stéréocontrôlée de (*Z*)-1-fluoro-1-alcènes.

Une revue de la littérature récente révèle plusieurs méthodes de synthèse de ce type de composés: oléfinations de type Wittig, réactions d'élimination, additions aux alcynes ou métathèses.[61] Des réactions de type S_N2' d'un atome de fluorure allylique de 3,3-difluoropropènes avec des organolithiens ont également été signalées plus récemment.[62] Il parait donc utile de proposer une voie d'accès stéréocontrôlée à ces composés qui, par ses caractéristiques propres, viendrait en complément de celles déjà décrites.

---

[60] a) *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Ojima, I., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd, **2009**. b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. c) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319. d) *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Kirsch, P., Wiley-VCH, **2005**.

[61] Pour une revue récente, voir: Landelle, G.; Bergeron, M.; Turcotte-Savard, M.-O.; Paquin, J.-F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867–2908.

[62] Bergeron, M.; Johnson, T.; Paquin, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11112–11116.

A. Séquence fluorodésilylation / allylboration monotope

La fluorodésilylation électrophile du γ-borylallylsilane **8** est réalisée en utilisant du Sélectfluor dans l'acétonitrile en présence de bicarbonate de sodium selon les modes expérimentaux habituellement mis en œuvre dans la littérature pour des substrats ne possédant pas d'atome de bore.[63]

Les additions électrophiles sur des allylsilanes se produisent généralement selon un processus S_E2', la conformation privilégiée étant celle dans laquelle le plus petit substituant sur le carbone lié au silicium est essentiellement dans le plan de la double liaison.[64] L'attaque électrophile a lieu sur la face opposée au groupe silylé pour des raisons stériques et électroniques, bien que les effets ne soient pas très importants. Ce modèle prédit que lorsque la double liaison de l'allylsilane est substituée en position terminale, l'isomère (*Z*) devrait présenter une plus grande sélectivité que l'isomère (*E*) (Schéma 46).[65]

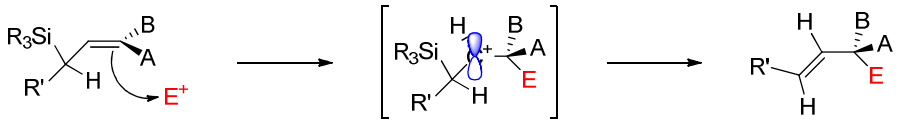


Schéma 46

Dans notre cas, le fluorure attendu **11** a pu être détecté en RMN ^{1}H, mais il présente une faible stabilité et n'a pu être isolé. On peut d'ailleurs noter qu'il s'agit à notre connaissance du seul exemple d'allylboronate possédant un atome de fluor en alpha du bore. Pour cette raison, nous avons décidé d'effectuer la séquence fluorodésilylation / allylboration selon un processus "one-pot" ou monotope à partir du composé **8a** (Schéma 47).

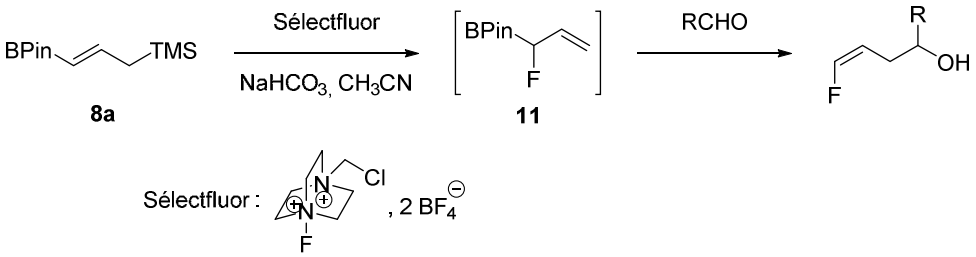


Schéma 47

[63] Pour une revue sur ce type de réactions, voir: Pacheco, M. C.; Purser, S.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1943–1981.
[64] Koenig, K. E.; Weber, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3416–3418.
[65] Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094–1096.

La réaction, tout d'abord testée avec le 4-nitrobenzaldéhyde, se déroule de la façon suivante: l'allylsilane **8a** est mis en solution dans l'acétonitrile, en présence d'un équivalent de Sélectfluor, de bicarbonate de sodium et d'aldéhyde à température ambiante pendant 15 heures. On additionne alors de nouveau 0.5 équivalent de Sélectfluor et enfin la même quantité de réactif 4 heures plus tard.[66] Après purification par chromatographie sur gel de silice, le fluorure vinylique **12** est obtenu avec un rendement de 71% et avec un très bon stéréocontrôle (*Z*/*E* = 97/3) déterminé par RMN ^{19}F (Schéma 48). La configuration de l'alcène majoritaire est établie par RMN ^{1}H. La constante de couplage entre les deux protons de la double liaison est égale à 4.8 Hz, ce qui est en accord avec la littérature.[67]

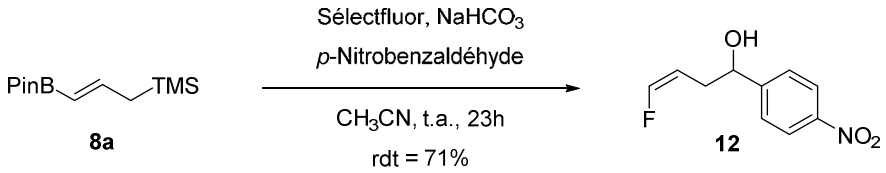


Schéma 48

La stéréochimie de l'isomère majoritaire découle de l'étape d'allylboration qui s'effectue par l'intermédiaire d'un état de transition préférentiel dans lequel l'atome de fluor adopte une position pseudo-axiale, comme indiqué dans la littérature pour les substituants polaires en alpha du bore (cf Chapitre 1 II. A) (Schéma 49).[11,18a,49d,68]

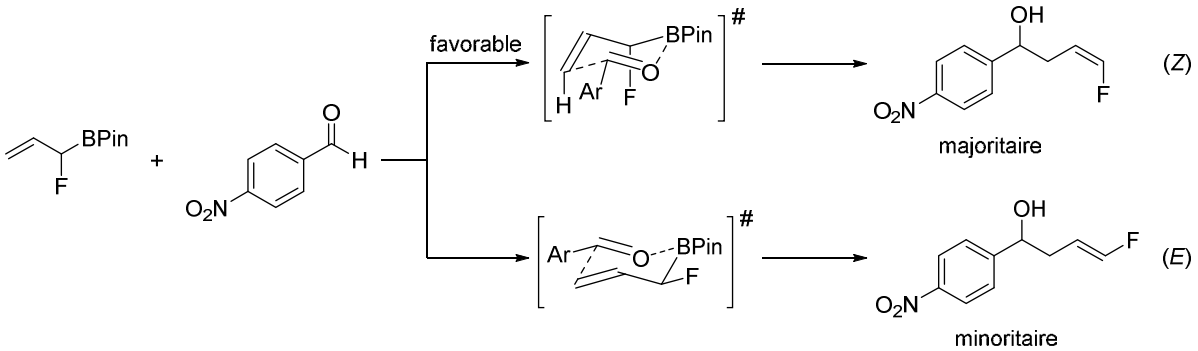
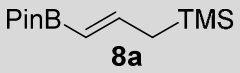
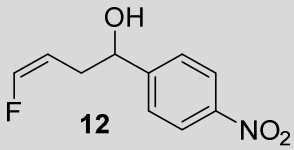
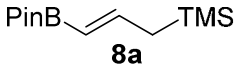
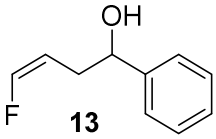
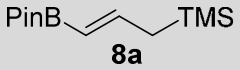
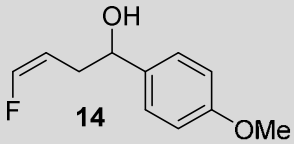
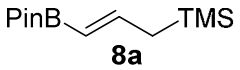
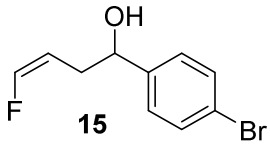
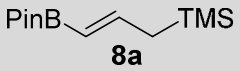
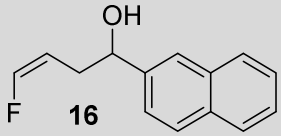
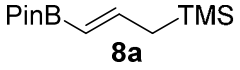
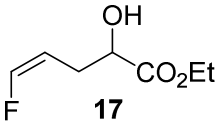
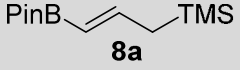
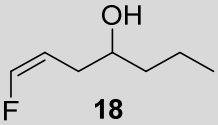
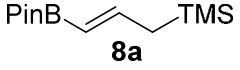
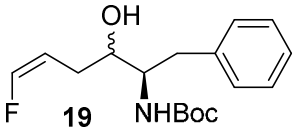
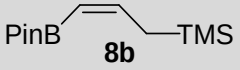
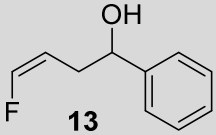
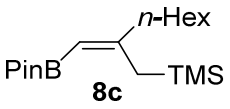
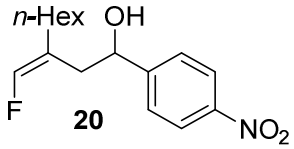


Schéma 49

[66] L'addition directe de 1.5 équivalents de Sélectfluor au début de la réaction conduit au composé **12** avec un rendement de 60%. Il reste alors environ 25% de produit de départ.
[67] Boxer, M. B.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 453–455.
[68] Hoffmann, R. W.; Landmann, B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3209–3212.

Dans un deuxième temps, nous avons examiné la généralité de cette séquence en faisant varier la structure de l'ester boronique et de l'aldéhyde (Tableau 1).

Entrée	Allylsilane	Aldéhyde	Produit obtenu	Rdt[a] (%) (*Z*/*E*)[b]
1		*p*-Nitro-benzaldéhyde		71(97:3)
2		Benzaldéhyde		51(95:5)
3		*p*-Anisaldéhyde		43(93:7)
4		*p*-Bromo-benzaldéhyde		49(95:5)
5		2-Naphthaldéhyde		46(93:7)
6		Glyoxylate d'éthyle		63(98:2)
7		Butyraldéhyde		35(95:5)
8		*N*-Boc-D-phénylalaninal		66(97:3)[c]
9		Benzaldéhyde		55(94:6)

10		*p*-Nitro-benzaldéhyde		54(93:7)[d]

[a] *Rendements en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.* [b] *Mesuré par RMN ^{19}F sur le brut réactionnel.* [c] *Mélange des isomères anti/syn (55:45).* [d] *Le ratio Z/E a été déterminé par RMN ^{1}H sur le brut réactionnel.*

Tableau 1

Les alcools homoallyliques **12-20** sont obtenus avec des rendements qui varient de 35 à 71% (sur deux étapes). La valeur la plus faible est obtenue avec le *n*-butanal, un aldéhyde aliphatique, les meilleurs résultats étant observés pour des aldéhydes déficients en électrons, tels que le 4-nitrobenzaldéhyde ou le glyoxylate d'éthyle (entrées 1 et 6), ce qui est en général observé pour les réactions d'allylation. La stéréosélectivité est élevée, de 93/7 à 98/2, la stéréochimie (*Z*) des isomères majoritaires étant déterminée par analyse RMN ^{1}H: $J_{\underline{H}C=C\underline{H}}$ = 4.5-4.8 Hz pour **12-19**. Pour **20,** des expériences ^{1}H-^{1}H NOESY et ^{19}F-^{1}H HOESY ont été réalisées. On peut également noter la très faible diastéréosélectivité *syn/anti* (45/55) dans le cas du *N*-Boc-(*R*)-phénylalaninal, un aldéhyde chiral.

Toutes les tentatives d'extension de ces résultats en série énantioenrichie ont malheureusement échouées, que ce soit en introduisant une copule chirale sur le bore, composé **8f**, ou en réalisant la fluoration en présence d'un additif chiral comme le hydroquinidine 2,5-diphényl-4,6-pyrimidinediyl diéther (Schéma 50).

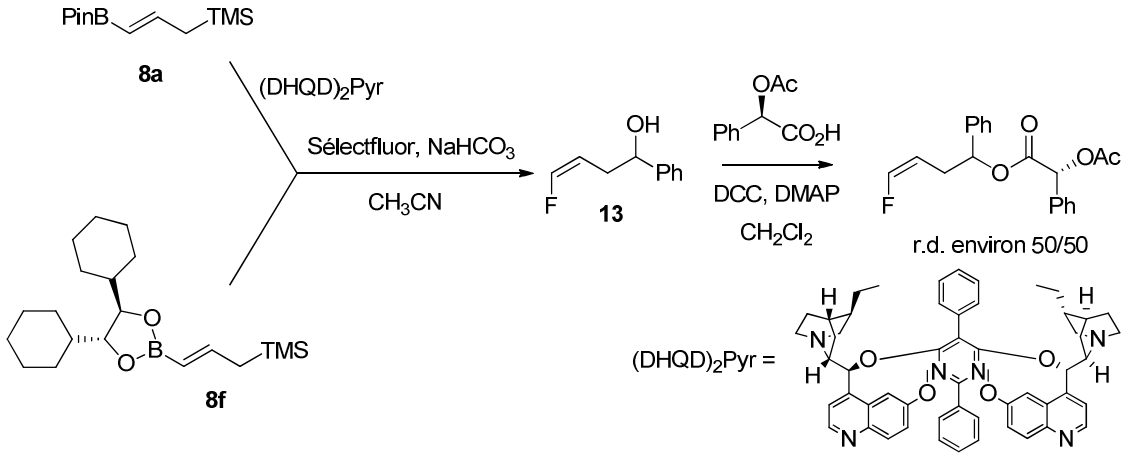


Schéma 50

B. **Cas particulier du diboronate 8d**

La présence de deux groupements ester boronique augmente de manière significative le potentiel synthétique des 1-silyl-3-boryl-2-alcènes **8**. En effet, la séquence fluorodésilylation / allylboration conduit dans ce cas à un nouvel organoborane qui peut être refonctionnalisé par couplage métallocatalysé ou condensation de Borono-Mannich.

1) Séquence fluorodésilylation / allylboration

La séquence fluorodésilylation / allylboration sur le diboronate **8d** est réalisée en présence de 1,5 équivalents de Sélectfluor, d'un équivalent de bicarbonate de sodium et d'aldéhyde, à température ambiante pendant 15 heures comme précédemment.

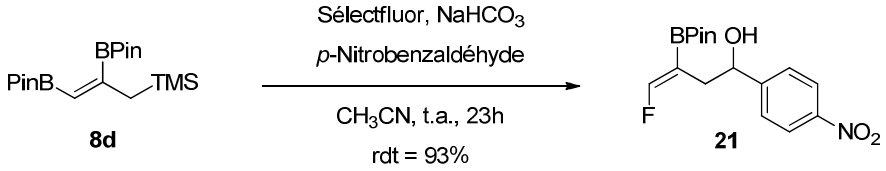


Schéma 51

Le fluorure vinylique **21** est obtenu uniquement sous la forme (*Z*),[69] la configuration de l'alcène étant établie par RMN 2D ^{19}F-^{1}H HOESY. Nous n'avons pas pu le purifier par chromatographie sur gel de silice. En effet, le composé subit une décomposition partielle et donne du 1-(4-nitrophényl)but-3-yn-1-ol **22** provenant d'une fluorodéborylation.

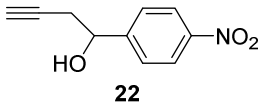


Figure 3

2) Accès aux fluorures vinyliques

Le composé **21** a ensuite été engagé dans un couplage de Suzuki, en présence d'acétate de palladium, de triphénylphosphine et de iodobenzène. Après 6 heures au reflux du

[69] Présence d'un seul singulet en RMN ^{19}F.

tétrahydrofurane et purification par chromatographie sur gel de silice, le produit **23** est obtenu avec un rendement de 42%. Ce rendement modeste s'explique par la formation de 25% d'alcyne **22** durant la réaction (Schéma 52). Les conditions réactionnelles ont été modifiées sans observer d'amélioration sensible (Tableau 2).

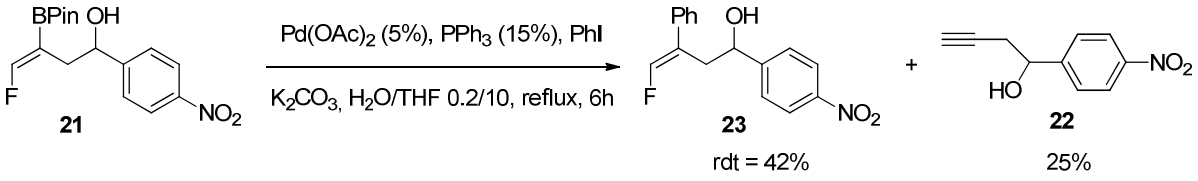


Schéma 52

Catalyseur	Base	Solvants	Conditions	Rdt (%)
$Pd(PPh_3)_4$	K_3PO_4	H_2O/toluène 1/10	110°C, 15h	10[a]
$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$, P(*o*-tolyl)$_3$	K_2CO_3	H_2O/dioxane 1.5/10	t.a., 4h	33[a]
$PdCl_2$(dppf)	K_3PO_4	H_2O/THF 0.2/10	t.a., 15h	0[b]

[a] *Rendements en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.* [b] *Aucune trace de produit attendu dans le brut réactionnel.*

Tableau 2

Parallèlement, une réaction de Petasis est réalisée sur le composé **21**, en présence d'acide glyoxylique et de morpholine. Après 3 jours de réaction dans l'hexafluoropropan-2-ol, le brut réactionnel est directement estérifié avec du triméthylsilyldiazométhane dans le méthanol.[70] L'aminoester attendu **24** est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères (r.d. 60/40) qui peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice (Schéma 53).

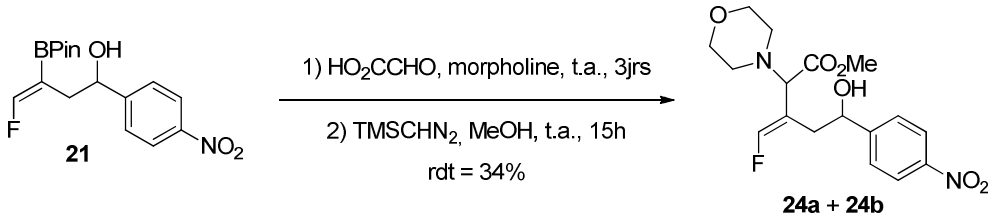


Schéma 53

[70] He, Z.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13770–13773.

3) *Accès aux fluorures allyliques*

Le couplage de Suzuki peut être également réalisé directement sur le groupement Bpin terminal du boronate **8d** de façon régio et stéréosélective.[71] Au bout de 3 heures au reflux en présence de 4-bromotoluène et d'un catalyseur au palladium, le composé **25** est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice, avec un rendement de 51 %. La stéréochimie (*E*) de la double liaison est confirmée par RMN 2D NOESY. Un second couplage dans les mêmes conditions avec cette fois du bromobenzène, fournit l'allylsilane **26** avec un rendement de 76%. Mis en présence de Sélectfluor dans l'acétonitrile, ce dernier se transforme en fluorure allylique **27** avec un rendement de 56% (Schéma 54). On constate qu'en opérant de la sorte, on peut introduire de façon régio- et stéréocontrôlée deux motifs aromatiques différents.

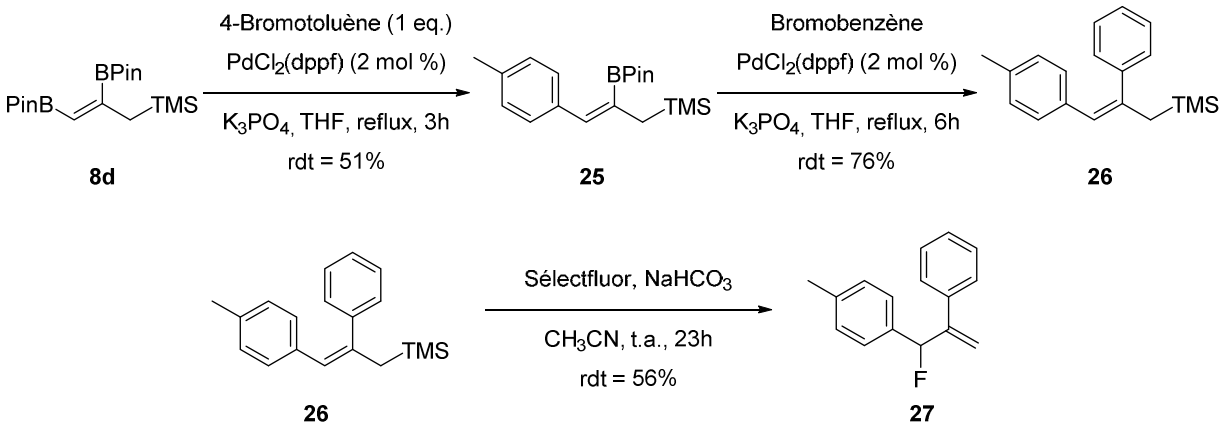


Schéma 54

Le même groupement peut être introduit directement en utilisant trois équivalents de 4-bromotoluène dans la première étape pour donner, après 48 heures au reflux et purification par chromatographie sur gel de silice, l'allylsilane **28** avec un rendement de 62%. La fluorodésilylation fournit alors le fluorure allylique **29** avec un rendement de 81% (Schéma 55).

[71] Ishiyama, T.; Yamamoto, M.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 1117–1118.

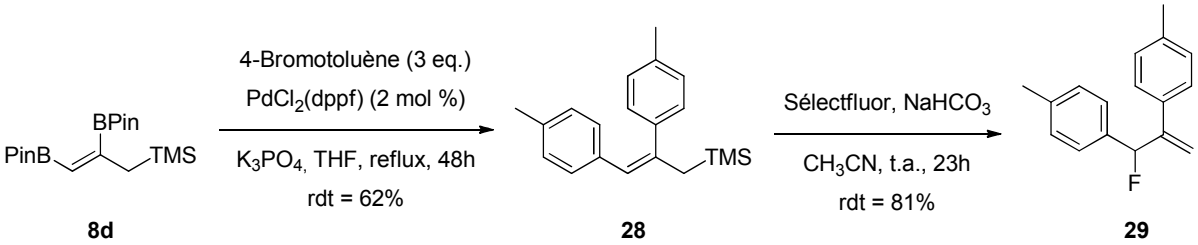


Schéma 55

Remarque

Au vu de ce résultat positif, un couplage de Suzuki dans les mêmes conditions a été réalisé sur l'allylsilane **8a**. **30** est effectivement obtenu, après distillation sous pression réduite, avec un rendement de 77%. La réaction de fluorodésilylation fournit le fluorure allylique **31** en mélange avec d'autres produits, dont le composé **32**, mais il n'a pas pu être isolé par chromatographie sur gel de silice (Schéma 56). Cette faible stabilité du 1-fluoro-1-phényl-2-propène sur gel de silice a été d'ailleurs mentionnée dans la littérature.[72]

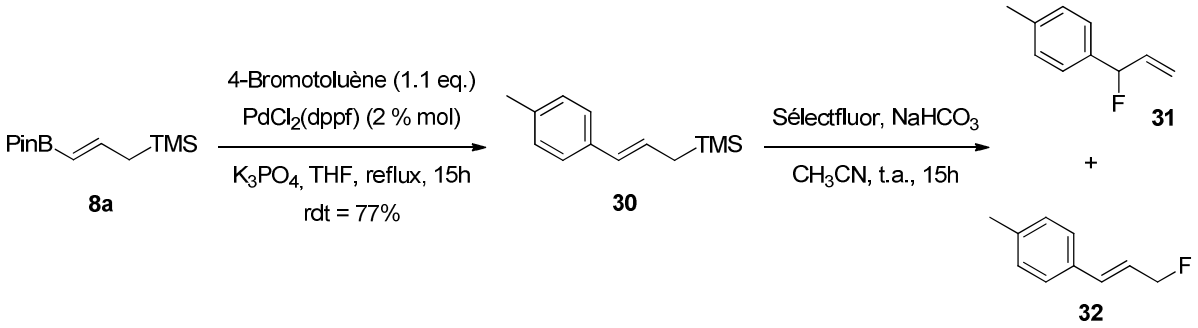


Schéma 56

III. Généralisation à d'autres N-halogénosuccinimides

D'une manière similaire au Sélectfluor, différents *N*-halogénosuccinimides peuvent être utilisés pour réaliser l'halogénation électrophile du γ-borylallylsilane **8a**. Si on observe bien une transformation de ce boronate dans de telles conditions expérimentales, la nature des produits obtenus est largement dépendante de l'halogène mis en œuvre. Ces différences de comportements sont liés à la stabilité de l'α-halogénoallylboronate formé **33**. Ce dernier va

[72] Boukerb, A.; Grée, D.; Laabassi, M.; Grée, R. *J. Fluor. Chem.* **1998**, *88*, 23–27.

selon la nature de X se transposer plus ou moins rapidement en halogénure allylique correspondant **34** (Schéma 57).

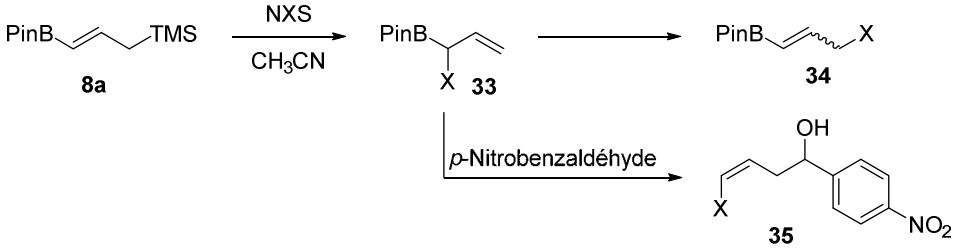
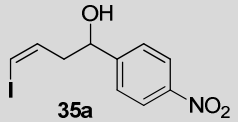
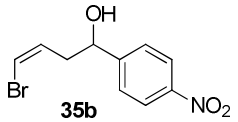
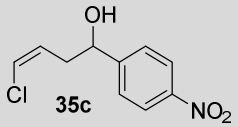


Schéma 57

La réaction avec le *N*-iodosuccinimide donne rapidement (en 30 min) l'α-iodoboronate **33a**, qui s'isomérise lentement en iodure allylique **34a** (X = I) (20% après 1 h à température ambiante). En présence d'un aldéhyde, l'alcool homoallylique **35a** a été obtenu avec un faible rendement en raison de ce phénomène de transposition compétitif. Avec du *N*-bromosuccinimide, en raison d'une migration 1,3 du brome plus lente, le 1-bromoalcène **35b** est produit avec un meilleur rendement (43%, *Z*/*E* : 85/15). Avec le dérivé chloré, la réaction se déroule pendant 5 jours au reflux de l'acétonitrile, sans aucune trace de chlorure allylique correspondant **34** (X = Cl).[73] L'alcool homoallylique **35c** est obtenu avec un rendement de 64% et avec un ratio *Z*/*E* de 93/7 (Tableau 3).

Produit obtenu	X	Conditions	*Z*/*E*[a]	Rdt (%)[b]
 **35a**	I	t.a., 15h	85/15	16
 **35b**	Br	t.a., 15h	85/15	43
 **35c**	Cl	reflux, 5jrs	93/7	64

[a] Déterminé par RMN ^{1}H du brut réactionnel. [b] Rendements en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.

Tableau 3

[73] Le dérivé chloré **33** peut être stocké à t.a., tandis que le bromure correspondant s'est rapidement détérioré, Hoffmann, R. W.; Landmann, B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3209–3212.

IV. Autres électrophiles

Les substitutions électrophiles sur les allylsilanes constituent également des approches performantes pour la création de liaisons carbone-carbone.[37] Divers exemples peuvent être relevés dans la littérature ce qui nous a conduits à explorer la réactivité du γ-borylallylsilane **8a**, pris comme composé modèle, vis à vis d'électrophiles carbonés variés.

A. Benzhydrol en présence de $FeCl_3$

Ainsi, la réaction de **8a** avec le benzhydrol en présence de 10% en mole de trichlorure de fer dans le dichlorométhane a donné l'allylboronate correspondant **36** avec un rendement de 62%, après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 58).[74]

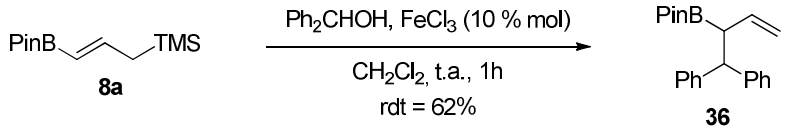


Schéma 58

Le composé **36** a été engagé dans plusieurs transformations fonctionnelles. Tout d'abord, l'ajout de *p*-nitrobenzaldéhyde a donné l'alcool homoallylique **37** avec un rendement de 60%, sous la forme d'un mélange 75/25 des isomères *Z*/*E* (Schéma 59). La configuration de l'alcène majoritaire est établie par RMN ^{1}H. La constante de couplage entre les deux protons de la double liaison est égale à 10.8 Hz (14.8 Hz pour l'isomère minoritaire).

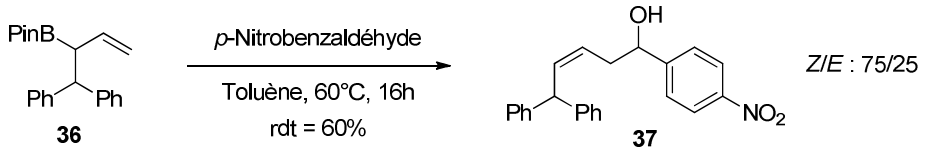


Schéma 59

V.K. Aggarwal a décrit en 2012[75] une réaction de protodéboronation d'allylboronates en présence de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF), donnant accès à des alcènes (*Z*)

[74] a) Emer, E., Sinisi, R., Capdevila, M. G., Petruzziello, D., De Vincentiis, F., Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 647–666. b) Bandini, M., Tragni, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 1501–1507.

trisubstitués avec une haute stéréosélectivité. Dans la même publication, il décrit une méthode qui permet l'accès aux alcènes (*E*) trisubstitués. L'allylboronate est traité par de l'hydrogénodifluorure de potassium, en présence d'acide *p*-toluènesulfonique, pour donner préférentiellement l'alcène (*E*) (Schéma 60).

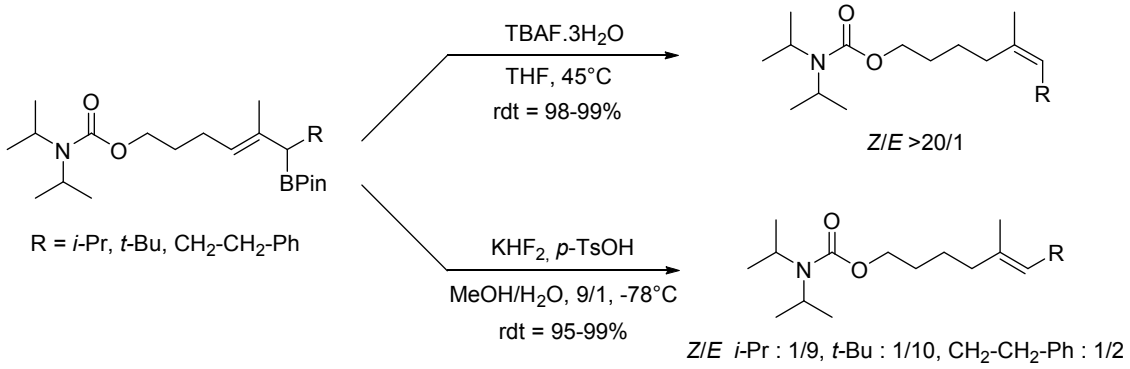


Schéma 60

Nous avons testé ces conditions sur l'allylboronate **36**. Avec de l'hydrogénodifluorure de potassium et de l'acide *p*-toluènesulfonique dans un mélange méthanol/eau 9/1, l'alcène **38** est obtenu avec un rendement de 90%, après distillation sous pression réduite, et avec un ratio *Z*/*E* de 30/70. La configuration de l'alcène majoritaire est établie en RMN ^{1}H par comparaison avec la littérature.[76]

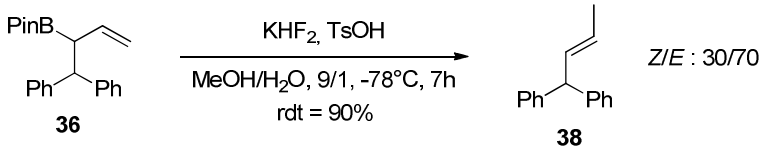


Schéma 61

Par contre, **36**, en présence de fluorure de tétrabutylammonium, a donné l'alcène **39** avec un rendement de 95%, après une filtration rapide sur gel de silice, avec une haute sélectivité en (*Z*) (93/7) (Schéma 62). La stéréochimie de la double liaison est confirmée par la valeur de la constante de couplage, J = 10.7 Hz, celle ci étant égale à 15.2 Hz pour l'isomère (*E*).

[75] Hesse, M. J., Butts, C. P., Willis, C. L.; Aggarwal, V. K. *Angew Chem Int. Ed.* **2012**, *51*, 12444–12448.
[76] Wenkert, E.; Ferreira, T. W. *Organometallics* **1982**, *1*, 1670–1673.

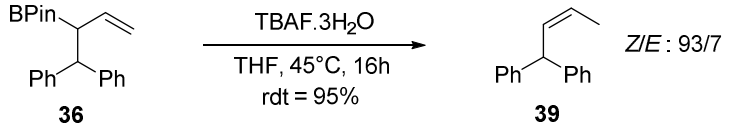


Schéma 62

B. Aldéhyde en présence d'acides de Lewis

Les additions d'allylsilanes sur des aldéhydes s'effectuent en présence d'un acide de Lewis par l'intermédiaire d'états de transitions ouverts, contrairement aux esters boroniques. Pour cette raison, on observe en général une stéréosélectivité en faveur du produit *syn*.[77] L'allylsilane **8a** réagit avec le butyraldéhyde en présence de diéthyléthérate de trifluorure de bore pour conduire à l'alcool homoallylique **41**. Le mélange réactionnel brut est complexe. L'allylboronate intermédiaire **40** n'est pas observé. Nous avons pu isoler une fraction contenant un mélange de deux diastéréoisomères **41** avec un faible rendement sur deux étapes de 13% (Schéma 63). Le cycle à 6 chaînons **42** est également présent. Il est identifié par comparaison de son spectre RMN ^{1}H avec celui décrit dans la littérature.[78] Il pourrait être issu d'une réaction de déborylation de **40** suivie d'une cyclisation de type Prins.

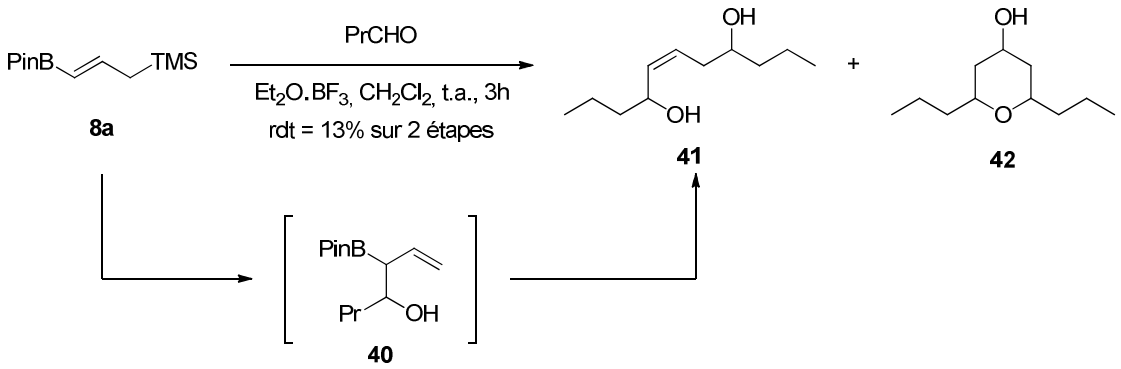


Schéma 63

C. *N*-Acyliminium

L'ion *N*-acyliminium, formé in situ à partir de butyraldéhyde et de benzylcarbamate en présence de diéthyléthérate de trifluorure de bore,[79] réagit avec **8a** pour conduire, après

[77] Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763–2794.
[78] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Niranjan, N. *J. Mol. Catal. Chem.* **2004**, *210*, 99–103.
[79] Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 631–634.

purification par chromatographie sur silice, à un mélange de deux diastéréoisomères (r.d. 60/40) de l'amine homoallylique protégée **43** avec un rendement non optimisé de 35% (Schéma 64). On isole également comme produit secondaire principal, le composé provenant de l'addition de l'allylboronate **43** sur l'aldéhyde de départ. L'addition de benzaldéhyde à **43** permet d'obtenir l'amino-alcool *N*-protégé **44** avec un rendement de 67%, sous la forme d'un mélange de quatre stéréoisomères.

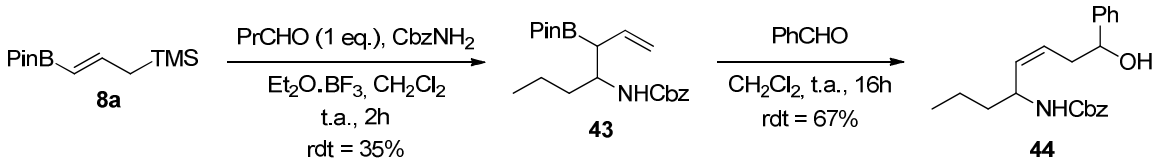


Schéma 64

Si on réalise cette même séquence en mettant en jeu directement deux équivalents de butyraldéhyde, nous n'obtenons pas d'amélioration notable du point de vue rendement puisque le produit final **45** est obtenu avec 28% sur deux étapes (Schéma 65).

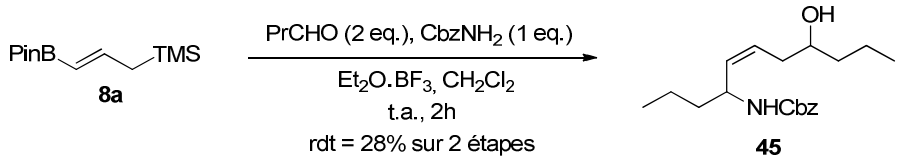


Schéma 65

D. Triacétylglucal

H.S. Overkleeft a décrit la réaction de l'allyltriméthylsilane avec le 3,4,6-tri-O-acétyl-D-glucal, en présence de diéthyléthérate de trifluorure de bore dans le dichlorométhane.[80] Dans les mêmes conditions, après purification par chromatographie sur gel de silice, l'allyboronate **46** est obtenu à partir du γ-borylallylsilane **8a** avec un rendement de 38%, sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, probablement épimère au niveau du carbone en alpha du bore. L'addition sur le benzaldéhyde donne bien l'alcool homoallylique **47** attendu, mais avec un faible rendement de 29%. Vu la complexité du spectre RMN ^{1}H, il

[80] Kriek, N. M. A. J.; van der Hout, E.; Kelly, P.; van Meijgaarden, K. E.; Geluk, A.; Ottenhoff, T. H. M.; van der Marel, G. A.; Overhand, M.; van Boom, J. H.; Valentijn, A. R. P. M.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2418–2427.

est difficile de déterminer la composition exacte de ce mélange. La séparation s'est également avérée délicate, un diastéréoisomère pur ayant toutefois pu être isolé.

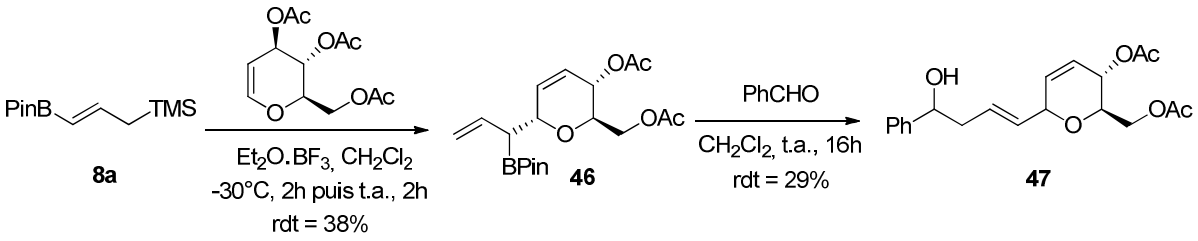


Schéma 66

V. Fonctionnalisation de la liaison bore-carbone de 8a

Jusqu'à présent, les composés bifonctionnels **8** ont été utilisés en premier lieu comme allylsilanes, mais il est également possible de valoriser la présence du motif vinylboronate, par exemple dans une réaction de Borono-Mannich. Souvent appelée réaction de Pétasis, cette condensation permet la synthèse efficace d'allylamines et d'α-aminoacides par couplage à trois composants d'une amine, d'un aldéhyde et d'un acide boronique ou un de ses dérivés.[81] Afin de se placer dans des conditions à priori optimales pour ce type de réaction (les esters du pinacol présentent une faible réactivité), nous avons préparé le boronate **8g** selon une technique légèrement différente de celle utilisée précédemment pour **8a**. L'hydroboration est cette fois réalisée avec le diisopinocamphéylborane, ce qui permet après traitement avec l'acétaldéhyde de générer l'ester diéthylique attendu.[82] Le composé **8g** n'est pas isolé, mais directement opposé à un mélange de morpholine et d'acide glyoxylique dans le dichlorométhane. Pour faciliter la purification, l'estérification par le triméthylsilyl diazométhane est effectuée dans le même réacteur et l'aminoester **48a** est isolé avec 47% sur trois étapes (Schéma 67). De façon similaire, deux autres amines ont été testées avec succès, la 1-Boc-pipérazine qui donne l'aminoester **48b** avec un rendement de 58% sur 3 étapes et le (*R*)-(-)-*N*-benzyl-2-phénylglycinol. Dans ce dernier cas, on observe la cyclisation de

[81] Revues récentes: a) Candeias, N. R.; Montalbano, F.; Cal, P. M. S. D.; Gois, P. M. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169–6193. b) Batey, R. A. In *Boronic Acids*, Wiley-VCH, D.G. Hall Ed, **2011,** 427−477. c) Carboni, B.; Berrée, F. In *Science of Synthesis: Multicomponent Reactions*; Müller, T. J. G., Ed; Thieme, **2013**; Vol 5, 219−259.
[82] Jego, J.M.; Carboni, B.; Vaultier, M. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *435*, 1–8.

l'aminoacide intermédiaire produisant le composé cyclique **49** avec un rendement de 66% sur 3 étapes, la diastéréosélection étant quasiment nulle.

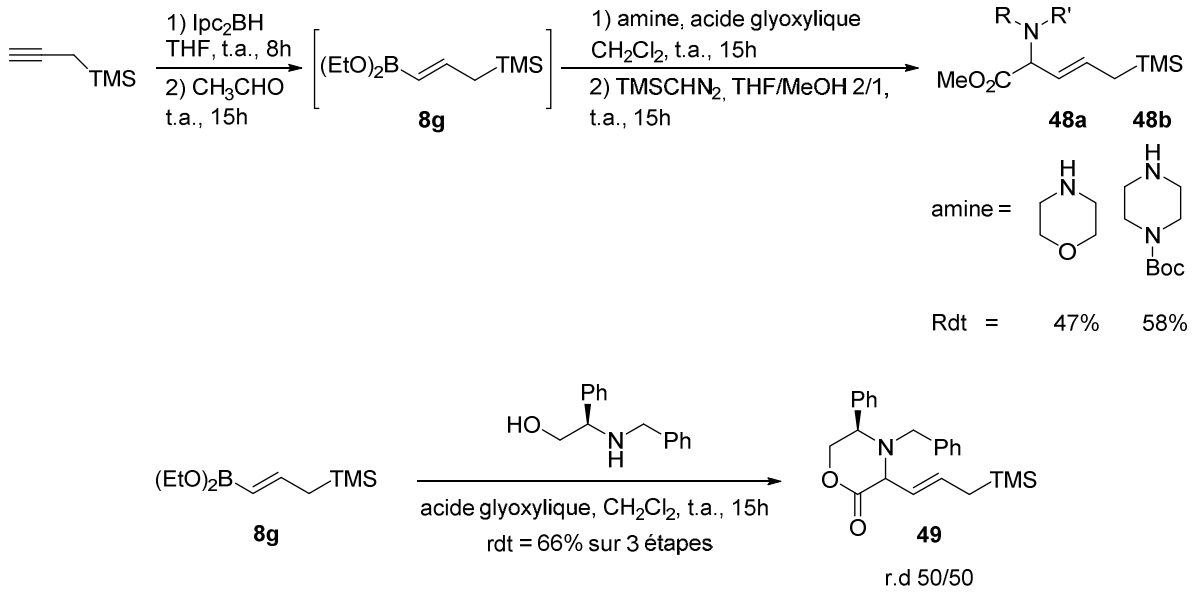


Schéma 67

Nous avons voulu, dans un deuxième temps, réaliser une fluorodésylilation électrophile, ce qui aurait donné accès à des α-aminoesters fluorés. Nous n'observons pas les produits attendus, mais le diène **50** sous forme d'un seul isomère (*E*) identifié par comparaison avec la littérature (Schéma 68).[83]

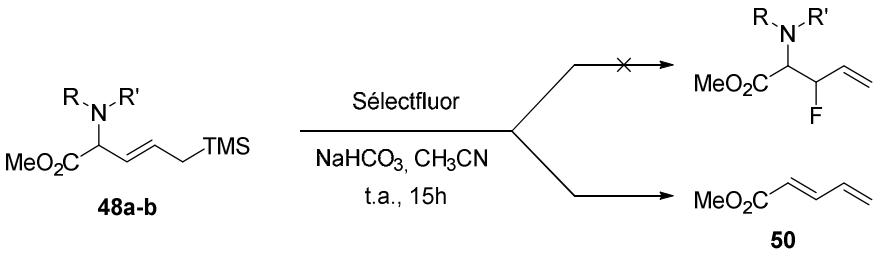


Schéma 68

[83] Linder, J.; Blake, A. J.; Moody, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3908–3916.

Conclusion

En conclusion, nous avons démontré, au cours de ce chapitre, que des molécules comportant à la fois un groupement boronate en position vinylique et un groupement triméthylsilyle en position allylique constituaient des précurseurs très intéressants pour la synthèse d'allylboronates diversement substitués. Les résultats les plus marquants ont été obtenus dans le cas de molécules fluorées, puisque des 1-fluoro-1-alcènes de stéréochimie *Z* sont accessibles avec une très bonne stéréosélectivité (de 93/7 à 98/2) par fluoration à l'aide de Sélectfluor. La présence d'un deuxième substituant boronate sur la double liaison augmente le potentiel synthétique de ces espèces permettant une fonctionnalisation plus variée des produits finaux, mais aussi donnant accès à des fluorures allyliques. D'autres électrophiles, hétéroatomiques ou carbonés, peuvent être utilisés pour conduire après refonctionnalisation par addition sur des aldéhydes à des alcools insaturés de structures variées. Le motif vinylboronate peut également être valorisé dans des condensations de type Borono-Mannich ou des couplages de Suzuki (Schéma 69).

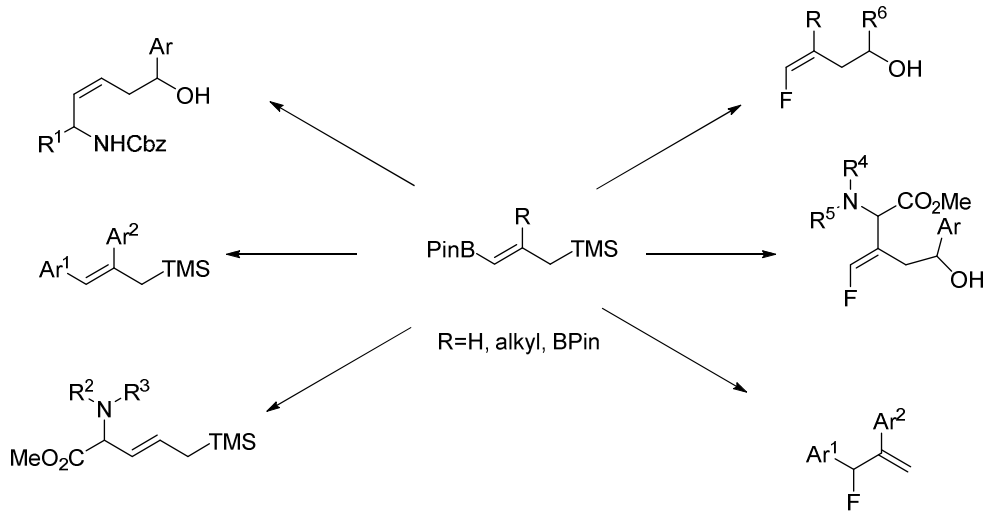


Schéma 69

Plusieurs autres transformations restent à explorer. Par exemple, l'utilisation de partenaires tels que des réactifs d'amination électrophiles ou PhSeBr permettraient d'accéder à de nouveaux allylboronates α-substitués. Le problème de la préparation de composés optiquement actifs reste à résoudre. On peut envisager d'utiliser des allylsilanes possédant une

copule chirale sur le silicium similaire à celle utilisée par Leighton[84] ou des trichloroallylsilanes dont les réactions d'allylation peuvent être catalysées par des bases de Lewis chirales.[85] Dans ce cas, le bore devra être protégé temporairement sous forme de B-MIDA pour empêcher l'incorporation d'une deuxième molécule d'aldéhyde (Schéma 70).

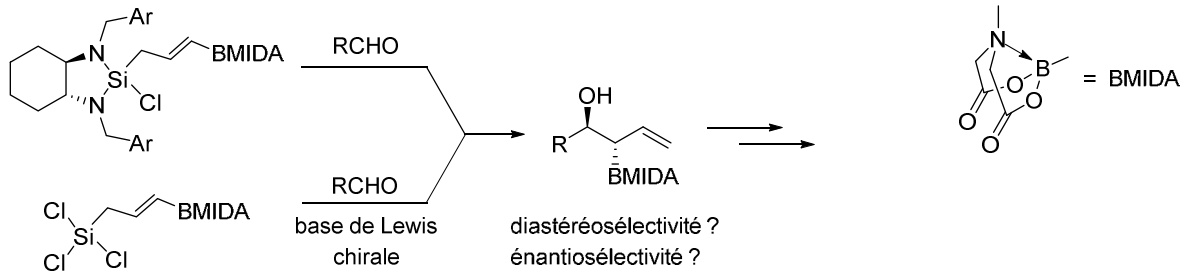


Schéma 70

Enfin, il pourait être intéressant d'étudier l'addition catalysée au Rh(I) de ce type d'allylsilane sur des *N*-sulfinylimines optiquement pures (Schéma 71),[86] ce qui permettrait d'accéder à des amino-acides fluorés.

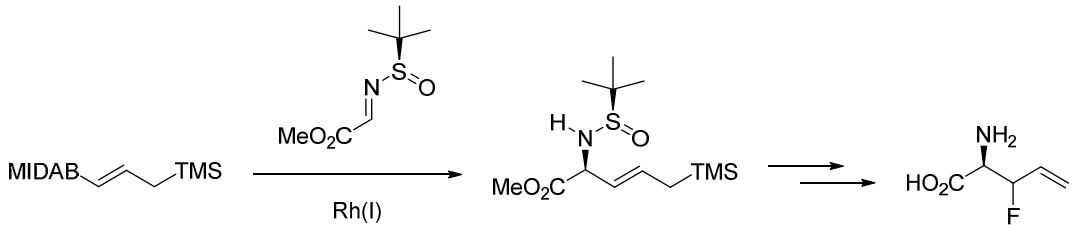


Schéma 71

[84] Leighton, J.L. *Aldrichimica Acta*, **2010**, *43*, 3–12.
[85] Denmark, S.E.; Fu, J.; Lawler, M.J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523–1536.
[86] Brak, K.; Ellman, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3147–3150.

Experimental part

I. General Information

Tetrahydrofuran (THF) and diethyl etyher (Et_2O) were distilled over sodium / benzophenone, dichloromethane (DCM) and acetonitrile were distilled over P_2O_5. Other chemicals were used as received.

NMR Spectra were recorded on Bruker apparatus at 300, 400 or 500 MHz for ^{1}H, 75, 101 MHz or 126 MHz for ^{13}C, 96 MHz for ^{11}B and 376 MHz for ^{19}F. ^{1}H and ^{13}C NMR, chemical shifts were referenced to Me_4Si as internal reference, ^{19}F NMR chemical shifts to external $CFCl_3$ (0.0 ppm) and ^{11}B NMR chemical shifts to external BF_3**.**OEt_2 (0.0 ppm). Data are presented as follows: chemical shift (ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad), coupling constant *J* (Hz) and integration. Assignments are made with the aid of DEPT 135, COSY, HMQC and HMBC experiments.

High-resolution mass spectra (HMRS) were recorded on a Bruker MicrO-Tof-Q II or on a Waters Q-Tof 2 at the CRMPO (Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest - Rennes - France) using positive ion electrospray. Elementary microanalyses were recorded on a Flash EA1112 CHNS/O Thermo Electron.

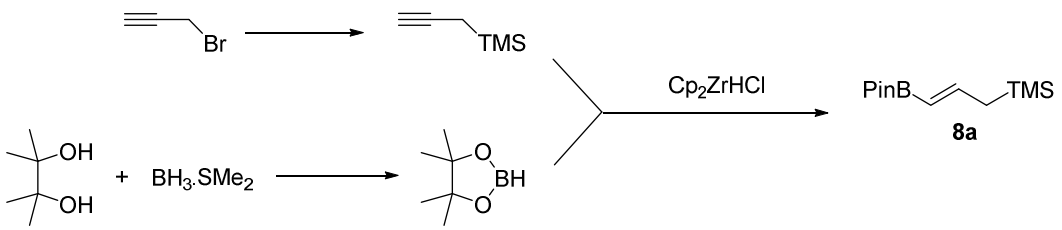
Purifications on silica gel were carried out on Acros silica gel 0.060-0.200 mm, 60 A. Flash chromatography purifications were performed on a Grace Reveleris™ with Reveleris™ flash cartridges. Analytical thin layer chromatography was performed on Merck Silica Gel 60 F_{254} plates. Compounds were visualized by exposure to UV-light (254 nm) and/or by dipping the plated in 2.5% solution of *p*-anisaldehyde in a mixture of $AcOH/H_2SO_4/EtOH$ (1/4/95).

The optical rotations were measured on a Perkin Elmer Model 341 polarimeter (sodium D-line: 589 nm).

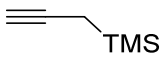
Melting points were measured on a melting point apparatus Stuart SMP10.

II. Synthesis of 1-silyl-3-boryl-2-alkenes 8

A. Hydroboration



Propargyl trimethylsilane



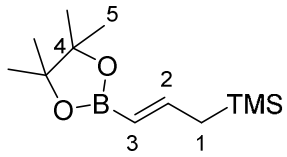
$C_6H_{12}Si$
M = 112.25 g/mol
Colorless liquid
Bp = 90°C (atmospheric pressure)

To a suspension of magnesium (556 mmol, 13.5 g, 2 eq.) in dry Et_2O (60 mL) under argon was added dropwise propargyl bromide (80% in toluene) (278 mmol, 30 mL, 1 eq.) in dry Et_2O (150 mL) to produce a slow reflux. The heterogenous reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. The reaction mixture was filtered by cannula, the resulting solution was cooled at 0°C and chlorotrimethylsilane (236 mmol, 30.2 mL, 0.85 eq.) was added dropwise. The reaction was stirred at room temperature for 2h, then filtered, washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to give the crude reaction product which was purified by distillation (90°C under atmospheric pressure) to afford propargyl trimethylsilane as a colorless liquid (24.8 g, 56%) (product mixed with 8% allene).(lit[87])

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 2.36 (s, 1H, CH), 1.48 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, CH_2), 0.12 (s, 9H, TMS).

[87] Nativi, C.; Taddei, M.; Mann, A. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1131–1144.

(E)-Trimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)silane 8a

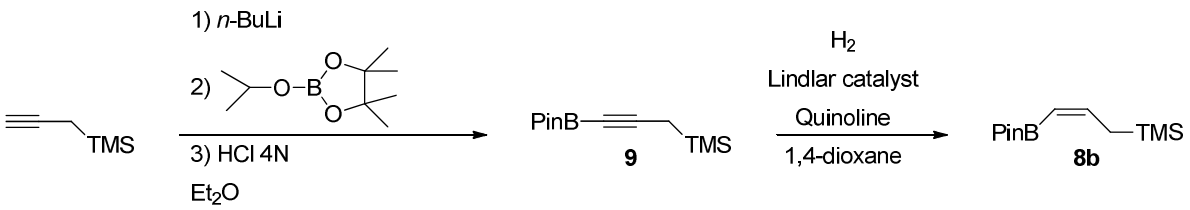


$C_{12}H_{25}BO_2Si$
M = 240.22 g/mol
White solid
Mp = 46°C
Bp = 47°C (2.0 mbar)

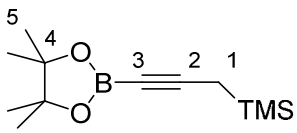
To a solution of freshly sublimated pinacol (75.2 mmol, 9.0 g, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (13 mL) under argon atmosphere at 0°C was added BH_3**.**SMe_2 (75.2 mmol, 7.2 mL, 1 eq.). The solution was stirred at 0°C during 1h and then at r.t. during 12h. Pinacolborane was purified by distillation (45°C under 55 torr, 6.14 g, 50.5 mmol, 68%) before being added slowly to propargyl trimethylsilane (48.1 mmol, 5.4 g, 0.95 eq.) at 0°C. Schwartz's reagent (2.6 mmol, 0.67 g, 0.05 eq.) was then added and the reaction mixture was stirred at r.t. under argon for 3 days. The crude product was diluted by Et_2O and washed with H_2O. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by distillation (47°C under 2.0 mbar) to give **8a** as a white solid (6.61g, 57%).(lit[88])

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.65 (dt, *J* = 16.6, 8.2 Hz, 1H, H_2), 5.23 (dt, *J* = 16.6, 1.3 Hz, 1H, H_3), 1.68 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 2H, H_1), 1.25 (s, 12H, H_5), 0.01 (s, 9H, TMS).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 151.9 (C_2), 82.6 (C_4), 28.2 (C_1), 24.7 (C_5), -1.9 (TMS) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 29.6 (br s).
Anal. calculated for $C_{12}H_{25}BO_2Si$: C 60.00, H 10.49, Found: C 60.13, H 10.74.

B. <u>**Hydrogenation**</u>



Trimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-2-yn-1-yl)silane 9



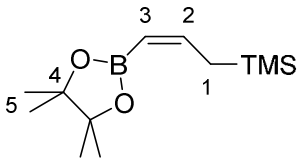
$C_{12}H_{23}BO_2Si$
M = 238.21 g/mol
White solid
Mp = 44°C
Bp = 85-90°C (0.9 mbar)

[88] Selander, N.; Willy, B.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4051–4053.

To a solution of propargyl trimethylsilane (6.0 mmol, 1.13 mL, 1.1 eq.) in dry Et_2O (8 mL) at -30°C under argon was added dropwise 2.5N *n*-BuLi (5.5 mmol, 2.18 mL, 1 eq.). The solution was stirred at 0°C for 1h. 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (5.5 mmol, 1.01 g, 1 eq.) in dry Et_2O (6 mL) was added dropwise at -78°C and was stirred for 3h. HCl 4N in dioxane (6.0 mmol, 1.5 mL, 1.1 eq.) was added and then the mixture was allowed to return to room temperature. The solvents were removed by distillation under argon. The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (85-90°C under 0.9 mbar) to afford **9** as a white solid (0.355 g, 25%).(lit[53])

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 1.59 (s, 2H, H_1), 1.25 (s, 12H, H_5), 0.11 (s, 9H, TMS).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 83.7 (C_4), 24.6 (C_5), 8.6 (C_1), -2.0 (TMS) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 23.6 (br s).

(Z)-Trimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)silane 8b

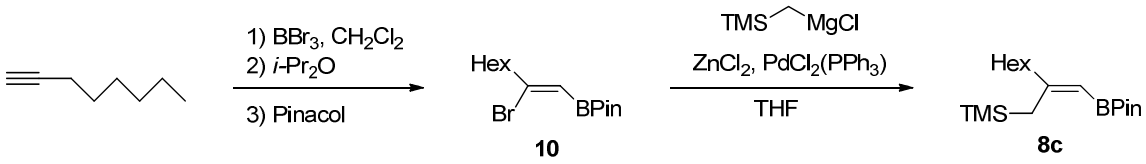


$C_{12}H_{25}BO_2Si$
M = 240.22 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.7 (cyclohexane/EtOAc 90/10)

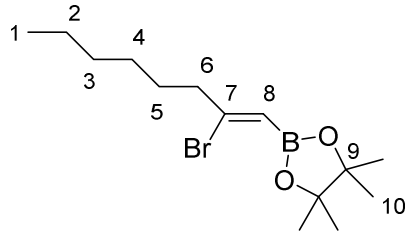
To a solution of product **9** (0.97 mmol, 230 mg, 1 eq.) in dry dioxane (2 mL) under argon atmosphere was added quinoline (0.067 mmol, 10 µL, 0.07 eq.) and Lindlar catalyst (0.097 mmol, 205 mg, 0.1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. under hydrogen atmosphere during 6h, then filtered on celite and concentrated under vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10) to give **8b** as a colorless oil (180 mg, 77%) (*Z/E* 97/3).(lit[58])

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.51 (dt, J = 13.0, 8.9 Hz, 1H, H_2), 5.17 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H_3), 2.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_1), 1.25 (s, 12H, H_5), 0.00 (s, 9H, TMS).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 152.7 (C_2), 82.5 (C_4), 25.3 (C_1), 24.9 (C_5), -1.9 (TMS) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 29.9 (br s).

C. **Bromoboration / Pd-catalyzed cross-coupling**



(Z)-2-(2-Bromooct-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 10

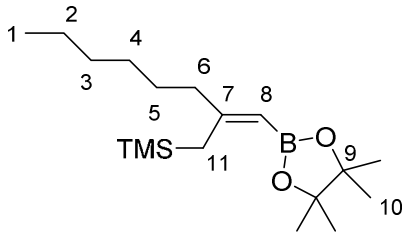


$C_{14}H_{26}BBrO_2$
M = 317.07 g/mol
Colorless oil
Bp = 105-110°C (0.9 mbar)

To a solution of boron tribromide (10.0 mmol, 0.95 mL, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) under argon atmosphere at -78°C was added dropwise a solution of 1-octyne (10.0 mmol, 1.5 mL, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL). The solution was stirred at -78°C during 1h. Diisopropyl ether (23.0 mmol, 3.3 mL, 2.3 eq.) was added and the mixture was slowly allowed to warm to r.t.. After 15h, pinacol (10.0 mmol, 1.2 g, 1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. during 6h. After evaporation of the solvent, the crude product was diluted by Et_2O and washed with H_2O. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (105-110°C under 0.9 mbar) to afford **10** as a colorless oil (1.8 g, 57%).(lit[56])

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.86 (s, 1H, H_8), 2.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_6), 1.64-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.37-1.17 (m, 18H, H_{10}+3CH_2), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_1).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 145.3 (C_7), 83.6 (C_9), 45.3 (C_6), 31.5 (CH_2), 28.1 (CH_2), 28.0 (CH_2), 24.8 (C_{10}), 22.5 (C_2), 14.0 (C_1) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 29.4 (br s).
HRMS (ESI) *m/z* calculated. for $C_{14}H_{26}BBrO_2Na$ $[M+Na]^+$ 339.11069; found 339.1108.

(Z)-Trimethyl(2-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methylene)octyl)silane 8c

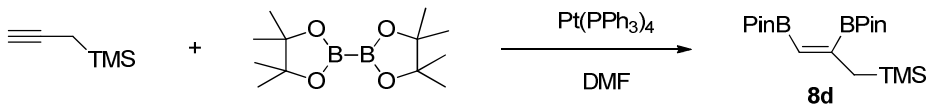


$C_{18}H_{37}BO_2Si$
M = 324.38 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.2 (cyclohexane/EtOAc 98/2)

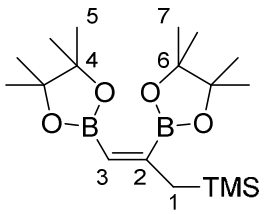
To a stirred solution of **10** (2.21 mmol, 700 mg, 1 eq.), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.022 mmol, 16 mg, 0.01 eq) in dry THF (4,4 mL) was added at 0°C a solution of (trimethylsilyl)methylzinc chloride (1.2 eq.). This reagent was prepared by treating (trimethylsilyl)methyl magnesium chloride (2.78 mmol, 2.8 mL, 1.25 eq., 1.0 M solution in Et_2O) with a solution of $ZnCl_2$ (2.65 mmol, 2.7 mL, 1.2 eq., 1.0 M solution in Et_2O) in dry THF (3 mL) for 2h at 0°C. After stirring at r.t. for 2 h, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, extracted with Et_2O. The organic phase was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. Flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/ Et_2O 98/2) afforded the starting boronate (220 mg) and the desired **8c** as a colorless oil (140 mg, 28 %).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 4.93 (s, 1H, H_8), 2.07 (s, 2H, H_{11}), 1.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_6), 1.50-1.33 (m, 2H, CH_2), 1.32-1.12 (m, 18H, H_{10}+3CH_2), 0.84 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, H_1), 0.03-0.05 (m, 9H, TMS)
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 166.7 (C_7), 82.3 (C_9), 65.8 (C_{11}), 41.8 (C_6), 31.8 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.0 (CH_2), 26.0 (C_{10}), 24.9 (C_2), 14.1 (C_1), -0.9 (TMS) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 29.5 (br s).

D. Pt-catalyzed diboration



(E)-(2,3-Bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)trimethylsilane 8d

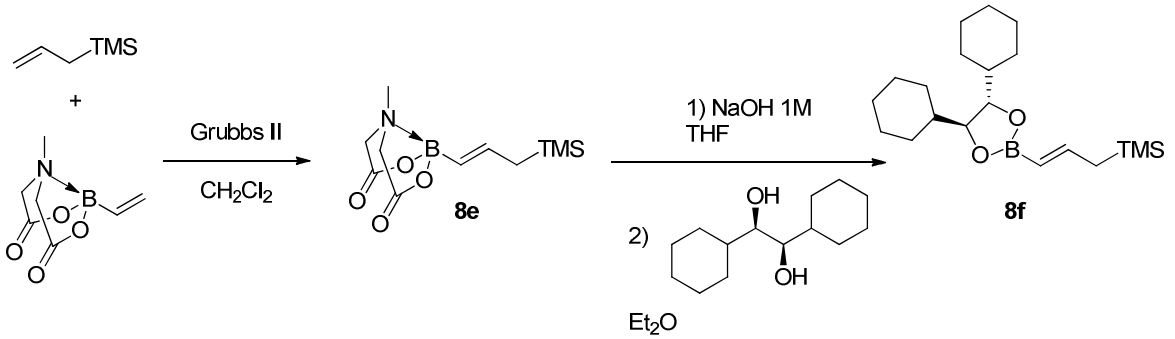


$C_{18}H_{36}B_2O_4Si$
M = 366.18 g/mol
Colorless oil
Bp =110-115°C (0.3 mmHg)

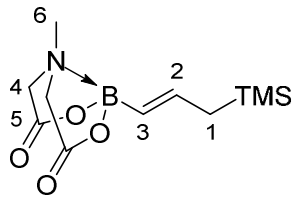
To a solution of propargyl trimethylsilane (12.2 mmol, 1.37 g, 1 eq.) in anhydrous DMF (40 mL) under argon atmosphere at r.t. was added bis(pinacolato)diboron (13.1 mmol, 3.33 g, 1.08 eq.) and tetrakis(triphenylphosphine)platinum (0.61 mmol, 0.76 g, 0.05 eq.). The reaction mixture was heated at 80°C during 6 h. The crude product was diluted with AcOEt and washed with H_2O then brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. After filtration through a silica pad (eluent: cyclohexane/ Et_2O 9/1), the crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (110-115°C under 0.3 mmHg) to afford **8d** as a colorless oil (3.6 g, 81%).(lit[58])

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.62 (s, 1H, H_3), 1.78 (s, 2H, H_1), 1.29 (s, 12H, $H_{5\ or\ 7}$), 1.24 (s, 12H, $H_{5\ or\ 7}$), 0.00 (s, 9H, TMS).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 83.4 ($C_{4\ or\ 6}$), 82.8 ($C_{4\ or\ 6}$), 31.0 (C_1), 24.8 ($C_{5\ or\ 7}$), 24.7 ($C_{5\ or\ 7}$), -1.5 (TMS) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 29.5 (br s).
HRMS (ESI) *m/z* calculated. for $C_{18}H_{36}B_2O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 389.24667; found 389.2466.

E. **Metathesis**



(E)-6-Methyl-2-(3-(trimethylsilyl)prop-1-en-1-yl)-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione 8e

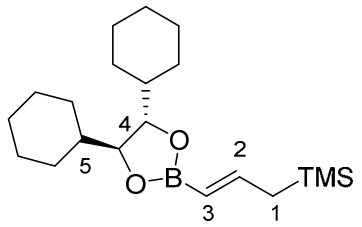


$C_{11}H_{20}BNO_4Si$
M = 269.18 g/mol
Brown solid

To a solution of allyltrimethylsilane (0.90 mmol, 144 µL, 3 eq) in dry dichloromethane under argon atmosphere at r.t. was added 6-methyl-2-vinyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (0.30 mmol, 55 mg, 1 eq.) and Grubbs II (0.03 mmol, 26 mg, 0.1 eq.). The reaction mixture was stirred for 24h at reflux, and concentrated in vacuo. The crude product was washed with pentane, and filtered to afford **8e** as a brown solid (60 mg, 83%) (lit[59] for analogous triisopropylsilane).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.11 (dt, *J* = 16.6, 7.9 Hz, 1H, H_2), 5.29 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_3), 4.16 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H, H_4), 3.96 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H, H_4), 2.99 (s, 3H, H_6), 1.65 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 2H, H_1), 0.01 (s, 9H, TMS).

((E)-3-((4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)trimethylsilane 8f

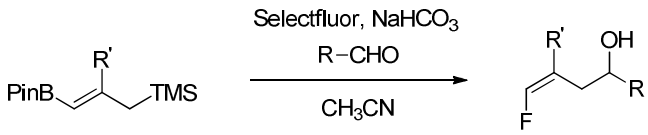


$C_{20}H_{37}BO_2Si$
M = 348.40 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.9 (cyclohexane/EtOAc 90/10)

To a solution of **8e** (0.50 mmol, 135 mg, 1 eq.) in THF was added a 1M sodium hydroxide solution (1.50 mmol, 1.5 mL, 3 eq.). The reaction was stirred at r.t. during 2h, diluted with Et_2O and washed with phosphate buffer solution (pH 7.0). The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was dissolved in Et_2O. (1*R*,2*R*)-1,2-Dicyclohexyl-1,2-ethanediol (0.40 mmol, 90 mg, 0.8 eq.) was added, the reaction mixture was stirred at room temperature for 2h, and concentrated to give the crude reaction product which was purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane/EtOAc 95/5) to afford **8f** as a colorless oil (76 mg, 70%).

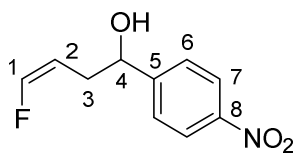
$[\alpha]_D$ = +21 (589 nm, *c* = 0.01, CH_2Cl_2)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.66 (dt, *J* = 17.6, 8.2 Hz, 1H, H_2), 5.23 (dt, *J* = 17.6, 1.1 Hz, 1H, H_3), 3.85 (d, *J* = 5.0, 2H, H_4), 1.77-1.57 (m, 10H, H_1 + 8H_{Cy}), 1.39-0.89 (m, 12H, H_{Cy}), 0.01 (s, 9H, TMS).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 152.0 (C_2), 83.1 (C_4), 43.0 (C_5), 24.7 (C_5), 28.3 (C_{Cy}), 27.4 (C_{Cy}), 26.5 (C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}), 25.9 (C_{Cy}), -1.9 (TMS) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 28.5 (br s).
HRMS (ESI) *m/z* calculated. for $C_{20}H_{37}BO_2NaSi$ $[M+Na]^+$ 371.25536; found 371.2555.

III. Electrophilic one-pot fluorodesilylation/allylboration



General procedure: To a solution of allylsilane (1 eq.) in dry acetonitrile under argon atmosphere at r.t. was successively added $NaHCO_3$ (1 eq.), Selectfluor (1 eq.) and aldehyde (1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 15h. Selectfluor (0.5 eq.) was again then added followed by the same amount of reagent 4h later. After 4 additional hours, the reaction mixture was diluted with water and stirred at r.t. for 1 h. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography.

(Z)-4-Fluoro-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol 12

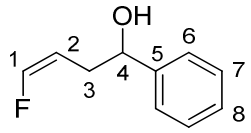


$C_{10}H_{10}FNO_3$
M = 211.19 g/mol
Yellow solid
Rf = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

General procedure starting from **8a** (0.21 mmol, 50 mg, 1 eq.), $NaHCO_3$ (0.21 mmol, 17 mg, 1 eq.), Selectfluor (0.42 mmol, 149 mg, 2 eq.) and *p*-nitrobenzaldehyde (0.21 mmol, 32 mg, 1 eq.) in dry acetonitrile (2.5 mL). Purification of the crude reaction product by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10 then 80/20) afforded **12** as a yellow solid (32 mg, 71%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_6), 6.55 (ddt, J = 85.0, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H_1), 4.89 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H_4), 4.80 (ddt, J = 42.0, 7.7, 4.8 Hz, 1H, H_2), 2.54-2.51 (m, 2H, H_3), 2.05 (br s, 1H, OH).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 150.8 ($C_{5\text{ and }8}$), 149.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 260.1 Hz, C_1), 126.6 (C_6), 123.7 (C_7), 105.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 4.7 Hz, C_2), 72.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.3 Hz, C_4), 32.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 4.2 Hz, C_3).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -126.9 (*E*-isomer: -123.6) (*Z/E* 97/3).
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{10}H_{10}NO_3FNa$ $[M+Na]^+$ 234.05424; found 234.0544.

(Z)-4-Fluoro-1-phenylbut-3-en-1-ol 13

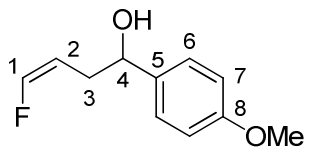


$C_{10}H_{11}FO$
M = 166.19 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

General procedure starting from **8a** (0.42 mmol, 100 mg, 1 eq.), $NaHCO_3$ (0.42 mmol, 35 mg, 1 eq.), Selectfluor (0.84 mmol, 298 mg, 2 eq.) and benzaldehyde (0.42 mmol, 43 µL, 1 eq.) in dry acetonitrile (5 mL). Purification by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10 then 80/20) afforded **13** as a yellow oil (36 mg, 51%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.36 (s, 5H, $H_{6,7,8}$), 6.53 (dd, J = 85.4, 4.6 Hz, 1H, H_1), 4.70 (ddt, J = 42.8, 7.5, 4.6 Hz, 1H, H_2), 4.62 (t, J = 6.5 Hz, 1H, H_4), 2.70-2.54 (m, 2H, H_3), 1.99 (br s, 1H, OH).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 149.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 259.0 Hz, C_1), 143.6 (C_5), 128.5 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 106.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 4.6 Hz, C_2), 73.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 1.9 Hz, C_4), 32.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 4.0 Hz, C_3).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -128.1 (s) (*E*-isomer: -125.5) (*Z/E* 95/5).
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{10}H_{11}OFNa$ $[M+Na]^+$ 1 89.06916; found 189.0691.

(Z)-4-Fluoro-1-(4-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol 14

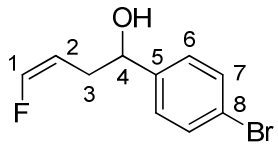


$C_{11}H_{13}FO_2$
M = 196.22 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.10 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

General procedure starting from **8a** (0.42 mmol, 100 mg, 1 eq.), $NaHCO_3$ (0.42 mmol, 35 mg, 1 eq.), Selectfluor (0.84 mmol, 298 mg, 2 eq.) and *p*-anisaldehyde (0.42 mmol, 51 µL, 1 eq.) in dry acetonitrile (5mL). Purification by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/Et_2O 90/10, then 80/20) afforded **14** as a colorless oil (35 mg, 43%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H, $H_{6\ or\ 7}$), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H, $H_{6\ or\ 7}$), 6.51 (ddt, J = 85.4, 4.7, 1.4 Hz, 1H, H_1), 4.78 (ddt, J = 42.7, 7.6, 4.7 Hz, 1H, H_2), 4.68 (dd, J = 7.5, 5.8 Hz, 1H, H_4), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.66-2.49 (m, 2H, H_3), 1.93 (br s, 1H, OH).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 159.1 (C_8), 149.1 (d, J_{C-F} = 258.5 Hz, C_1), 135.8 (C_5), 127.1 ($C_{6\ or\ 7}$), 113.8 ($C_{6\ or\ 7}$), 106.7 (d, J_{C-F} = 4.7 Hz, C_2), 73.1 (d, J_{C-F} = 1.8 Hz, C_4), 55.2 (OMe), 32.4 (d, J_{C-F} = 4.1 Hz, C_3).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -128.2 (*E*-isomer: -125.7) (*Z/E* 93/7)
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{11}H_{13}O_2FNa$ $[M+Na]^+$ 219.07973; found 219.0798.

(Z)-1-(4-Bromophenyl)-4-fluorobut-3-en-1-ol 15

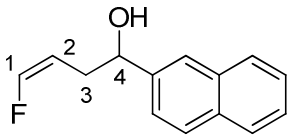


$C_{10}H_{10}BrFO$
M = 245.09 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

General procedure starting from **8a** (0.42 mmol, 100 mg, 1 eq.), $NaHCO_3$ (0.42 mmol, 35 mg, 1 eq.), Selectfluor (0.84 mmol, 298 mg, 2 eq.) and *p*-bromobenzaldehyde (0.42 mmol, 78 mg, 1 eq.) in dry acetonitrile (5mL). Purification of the crude reaction product by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10 then 80/20) afforded **15** as a colorless oil (50 mg, 49%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_7), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_6), 6.54 (ddt, J = 85.2, 4.5, 1.4 Hz, 1H, H_1), 4.77 (ddt, J = 42.6, 7.6, 4.8 Hz, 1H, H_2), 4.72 (dd, J = 7.1, 5.6, Hz, 1H, H_4), 2.65-2.49 (m, 2H, H_3), 2.06 (br s, 1H, OH).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 149.4 (d, J_{C-F} = 259.1 Hz, C_1), 142.6 (C_5), 131.5 (C_7), 127.5 (C_6), 121.5 (C_8), 106.1 (d, J_{C-F} = 4.6 Hz, C_2), 72.8 (d, J_{C-F} = 2.1 Hz, C_4), 32.5 (d, J_{C-F} = 4.2 Hz, C_3).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -127.6 (*E*-isomer: -124.7) (*Z/E* 95/5).
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{10}H_{10}OFBrNa$ $[M+Na]^+$ 266.97967; found 266.9798.

(Z)-4-Fluoro-1-(naphthalen-2-yl)but-3-en-1-ol 16

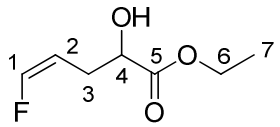


$C_{14}H_{13}FO$
M = 216.25 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

General procedure starting from **8a** (0.42 mmol, 100 mg, 1 eq.), $NaHCO_3$ (0.42 mmol, 35 mg, 1 eq.), Selectfluor (0.84 mmol, 298 mg, 2 eq.) and 2-naphtaldehyde (0.42 mmol, 65mg, 1 eq.) in dry acetonitrile (5mL). Purification by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10 then 80/20) afford **16** as a colorless oil (41 mg, 46%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.81-7.86 (m, 4H, H_{Ar}), 7.51-7.45 (m, 3H, H_{Ar}), 6.53 (ddt, J = 85.3, 4.7, 1.4 Hz, 1H, H_1), 4.91 (dd, J = 6.9, 6.1 Hz, 1H, H_4), 4.82 (ddt, J = 42.8, 7.6, 4.7 Hz, 1H, H_2), 2.76-2.63 (m, 2H, H_3), 2.05 (br s, 1H, OH).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 149.3 (d, J_{C-F} = 258.7 Hz, C_1), 141.0 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 123.9 (CH_{Ar}), 106.5 (d, J_{C-F} = 4.5 Hz, C_2), 73.6 (d, J = 2.1 Hz, C_4), 32.4 (d, J_{C-F} = 4.0 Hz, C_3).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -127.9 (*E*-isomer: -125.2) (*Z/E* 93/7).
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{14}H_{13}OFNa$ $[M+Na]^+$ 239.08481; found 239.0849.

(Z)-Ethyl 5-fluoro-2-hydroxypent-4-enoate 17

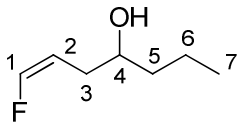


$C_7H_{11}FO_3$
M = 162.16 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.10 (cyclohexane/EtOAc 90/10)

General procedure starting from **8a** (0.42 mmol, 100 mg, 1 eq.), $NaHCO_3$ (0.42 mmol, 35 mg, 1 eq.), Selectfluor (0.84 mmol, 298 mg, 2 eq.) and ethyl glyoxylate solution (50% in toluene) (0.42 mmol, 83 µL, 1 eq.) in dry acetonitrile (5mL). Purification of the crude reaction product by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10 then 80/20) afforded **17** as a colorless oil (43 mg, 63%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.53 (ddt, J = 85.1, 4.5, 1.4 Hz, 1H, H_1), 4.85 (dtd, J = 42.1, 7.5, 4.5 Hz, 1H, H_2), 4.30-4.19 (m, 3H, H_4 + H_6), 2.90 (br s, 1H, OH), 2.60-2.56 (m, 2H, H_3), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_7).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 174.3 (C_5), 149.4 (d, J_{C-F} = 259.7 Hz, C_1), 104.9 (d, J_{C-F} = 4.6 Hz, C_2), 69.6 (d, J_{C-F} = 2.0 Hz, C_4), 61.9 (C_6), 27.9 (d, J_{C-F} = 4.9 Hz, C_3), 14.1 (C_7).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -127.4 (*E*-isomer: -124.5) (*Z/E* 98/2).
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_7H_{11}O_3FNa$ $[M+Na]^+$ 185.05899; found 185.0592.

(Z)-1-Fluorohept-1-en-4-ol 18

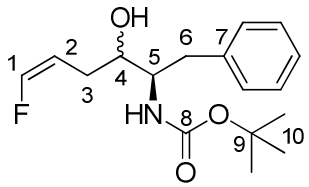


$C_7H_{13}FO$
M = 132.18 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.10 (cyclohexane/Et_2O 90/10)

General procedure starting from **8a** (0.42 mmol, 100 mg, 1 eq.), $NaHCO_3$ (0.42 mmol, 35 mg, 1 eq.), Selectfluor (0.84 mmol, 298 mg, 2 eq.) and butyraldehyde (0.42 mmol, 37µL, 1 eq.) in dry acetonitrile (5mL). Purification of the crude reaction product by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/Et_2O 90/10 then 80/20) afforded **18** as a colorless oil (19 mg, 35%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.56 (ddt, *J* = 85.7, 4.7, 1.4 Hz, 1H, H_1), 4.85 (dtd, *J* = 43.1, 7.7, 4.7 Hz, 1H, H_2), 3.70-3.62 (m, 1H, H_4), 2.33-2.21 (m, 2H, H_3), 1.57 (br s, 1H, OH), 1.45-1.40 (m, 4H, H_5 + H_6), 0.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_7).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 149.0 (d, J_{C-F} = 257.3 Hz, C_1), 106.8 (d, J_{C-F} = 4.8 Hz, C_2), 70.7 (C_4), 38.9 (C_5), 30.6 (d, J_{C-F} = 3.8 Hz, C_3), 18.7 (C_6), 13.9 (C_7).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -128.7 (*E*-isomer: -125.8) (*Z/E* 95/5)
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_7H_{13}OFNa$ $[M+Na]^+$ 155.08481; found 155.0849.

Tert-butyl (2R,Z)-6-fluoro-3-hydroxy-1-phenylhex-5-en-2-ylcarbamate 19



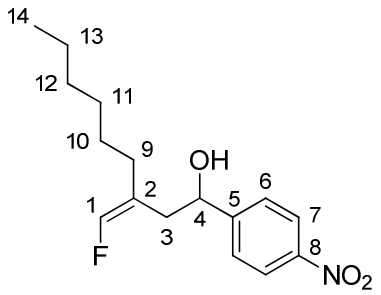
$C_{17}H_{24}FNO_3$
M = 309.38 g/mol
White solid
Rf = 0.10 (cyclohexane/EtOAc 90/10)

General procedure starting from **8a** (0.25 mmol, 60 mg, 1 eq.), $NaHCO_3$ (0.25 mmol, 21 mg, 1 eq.), Selectfluor (0.50 mmol, 177 mg, 2 eq.) and *N*-Boc-D-phenylalaninal (0.25 mmol, 62 mg, 1 eq.) in dry acetonitrile (5mL). Purification of the crude reaction product (2 diastereoisomers **A**/**B** 45/55) by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10 then 80/20) afford **19** as a white solid (51 mg, 66%). (d.r. **A**/**B** 70/30).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) (**diastereoisomer A and B, 70/30**) 7.32-7.28 (m, $2H_{Ar}$ **A** + $2H_{Ar}$ **B**), 7.24-7.19 (m, $3H_{Ar}$ **A** + $3H_{Ar}$ **B**), 6.58 (dd, *J* = 85.5, 4.7 Hz, $1H_1$ **A**), 6.53 (dd, *J* = 85.4, 4.7 Hz, $1H_1$ **B**), 4.92 (ddt, *J* = 42.9, 7.5, 5.1 Hz, $1H_2$ **A**), 4.87-4.70 (m, $1H_2$ **B** + OH **B**), 4.58 (br s, OH **A**), 3.86-3.68 (m, $1H_5$ **A** + $1H_5$ **B** + $1H_4$ **A**), 3.61 (ddd, *J* = 7.9, 5.2, 2.5 Hz, $1H_4$ **B**), 2.97-2.77 (m, $2H_6$ **A** + $2H_6$ **B**), 2.49-2.23 (m, $2H_3$ **A** + $2H_3$ **B**), 1.6 (br s, NH **A** + NH **B**), 1.41 (s, $9H_{10}$ **B**), 1.36 (s, $9H_{10}$ **A**).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 156.2 (C_8), 149.3 (d, J_{C-F} = 258.6 Hz, C_1), 138.3 (C_7), 129.3 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 106.6 (C_2), 79.5 (C_9), 73.1 (C_4), 70.8 (C_4), 55.3 (C_5), 38.4 (C_6), 28.3 (C_{10}), 28.2 (C_{10}), 27.1 (C_3).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) major diastereoisomer **B** -128.1 (*E*-isomers: -125.3, *Z/E* 97/3); minor diastereoisomer **A** -128.3 (*E*-isomers: 125.7, Z/E 98/2).
Anal. calculated for $C_{17}H_{24}FNO_3$: C 66.00, H 7.82, N 4.53, Found: C 66.05, H 7.94, N 4.74.

(Z)-3-(Fluoromethylene)-1-(4-nitrophenyl)nonan-1-ol 20

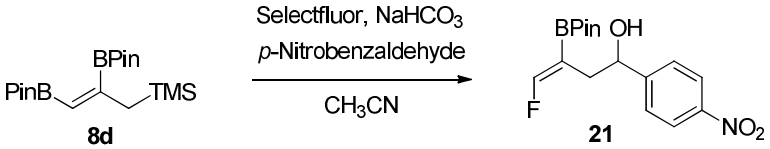


$C_{16}H_{22}FNO_3$
M = 295.35 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 85/15)

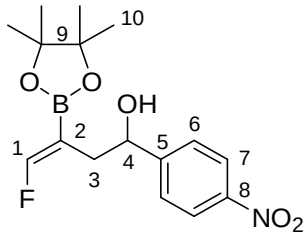
General procedure starting from **8c** (0.20 mmol, 65 mg, 1 eq.), $NaHCO_3$ (0.20 mmol, 17 mg, 1 eq.), Selectfluor (0.40 mmol, 142 mg, 2 eq.) and *p*-nitrobenzaldehyde (0.20 mmol, 35 mg, 1 eq.) in dry acetonitrile (5 mL). Purification of the crude reaction product by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 85/15) afford **20** as a colorless oil (32 mg, 54%).
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_7), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_6), 6.52 (d, *J* = 86.2 Hz, 1H, H_1), 5.00-4.92 (m, 1H, H_4), 2.63 (ddd, *J* = 14.0, 8.7, 1.9 Hz, 1H, H_3), 2.41 (ddd, *J* = 14.0, 4.5, 2.6 Hz, 1H, H_3), 2.15 (br s, 1H, OH), 1.92-1.83 (m, 2H, H_9), 1.42-1.33 (m, 2H, H_{10}), 1.33-1.20 (m, 6H, $H_{11,12\ and\ 13}$), 0.88 (t, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 3H, H_{14}).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 151.3 (C_5), 147.3 (C_8), 147.0 (d, J_{C-F} = 257.1 Hz, C_1), 126.6 (C_6), 123.6 (C_7), 118.3 (d, J_{C-F} = 3.1 Hz, C_2), 71.5 (d, J_{C-F} = 2.8 Hz, C_4), 36.6 (d, J_{C-F} = 3.7 Hz, C_3), 31.5 (CH_2), 29.8 (d, J_{C-F} = 6.5 Hz, C_9), 28.8 (C_{10}), 27.4 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.0 (C_{14}).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -133.3 (s), product E: -129.5 (s). (Z/E 93/7)
^{1}H-^{1}H NOESY: correlation between H_1 and H_9, $H_{9'}$
^{1}H-^{19}F HOESY: correlation between F et H_3, $H_{3'}$
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{16}H_{22}NO_3FNa$ $[M+Na]^+$ 318.14814; found 318.1480.

IV. Access to vinylic and allylic fluorides from diboronate 8d

A. <u>Electrophilic one-pot fluorodesilylation/allylboration</u>



(Z)-4-Fluoro-1-(4-nitrophenyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-ol 21

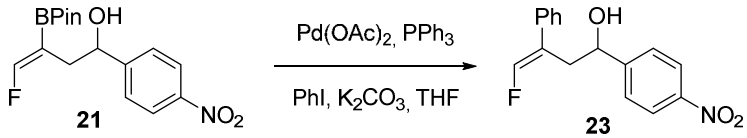


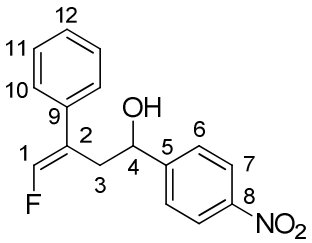
$C_{16}H_{21}BFNO_5$
M = 337.15 g/mol
Yellow solid
Mp = 91°C

To a solution of **8d** (0.56 mmol, 205 mg, 1 eq.) in dry acetonitrile (6.6 mL) under argon atmosphere at r.t. was added $NaHCO_3$ (0.56 mmol, 47 mg, 1 eq.), Selectfluor (0.84 mmol, 300 mg, 1.5 eq.) and *p*-nitrobenzaldehyde (0.56 mmol, 85 mg, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 15h, diluted with water and stirred at r.t. for 1 h. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo to give product **21** as a yellow solid (175 mg, 93%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_6), 6.94 (d, J = 88.1 Hz, 1H, H_1), 4.94 (ddd, J = 7.2, 3.8, 3.8 Hz, 1H, H_4), 3.29 (d, J = 3.8 Hz, 1H, OH), 2.70-2.59 (m, 2H, H_3), 1.26 (s, 12H, H_{10}).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 158.4 (d, J_{C-F} = 282.8 Hz, C_1), 151.6 (C_5), 147.1 (C_8), 126.6 (C_6), 123.4 (C_7), 84.2 (C_9), 72.9 (d, J_{C-F} = 1.8 Hz, C_4), 33.9 (d, J_{C-F} = 6.8 Hz, C_3) 24.7 (C_{10}) (the α carbon to boron was not visible).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -101.5 (s)
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 30.3 (br s).
^{1}H-^{19}F HOESY: correlation between F et H_3, $H_{3'}$
HRMS (ESI) *m/z* calculated. for $C_{16}H_{21}NO_5FBNa$ $[M+Na]^+$ 360.13945; found 360.1395.

B. <u>Access to vinylic fluoride 23 from 21</u>



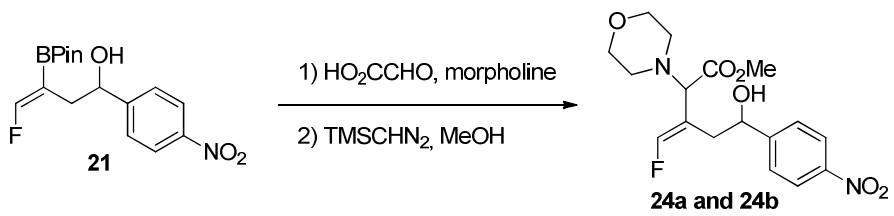


$C_{16}H_{14}FNO_3$
M = 287.29 g/mol
Yellow solid
Mp = 127°C
Rf = 0.3 (cyclohexane/EtOAc 90/10)

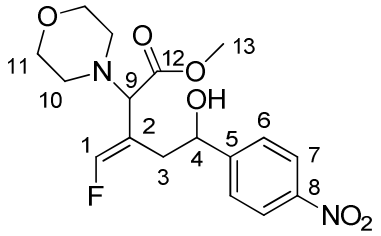
To a solution of **21** (0.33 mmol, 110 mg, 1 eq.) in anhydrous THF (3.5 mL) under argon atmosphere at r.t. was added palladium(II) acetate (0.017 mmol, 4 mg, 0.05 eq.), triphenylphosphine (0.05 mmol, 13 mg, 0.15 eq.) and a saturated aqueous solution of K_2CO_3 (62 µL). The reaction mixture was heated at reflux during 6h. The solvent was evaporated and the crude product was diluted by CH_2Cl_2 and washed with H_2O and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10) to afford **23** as a yellow solid (45 mg, 42%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_7), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_6), 7.38-7.32 (m, 3H, $H_{11 \text{ and } 12}$), 7.28 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H_{10}), 6.84 (d, J = 84.6 Hz, 1H, H_1), 4.86 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H, H_4), 3.06 (ddd, J = 14.3, 8.1, 2.8 Hz, 1H, H_3), 2.95 (dddd, J = 14.3, 5.5, 2.8, 0.8 Hz, 1H, H_3), 2.06 (br s, 1H, OH).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 150.9 (C_5), 147.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 262.7 Hz, C_1), 147.4 (C_8), 135.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.6 Hz, C_9), 128.9 ($C_{11 \text{ or } 12}$), 128.0 ($C_{11 \text{ or } 12}$), 126.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.9 Hz, C_{10}), 126.7 (C_6), 123.5 (C_7), 121.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.1 Hz, C_2), 71.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.5 Hz, C_4), 37.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.8 Hz, C_3).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -127.2 (s)
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{16}H_{14}NO_3FNa$ $[M+Na]^+$ 310.08554; found 310.0854.

C. <u>Access to aminoesters 24a and b from 21</u>



(E)-Methyl 3-(fluoromethylene)-5-hydroxy-2-morpholino-5-(4-nitrophenyl) pentanoate 24a and 24b



$C_{17}H_{21}FN_2O_6$
M = 368.36 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.15 et 0.10 (cyclohexane/EtOAc 70/30)

To a solution of **21** (0.28 mmol, 94 mg, 1 eq.) in hexafluoropropan-2-ol under argon atmosphere at r.t. was added glyoxylic acid monohydrate (0.48 mmol, 44 mg, 1.7 eq.) and morpholine (0.48 mmol, 42 µL, 1.7 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 3d and evaporated. To a solution of the crude product in anhydrous THF (1.2 mL) and MeOH (0.6 mL) was added (trimethylsilyl)diazomethane (2M solution in diethyl ether, 0.42 mmol, 210 µL, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 15h and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 70/30) to afford 20 mg of **24a** and 15 mg of **24b** as yellow oils (34%, d.r. 60/40).

Major diastereoisomer **24a**

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_7), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_6), 6.84 (d, *J* = 82.8 Hz, 1H, H_1), 4.83 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H_4), 3.82-3.75 (m, 5H, , $H_{11 \text{ and } 9}$), 3.75 (s, 3H, H_{13}), 3.07 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H_3), 2.86-2.80 (m, 4H, H_{10}), 2.22-2.16 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 169.0 (C_{12}), 151.6 (C_5), 151.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 264.3 Hz, C_1), 147.2 (C_8), 126.4 (C_6), 123.6 (C_7), 114.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 9.4 Hz, C_2), 72.2 (C_4), 68.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz, C_9), 66.6 (C_{11}), 52.0 (C_{13}), 49.5 (C_{10}), 39.2 (C_3).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -122.4 (s)

HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{17}H_{21}N_2O_6FNa$ $[M+Na]^+$ 391.12813; found 391.1280.

Minor diastereoisomer **24b**

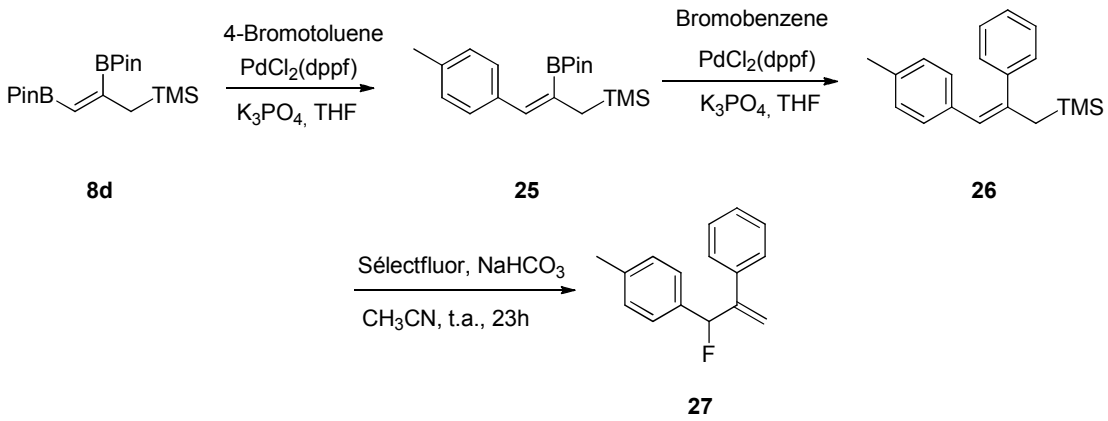
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_7), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_6), 6.74 (d, *J* = 82.6 Hz, 1H, H_1), 4.77 (dd, *J* = 9.5, 1.5 Hz, 1H, H_4), 3.80 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H, H_{11}), 3.74 (s, 3H, H_{13}), 3.48 (s, 1H, H_9), 2.82 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H_3), 2.72-2.62 (m, 4H, H_{10}), 2.43-2.36 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 168.7 (C_{12}), 152.0 (C_5), 150.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 266.8 Hz, C_1), 147.2 (C_8), 126.5 (C_6), 123.5 (C_7), 115.5 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.1 Hz, C_2), 72.3 (C_4), 69.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz, C_9), 66.3 (C_{11}), 52.4 (C_{13}), 51.1 (C_{10}), 35.7 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.4 Hz, C_3).

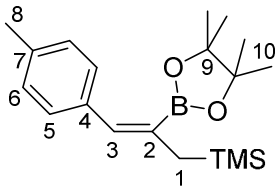
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -119.5 (s)

HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{17}H_{21}N_2O_6FNa$ $[M+Na]^+$ 391.12813; found 391.1281.

D. Access to allylic fluoride 27 from 8d



(E)-Trimethyl(2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-p-tolylallyl)silane 25

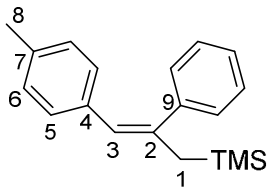


$C_{19}H_{31}BO_2Si$
M = 330.34 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.15 (cyclohexane 100%)

To a solution of **8d** (0.18 mmol, 66 mg, 1 eq.) in anhydrous THF (1.3 mL) and water (32 µL) under argon atmosphere at r.t. was added [1,1′-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II) (0.004 mmol, 3 mg, 0.02 eq.), potassium phosphate tribasic monohydrate (0.54 mmol, 124 mg, 3 eq.) and 4-bromotoluene (0.18 mmol, 31 mg, 1 eq.). The reaction mixture was heated at reflux during 3h and diluted with water. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane 100%) to afford **25** as a colorless oil (30 mg, 51%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, $H_{5\ or\ 6}$), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, $H_{5\ or\ 6}$), 6.72 (s, 1H, H_3), 2.32 (s, 3H, H_8), 1.80 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H, H_1), 1.27 (s, 12H, H_{10}), 0.07 (s, 9H, TMS).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 138.5 (C_3), 136.5 ($C_{4\ or\ 7}$), 136.0 ($C_{4\ or\ 7}$), 128.4 ($C_{5\ or\ 6}$), 127.9 ($C_{5\ or\ 6}$), 83.3 (C_9), 27.6 (C_1), 24.9 (C_{10}), 21.1 (C_8), -1.3 (TMS) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 30.8 (br s).
^{1}H -^{1}H NOESY: correlation between H_3 and H_1
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{19}H_{31}O_2BNaSi$ $[M+Na]^+$ 353.20841; found 353.2089.

(E)-(2-Phenyl-3-p-tolylallyl)trimethyl silane 26

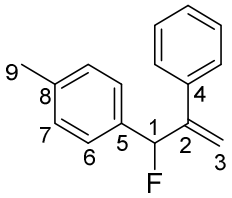


$C_{19}H_{24}Si$
M = 280.48 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.60 (cyclohexane 100%)

To a solution of **25** (0.18 mmol, 60 mg, 1 eq.) in anhydrous THF (1.4 mL) and water (32 µL) under argon atmosphere at r.t. was added [1,1′-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II) (0.004 mmol, 3 mg, 0.02 eq.), potassium phosphate tribasic monohydrate (0.54 mmol, 124 mg, 3 eq.) and bromobenzene (0.22 mmol, 23 µL, 1.2 eq.). The reaction mixture was heated at reflux during 6h and diluted with water. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane 100%) to afford **26** as a colorless oil (38 mg, 76%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.30-7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, $H_{5\ or\ 6}$), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, $H_{5\ or\ 6}$), 6.30 (s, 1H, H_3), 2.26 (s, 3H, H_8), 2.06 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, H_1), -0.06 (s, 9H, TMS).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 142.7 ($C_{2\ or\ 9}$), 140.6 ($C_{2\ or\ 9}$), 135.2 ($C_{4\ or\ 7}$), 135.1 ($C_{4\ or\ 7}$), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 124.2 (C_3), 31.2 (C_1), 21.0 (C_8), -1.3 (TMS).
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{19}H_{24}NaSi$ $[M+Na]^+$ 303.1545; found 303.1542.

1-(1-Fluoro-2-phenylallyl)-4-methylbenzene 27



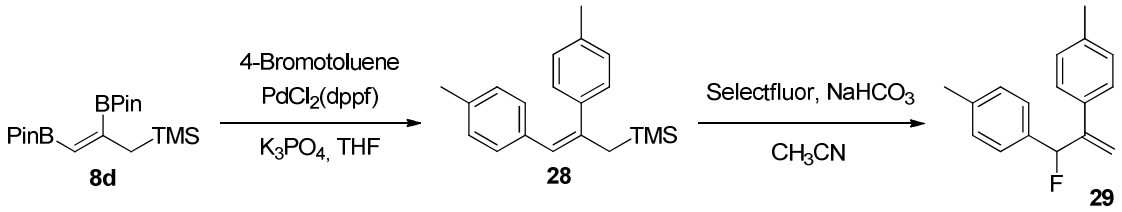
$C_{16}H_{15}F$
M = 226.29 g/mol
Colorless oil

To a solution of **26** (0.12 mmol, 34 mg, 1 eq.) in dry acetonitrile (1.6 mL) under argon atmosphere at r.t. was added $NaHCO_3$ (0.12 mmol, 10 mg, 1 eq.) and Selectfluor (0.12 mmol, 43 mg, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t., and then two additional portions (0.5 eq.) of Selectfluor were successively added after 4h and 8h. The reaction was stirred at r.t. during 15h and diluted with water. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo to afford **27** as colorless oil (15 mg, 56%).

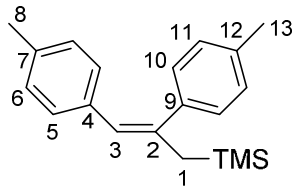
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.33-7.24 (m, 7H, H_{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, $H_{6\ or\ 7}$), 6.30 (d, *J* = 46.9 Hz, 1H, H_1), 5.61 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_3), 5.50 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H_3), 2.34 (s, 3H, H_9).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 146.6 (d, J_{C-F} = 19.7 Hz, C_2), 138.5 (d, J_{C-F} = 2.8 Hz, C_4), 138.2 (C_8), 135.0 (d, J_{C-F} = 20.7 Hz, C_5), 129.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 115.2 (d, J_{C-F} = 9.5 Hz, C_3), 94.1 (d, J_{C-F} = 175.2 Hz, C_1), 21.2 (C_9).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -165.2 (s)
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{16}H_{15}FNa$ $[M+Na]^+$ 249.10555; found 249.1055.

E. Access to allylic fluoride 29 from 8d



(E)-(2,3-Di-p-tolylallyl)trimethylsilane 28

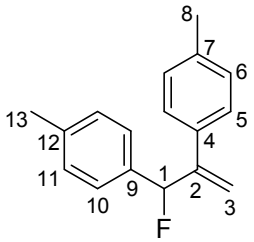


$C_{20}H_{26}Si$
M = 294.51 g/mol
Colorless solid
Mp = 66°C
R_f=0.60 (cyclohexane 100%)

To a solution of **8d** (0.42 mmol, 152 mg, 1 eq.) in anhydrous THF (3 mL) and water (76 µL) under argon atmosphere at r.t. was added [1,1′-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II) (0.008 mmol, 6 mg, 0.02 eq.), potassium phosphate tribasic monohydrate (1.26 mmol, 290 mg, 3 eq.) and 4-bromotoluene (1.26 mmol, 215 mg, 3 eq.). The reaction mixture was heated at reflux during 48h and diluted with water. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane 100%) to afford **28** as a colorless solid (77 mg, 62%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.29-7.22 (m, 4H, H_{Ar}), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 2H, $H_{5\ or\ 6}$), 7.02 (d, J = 7.0 Hz, 2H, $H_{5\ or\ 6}$), 6.42 (s, 1H, H_3), 2.52 (s, 3H, $H_{8\ or\ 13}$), 2.43 (s, 3H, $H_{8\ or\ 13}$), 2.21 (s, 2H, H_1), -0.11 (s, 9H, TMS).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 140.5 ($C_{2,9\ or\ 12}$), 139.5 ($C_{2,9\ or\ 12}$), 136.3 ($C_{2,9\ or\ 12}$), 135.3 ($C_{4\ or\ 7}$), 134.9 ($C_{4\ or\ 7}$), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 123.8 (C_3), 31.5 (C_1), 21.2 ($C_{8\ or\ 13}$), 21.0 ($C_{8\ or\ 13}$), -1.8 (TMS).
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{17}H_{21}N_2O_6FNa$ $[M+Na]^+$ 294.18038; found 294.1805.

4,4'-(1-Fluoroprop-2-ene-1,2-diyl)bis(methylbenzene) 29

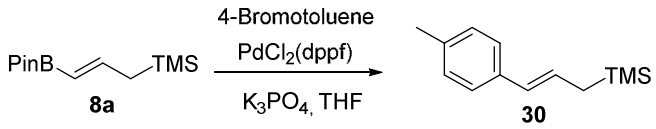


$C_{17}H_{17}F$
M = 240.32 g/mol
Colorless solid

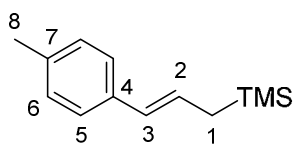
To a solution of **28** (0.14 mmol, 41 mg, 1 eq.) in dry acetonitrile (1.6 mL) under argon atmosphere at r.t. was added $NaHCO_3$ (0.14 mmol, 11 mg, 1 eq.) and Selectfluor (0.14 mmol, 50 mg, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t.. Two additional portions of Selectfluor (0.5 eq.) were successively added after 4h and 8h. The reaction was stirred at r.t. during 15h and diluted with water. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo to afford **29** as a colorless solid (22 mg, 65%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H, $H_{5\ or\ 6}$), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H, $H_{10\ or\ 11}$), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H, $H_{10\ or\ 11}$), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 2H, $H_{5\ or\ 6}$), 6.28 (d, J = 46.9 Hz, 1H, H_1), 5.58 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H, H_3), 5.45 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H, H_3), 2.33 (s, 3H, $H_{8\ or\ 13}$), 2.30 (s, 3H, $H_{8\ or\ 13}$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 146.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 19.6 Hz, C_2), 138.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.9 Hz C_4), 137.6 ($C_{7\ or\ 12}$), 136.5 ($C_{7\ or\ 12}$), 135.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.2 Hz, C_9), 129.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 114.4 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 10.1 Hz, C_3), 94.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 174.5 Hz, C_1), 21.2 ($C_{8\ or\ 13}$), 21.1 ($C_{8\ or\ 13}$).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) -165.0 (s)
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{17}H_{18}F$ $[M+H]^+$ 241.13925; found 241.1391.

F. <u>Access to allylic fluorides 31 + 32 from 8a</u>



(E)-Trimethyl(3-(p-tolyl)allyl)silane 30



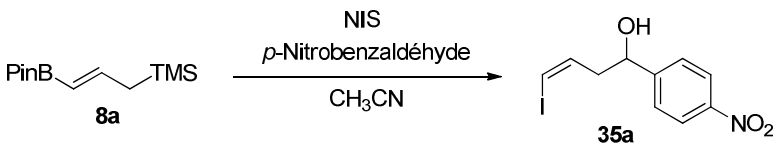
$C_{20}H_{26}Si$
M = 294.51 g/mol
Colorless oil
Bp = 40-45°C (0.9 mbar)

To a solution of **8a** (0.83 mmol, 200 mg, 1 eq.) in anhydrous THF (5.8 mL) and water (0.15 mL) under argon atmosphere at r.t. was added [1,1′-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II) (0.0166 mmol, 12 mg, 0.02 eq.), potassium phosphate tribasic monohydrate (2.49 mmol, 573 mg, 3 eq.) and 4-bromotoluene (0.91 mmol, 156 mg, 1.1 eq.). The reaction mixture was heated at reflux during 15h and diluted with water. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrohr) (40-45°C under 0.9 mbar) to afford **30** as a colorless oil (130 mg, 77%).(lit[89])

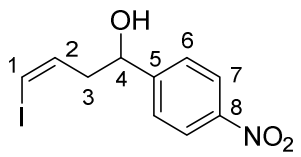
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, $H_{5\ or\ 6}$), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, $H_{5\ or\ 6}$), 6.31-6.08 (m, 2H, $H_{2\ and\ 3}$), 2.33 (s, 3H, H_8), 1.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H_1), 0.06 (s, 9H, TMS).

V. Electrophilic halogenations of 8a with *N*-halosuccinimides

A. Access to 1-iodoalkene 35a



(Z)-4-Iodo-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol 35a



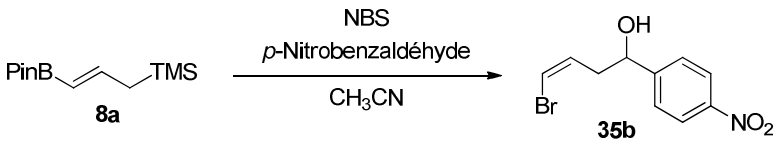
$C_{10}H_{10}INO_3$
M = 319.10 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

To a solution of **8a** (0.26 mmol, 63 mg, 1 eq.) in dry acetonitrile (1.7 mL) under argon atmosphere at r.t. was added *N*-iodosuccinimide (0.39 mmol, 89 mg, 1.5 eq.) and *p*-nitrobenzaldehyde (0.26 mmol, 39 mg, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 15h and concentrated under vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane/EtOAc 80/20) to afford **35a** as a yellow oil (13 mg, 16%, *Z*/*E* 85/15).

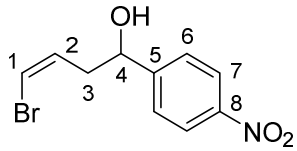
[89] Evans, D. A.; Aye, Y.; Wu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2071–2073.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomer *Z:* 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_7), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_6), 6.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_1), 6.27 (dt, *J* = 7.5, 7.0 Hz, 1H, H_2), 4.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_4), 2.63 (dd, *J* = 7.0, 6.5 Hz, 2H, H_3), 2.10 (br s, 1H, OH**). Characteristic signals for isomer *E:*** 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_6), 6.51 (dt, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 1H, H_2), 6.19 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H_1), 4.88 (dd, *J* = 6.9, 5.5 Hz, 1H, H_4), 2.51-2.43 (m, 2H, H_3).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomer *Z:* 150.6 ($C_{5\ or\ 8}$), 147.4 ($C_{5\ or\ 8}$), 136.0 (C_2), 126.6 (C_6), 123.8 (C_7), 86.3 (C_1), 72.0 (C_4), 44.1 (C_3). **Characteristic signals for isomer *E:*** 126.5 (C_6), 123.7 (C_7), 71.8 (C_4), 45.5 (C_3).
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{10}H_{10}NO_3INa$ $[M+Na]^+$ 341.96032; found 341.9607.

B. Access to 1-bromoalkene 35b



(Z)-4-Bromo-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol 35b

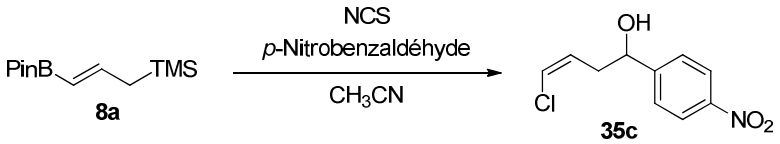


$C_{10}H_{10}BrNO_3$
M = 272.10 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

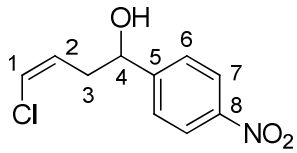
To a solution of **8a** (0.47 mmol, 112 mg, 1 eq.) in dry acetonitrile (3.0 mL) under argon atmosphere at r.t. was added *N*-bromosuccinimide (0.71 mmol, 125 mg, 1.5 eq.) and *p*-nitrobenzaldehyde (0.47 mmol, 71 mg, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 15h and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10) to afford **35b** as a yellow oil (55 mg, 43%, *Z*/*E* 85/15).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomer *Z:* 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_7), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_6), 6.32 (dt, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H, H_1), 6.16 (dt, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, H_2), 4.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_4), 2.68 (ddd, *J* = 7.1, 6.5, 1.3 Hz, 2H, H_3), 2.29 (br s, 1H, OH). **Characteristic signals for isomer *E:*** 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_6), 4.88 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H, H_4), 2.52-2.43 (m, 2H, H_3).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomer *Z:* 150.7 ($C_{5\ or\ 8}$), 147.4 ($C_{5\ or\ 8}$), 129.5 (C_2), 126.6 (C_6), 123.7 (C_7), 111.3 (C_1), 72.0 (C_4), 39.3 (C_3). **Characteristic signals for isomer *E:*** 132.6 (C_2), 126.5 (C_6), 123.7 (C_7), 108.3 (C_1), 72.0 (C_4), 42.5 (C_3).
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{10}H_{10}NO_3BrNa$ $[M+Na]^+$ 293.97417; found 293.9741.

C. Access to 1-chloroalkene 35c



(Z)-4-Chloro-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol 35c



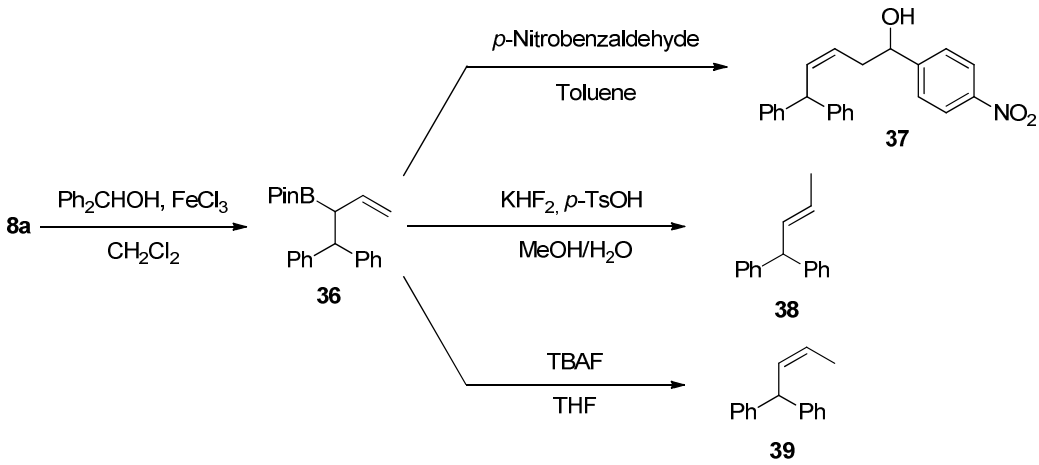
$C_{10}H_{10}ClNO_3$
M = 227.64 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

To a solution of **8a** (0.58 mmol, 140 mg, 1 eq.) in dry acetonitrile (3.7 mL) under argon atmosphere at r.t. was added *N*-chlorosuccinimide (0.87 mmol, 117 mg, 1.5 eq.) and *p*-nitrobenzaldehyde (0.58 mmol, 88 mg, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at reflux during 5 days and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 80/20) to afford **35c** as a yellow oil (85 mg, 64%, *Z*/*E* 93/7).

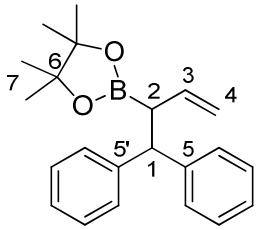
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomer *Z:* 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_7), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_6), 6.15 (dt, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H, H_1), 5.80 (dt, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, H_2), 4.94 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_4), 2.69 (ddd, *J* = 7.1, 6.5, 1.4 Hz, 2H, H_3), 2.50 (br s, 1H, OH). **Characteristic signals for isomer *E:*** 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_6), 6.03 (dt, *J* = 13.3, 1.2 Hz, 1H, H_1), 5.87 (dt, *J* = 13.3, 7.4 Hz, 1H, H_2), 4.86 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H, H_4).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomer *Z:* 150.9 ($C_{5\ or\ 8}$), 147.2 ($C_{5\ or\ 8}$), 126.5 (C_6), 126.2 (C_2), 123.6 (C_7), 121.2 (C_1), 72.1 (C_4), 36.6 (C_3).
HRMS (ESI) *m*/*z* calculated for $C_{10}H_{10}NO_3ClNa$ $[M+Na]^+$ 250.02469; found 250.0248.

VI. Others electrophiles

A. $FeCl_3$-Catalyzed allylation of benzhydrol and further transformations



2-(1,1-Diphenylbut-3-en-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 36

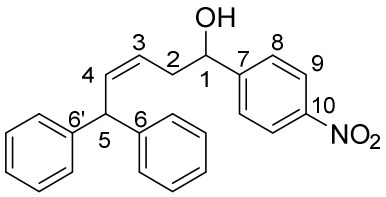


$C_{22}H_{27}BO_2$
M = 334.21 g/mol
Viscous colorless oil
R_f = 0.20 (pentane/Et_2O 99/1)

To a solution of diphenylmethanol (1 mmol, 184 mg, 1 eq.) in dichloromethane (5 mL) was added **8a** (1 mmol, 240 mg, 1 eq.) and $FeCl_3$ (0.1 mmol, 16 mg, 0.1 eq.) and the mixture was stirred at r.t. for 1 h. After reaction completion (TLC monitoring), the mixture was then filtered through a silica gel pad and eluted with ethyl acetate. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: pentane/Et_2O 98/2) to give **36** as a viscous colorless oil (207 mg, 62%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29-7.23 (m, 6H, H_{Ar}), 7.14-7.11 (m, 2H, H_{Ar}), 5.71 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 8.8 Hz, 1H, H_3), 5.03 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_4), 4.91 (dd, *J* = 10.2, 1.0 Hz, 1H, , H_4), 4.18 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_1), 2.91 (dd, *J* = 12.4, 8.8 Hz, 1H, H_2), 1.02 (s, 6H, H_7), 0.99 (s, 6H, H_7).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm): 144.9 ($C_{5\ or\ 5'}$), 144.2 ($C_{5\ or\ 5'}$), 137.6 (C_3), 128.2 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 115.5 (C_4), 83.1 (C_6), 52.5 (C_1), 24.2 (C_7) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 31.7 (br s).
HRMS (ESI) *m/z* calculated for $C_{22}H_{28}BO_2$ $[M+H]^+$: 335.2182 ; found 335.2185

(Z)-1,5,5-Triphenylpent-3-en-1-ol 37

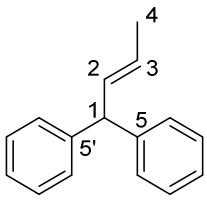


$C_{23}H_{21}NO_3$
M = 359.42 g/mol
Yellow solid
Rf = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

To a solution of **36** (0.14 mmol, 48 mg, 1 eq.) in dry toluene (0.5 mL) under argon atmosphere at r.t. was added *p*-nitrobenzaldehyde (0.14 mmol, 22 mg, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at 60°C during 16h and concentrated under vacuo. The crude product was diluted with water and stirred at r.t. for 1 h. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10) to afford **37** as a yellow solid (30 mg, 60%, *Z*/*E* 75/25).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomer *Z:* 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_9), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_8), 7.30-7.07 (m, 10H, H_{Ar}), 6.10 (dd, *J* = 10.8, 10.0 Hz, 1H, H_4), 5.62 (dt, *J* = 10.8, 7.6 Hz, 1H, H_3), 4.90 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H_5), 4.84 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_1), 2.73-2.60 (m, 2H, H_2), 2.13 (br s, 1H, OH). **Characteristic signals for isomer *E:*** 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_9), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_8), 5.98 (ddt, *J* = 14.8, 7.7, 1.3 Hz, 1H, H_4), 5.39 (dt, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 1H, H_3), 4.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_5), 2.60-2.49 (m, 2H, H_2), 2.20 (br s, 1H, OH).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) isomer *Z:* 150.9 ($C_{IV\text{-}Ar}$), 147.2 ($C_{IV\text{-}Ar}$), 143.8 ($C_{IV\text{-}Ar}$), 143.4 ($C_{IV\text{-}Ar}$), 136.4 ($C_{3\text{ or }4}$), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 123.6 ($C_{3\text{ or }4}$), 72.7 (C_1), 48.4 (C_5), 37.5 (C_2). **Characteristic signals for isomer *E:*** 151.0 ($C_{IV\text{-}Ar}$), 144.0 ($C_{IV\text{-}Ar}$), 143.3 ($C_{IV\text{-}Ar}$), 137.8 ($C_{3\text{ or }4}$), 128.4 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 124.2 ($C_{3\text{ or }4}$), 72.6 (C_1), 54.0 (C_5), 42.6 (C_2).
HRMS (ESI) *m*/*z* calculated for $C_{23}H_{21}NO_3Na$ $[M+Na]^+$ 382.14191; found 382.1417.

(E)- 1,1-Diphenyl-but-2-ene 38



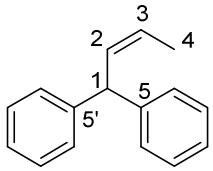
$C_{16}H_{16}$
M = 208.30 g/mol
Colorless oil

To a solution of **36** (0.10 mmol, 33 mg, 1 eq.) in methanol (0.8 mL) under argon atmosphere at -78°C was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.50 mmol, 95 mg, 5 eq.) and potassium hydrogen difluoride solution (4.5 M in H_2O) (0.40 mmol, 89 µL, 4 eq.). The reaction mixture was stirred at -78°C during 7h and slowly allowed to warm to r.t.. After 15h, the mixture was diluted by cyclohexane and washed with H_2O. The organic layer was

dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The crude product was filtered through a silica gel pad and eluted with pentane to afford **38** as a colorless oil (19 mg, 90%) (*Z*/*E* 30/70).(lit[76])

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.35-7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 7.23-7.16 (m, 6H, H_{Ar}), 6.03-5.81 (m, 1H, H_2), 5.45 (dq, *J* = 15.2, 6.6 Hz, 1H, H_3), 4.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_1), 1.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_4).

(Z)- 1,1-Diphenyl-but-2-ene 39

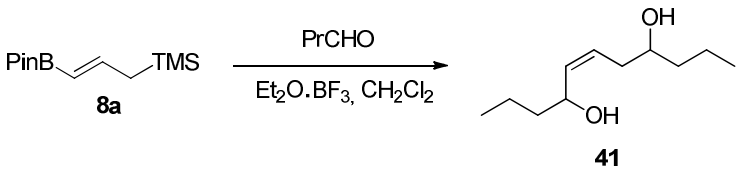


$C_{16}H_{16}$
M = 208.30 g/mol
Colorless oil

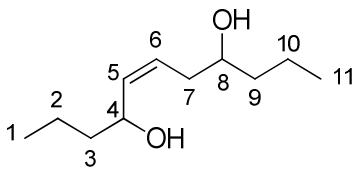
To a solution of **36** (0.10 mmol, 33 mg, 1 eq.) in dry THF (1.5 mL) under argon atmosphere at r.t. was added tetrabutylammonium fluoride solution (1.0 M in THF) (0.15 mmol, 0.15 mL, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at 45°C during 16h and concentrated under vacuo. The crude product was filtered through a silica gel pad and eluted with pentane to afford **39** as a colorless oil (20 mg, 95%) (*Z*/*E* 93/7).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.31-7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 7.22-7.18 (m, 6H, H_{Ar}), 5.90 (ddq, *J* = 10.7, 9.7, 1.8 Hz, 1H, H_2), 5.69 (dqd, *J* = 10.7, 6.8, 1.0 Hz, 1H, H_3), 5.03 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H_1), 1.73 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 3H, H_4).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 144.6 ($C_{5\ and\ 5'}$), 132.9 ($C_{2\ or\ 3}$), 128.4 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 124.7 ($C_{2\ or\ 3}$), 48.1 (C_1), 13.0 (C_4).
HRMS (ESI) *m*/*z* calculated for $C_{16}H_{17}$ $[M+H]^+$ 209.13303; found 209.1331.

B. <u>Allylation with $BF_3.Et_2O$</u>



(Z)-undec-5-ene-4,8-diol 41

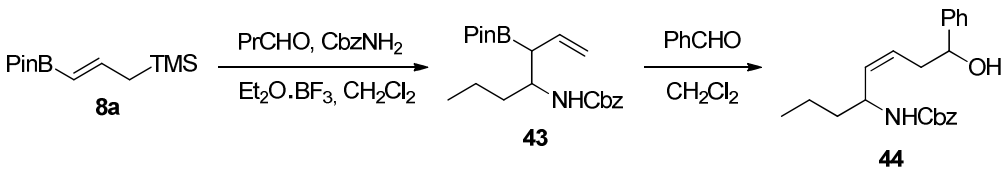


$C_{11}H_{22}O_2$
M = 186.29 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.40 (cyclohexane/EtOAc 60/40)

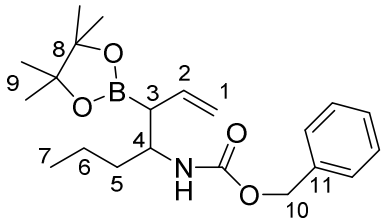
To a solution of **8a** (0.42 mmol, 100 mg, 1 eq.) in dry dichloromethane (1.0 mL) under argon atmosphere at 0°C was added butyraldehyde (0.92 mmol, 82 µL, 2.2 eq.) and boron trifluoride diethyl etherate (0.42 mmol, 52 µL, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 3h and diluted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 80/20) to afford **41** as a colorless oil (10 mg, 13%) (d.r. 60/40).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) (diastereoisomers A and B, 60/40) 5.77-5.62 (m, $1H_{5\ or\ 6}$ **A** + $1H_{5\ or\ 6}$ **B**), 5.61-5.45 (m, $1H_{5\ or\ 6}$ **A** + $1H_{5\ or\ 6}$ **B**), 4.44 (dt, *J* = 11.5, 5.7 Hz, $1H_4$ **B**), 4.34 (dt, *J* = 12.5, 6.9 Hz, $1H_4$ **A**), 4.00-3.84 (m, $1H_8$ **A** + $1H_8$ **B**), 2.08-1.97 (m, $2H_7$ **A** + $2H_7$ **B**), 1.74-1.30 (m, $8H_{2,3,8\ and\ 9}$ **A** + $8H_{2,3,8\ and\ 9}$ **B**), 1.03-0.84 (m, $3H_{1\ and\ 11}$ **A** + $3H_{1\ and\ 11}$ **B**).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) (diastereoisomers A and B, 60/40) 132.7 ($C_{5\ or\ 6}$ **A**), 132.6 ($C_{5\ or\ 6}$ **B**), 131.7 ($C_{5\ or\ 6}$ **A**), 131.6 ($C_{5\ or\ 6}$ **B**), 73.9 ($C_{4\ or\ 8}$ **A**), 72.1 ($C_{4\ or\ 8}$ **B**), 70.7 ($C_{4\ or\ 8}$ **B**), 69.0 ($C_{4\ or\ 8}$ **A**), 43.4 (CH_2 **A**), 42.7 (CH_2 **B**), 40.2 (CH_2 **A**), 39.7 (CH_2 **B**), 34.23 (CH_2 **B**), 34.17 (CH_2 **A**), 30.2 (CH_2 **B**), 26.9 (CH_2 **A**), 22.3 (CH_2 **A**), 22.2 (CH_2 **B**), 18.8 ($C_{1\ or\ 11}$ **B**), 18.5 ($C_{1\ or\ 11}$ **A**), 14.0 ($C_{1\ or\ 11}$ **B**), 13.6 ($C_{1\ or\ 11}$ **A**).

C. <u>Allylation of iminium species</u>



Benzyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hept-1-en-4-ylcarbamate 43

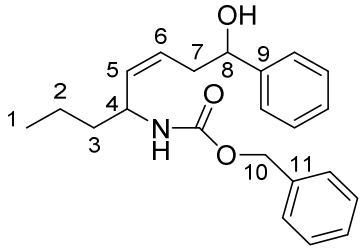


$C_{21}H_{32}BNO_4$
M = 373.29 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 90/10)

To a solution of **8a** (0.42 mmol, 100 mg, 1 eq.) in dry dichloromethane (1.0 mL) under argon atmosphere at 0°C was added butyraldehyde (0.42 mmol, 37 µL, 1 eq.), benzyl carbamate (0.42 mmol, 63 mg, 1 eq.) and boron trifluoride diethyl etherate (0.42 mmol, 52 µL, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 2h and diluted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 95/5) to afford **43** as a colorless oil (55 mg, 35%) (d.r. 50/50).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) (diastereoisomers A and B) 7.36-7.26 (m, $5H_{Ar}$ **A** + $5H_{Ar}$ **B**), 5.83-5.73 (m, $1H_2$ **A** + $1H_2$ **B**), 5.17-5.00 (m, $4H_{1\ and\ 10}$ **A** + $4H_{1\ and\ 10}$ **B** +1N*H* **A**), 4.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1N*H* **B**), 3.94-3.84 (m, $1H_4$ **A** + $1H_4$ **B**), 2.08 (dd, *J* = 8.4, 4.9 Hz, $1H_3$ **A**), 2.00 (t, *J* = 8.4 Hz, $1H_3$ **B**), 1.74-1.61 (m, $2H_5$ **A** + $2H_5$ **B**), 1.41-1.32 (m, $2H_6$ **A** + $2H_6$ **B**), 1.22 (s, $12H_9$ **A** + $12H_9$ **B**), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, $3H_7$ **A** + $3H_7$ **B).**
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 156.2 (C=O), 156.1 (C=O), 136.92 (C_{11}), 136.86 (C_{11}), 135.9 (C_2), 135.8 (C_2), 128.4 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.92 (CH_{Ar}), 127.89 (CH_{Ar}), 116.6 (C_1), 116.2 (C_1), 83.6 (C_8), 83.5 (C_8), 66.3 (C_{10}), 52.2 (C_4), 51.9 (C_4), 38.0 (C_5), 37.1 (C_5), 24.7 (C_9), 24.6 (C_9), 24.5 (C_9), 19.3 (C_6), 19.1 (C_6), 13.9 (C_7) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 32.3 (br s).

(Z)-Benzyl 8-hydroxy-8-phenyloct-5-en-4-ylcarbamate 44



$C_{22}H_{27}NO_3$
M = 353.45 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.15 and 0.20 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

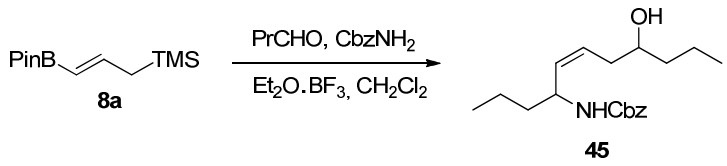
To a solution of **38** (0.13 mmol, 50 mg, 1 eq.) in dry dichloromethane (1.0 mL) under argon atmosphere at r.t. was added benzaldehyde (0.20 mmol, 20 µL, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 16h and diluted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10) to afford 31 mg of a mixture of four diastereoisomers (67% yield). The mixture was too complex to characterize each isomer individually, but a second chromatography on silica gel allows obtaining two fractions F_1 and F_2. Each fraction contains a mixture of two diastereoisomers.

*Fraction F_1 (two diastereoisomers **A** and **B** 58/42)*
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.35-7.16 (m, $10H_{Ar}$ **A** + $10H_{Ar}$ **B**), 5.60-5.53 (m, $1H_6$ **A**), 5.36-5.29 (m, $1H_6$ **B**), 5.26-5.16 (m, $1H_5$ **A** + $1H_5$ **B**), 5.06-4.95 (m, $2H_{10}$ **A** + $2H_{10}$ **B**), 4.86-4.81 (m, $1H_8$ **B**), 4.72 (br s, NH **A**), 4.65-4.59 (m, $1H_8$ **A** + NH **B**), 4.32-4.23 (m, $1H_4$ **A** + $1H_4$ **B**), 2.84-2.65 (m, $1H_7$ **A** + $1H_7$ **B**), 2.48-2.40 (m, $1H_7$ **B**), 2.32 (dddd, *J* = 14.5, 5.3, 3.8, 1.9 Hz, $1H_7$ **A**), 1.65-1.51 (m, $2H_3$ **A** + $2H_3$ **B**), 1.39 (br s, OH **A** + OH **B**), 1.30-1.14 (m, $2H_2$ **A** + $2H_2$ **B**), 0.82 (t, *J* = 6.9 Hz, $3H_1$ **A** or **B**), 0.81 (t, *J* = 7.0 Hz, $3H_1$ **A** or **B).**
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 156.2 (C=O), 155.9 (C=O), 145.1 ($C_{9\ or\ 11}$), 143.8 ($C_{9\ or\ 11}$), 136.4 ($C_{9\ or\ 11}$), 136.3 ($C_{9\ or\ 11}$), 133.3 (C_5), 133.1 (C_5), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.22 (CH_{Ar}), 128.20 (CH_{Ar}), 128.15 (CH_{Ar}), 127.1 (C_6), 126.7 (C_6), 125.8 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 73.2 (C_8), 72.7 (C_8), 66.9 (C_{10}), 66.8 (C_{10}), 48.5 (C_4), 38.6 (C_7), 37.4 (C_7), 29.3 (C_3), 26.9 (C_3), 18.8 (C_2), 13.82 (C_1), 13.78 (C_1).

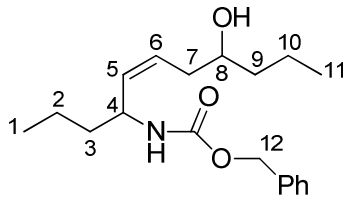
*Fraction F_2 (two diastereoisomers **C** and **D**)*

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.37-7.30 (m, $10H_{Ar}$ **C** + $10H_{Ar}$ **D**), 5.61-5.53 (m, $1H_6$ **C** + $1H_6$ **D**), 5.47-5.39 (m, $1H_5$ **C** + $1H_5$ **D**), 5.10 (s, $2H_{10}$ **C** + $2H_{10}$ **D**), 4.74-4.66 (m, $2H_8$ **C** + $2H_8$ **D**), 4.64 (br s, NH **C** + NH **D**), 4.13-4.03 (m, $1H_4$ **C** + $1H_4$ **D**), 2.52-2.40 (m, $2H_7$ **C** + $2H_7$ **D**), 1.67 (br s, OH **C** + OH **D**), 1.48-1.40 (m, $2H_3$ **C** + $2H_3$ **D**), 1.35-1.27 (m, $2H_2$ **C** + $2H_2$ **D**), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, $3H_1$ **C** + $3H_1$ **D**).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 155.9 (C=O), 155.7 (C=O), 143.9 ($C_{9\ or\ 11}$), 136.6 ($C_{9\ or\ 11}$), 134.6 (C_5), 134.5 (C_5), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.7 (C_6), 125.8 (CH_{Ar}), 73.4 (C_8), 66.7 (C_{10}), 52.8 (C_4), 42.2 (C_7), 37.4 (C_3), 18.90 (C_2), 18.86 (C_2), 13.8 (C_1).



(Z)-benzyl (8-hydroxyundec-5-en-4-yl)carbamate 45



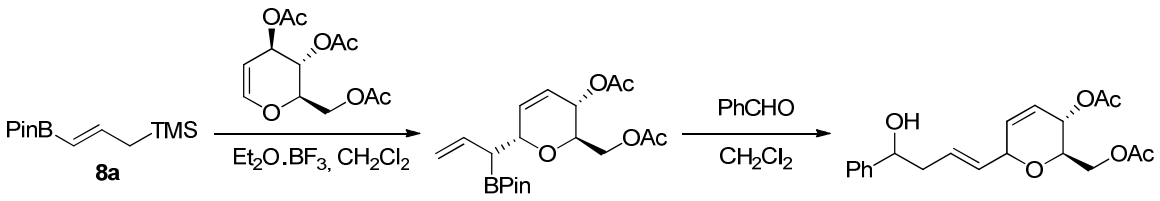
$C_{19}H_{29}NO_3$
M = 319.44 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.15 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

To a solution of **8a** (0.42 mmol, 100 mg, 1 eq.) in dry dichloromethane (1.0 mL) under argon atmosphere at 0°C was added butyraldehyde (0.84 mmol, 74 µL, 2 eq.), benzyl carbamate (0.42 mmol, 63 mg, 1 eq.) and boron trifluoride diethyl etherate (0.42 mmol, 52 µL, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 2h and diluted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 5% to 20%) to afford **45** as a colorless oil (38 mg, 28%) (2 diastereoisomers).

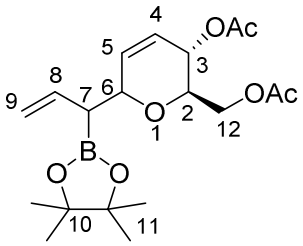
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.37-7.27 (m, 5H, $5H_{Ar}$), 5.67-5.53 (m, 1H, H_6), 5.48-5.36 (m, 1H, H_5), 5.08 (s, 2H, H_{12}), 4.77 (br s, 1H, NH), 4.12-3.93 (m, 1H, H_8), 3.66-3.53 (m, 1H, H_4), 2.29-2.18 (m, 1H, H_7), 2.14-2.02 (m, 1H, H_7), 1.94 (br s, 1H, OH), 1.50-1.29 (m, 8H, $H_{2,3,9\ and\ 10}$), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 3H, $H_{1\ or\ 11}$), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $H_{1\ or\ 11}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 155.9 (C=O), 136.7 ($C_{IV\text{-}Ar}$), 134.1 (C_5), 128.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.4 (C_6), 70.7 (C_8), 66.8 (C_{12}), 53.3 (C_4), 52.9 (C_4), 40.6 (CH_2), 40.4 (CH_2), 39.0 (CH_2), 37.6 (CH_2), 27.0 (CH_2), 19.1 (CH_2), 19.0 (CH_2), 14.2 ($C_{1\ or\ 11}$), 13.9 ($C_{1\ or\ 11}$).

D. **Triacetylglucal**



((2R,3S)-3-acetoxy-6-(1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)methyl acetate 46

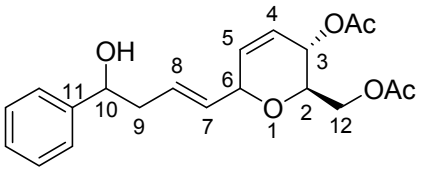


$C_{19}H_{29}BO_7$
M = 380.24 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.25 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

To a solution of **8a** (0.42 mmol, 100 mg, 1.2 eq.) in dry dichloromethane (1.0 mL) under argon atmosphere at -30°C was added 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal (0.35 mmol, 95 mg, 1 eq.) and boron trifluoride diethyl etherate (0.35 mmol, 43 µL, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at -30°C during 2h and slowly allowed to warm to r.t.. After 2h, the mixture was diluted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/Et_2O 80/20) to afford **46** as a colorless oil (60 mg, 38%) (2 diastereoisomers).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm) 6.08-5.66 (m, 3H, $H_{4,5 \text{ and } 8}$), 5.17-4.99 (m, 3H, $H_{3 \text{ and } 9}$), 4.48-4.35 (m, 1H, H_6), 4.24-4.10 (m, 2H, H_{12}), 4.01-3.85 (m, 1H, H_2), 2.39-2.25 (m, 1H, H_7), 2.06 (s, 6H, $2OCH_3$), 1.24 (s, 12H, H_{11}).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm) 170.9 (C=O), 170.5 (C=O), 135.7 ($C_{4 \text{ or } 5}$), 134.5 ($C_{4 \text{ or } 5}$), 133.2 ($C_{4 \text{ or } 5}$), 132.8 ($C_{4 \text{ or } 5}$), 124.0 (C_8), 123.3 (C_8), 116.6(C_9), 115.9 (C_9), 83.7 (C_{10}), 83.6 (C_{10}), 72.8 ($C_{2,3 \text{ or } 6}$), 72.7 ($C_{2,3 \text{ or } 6}$), 70.4 ($C_{2,3 \text{ or } 6}$), 68.7 ($C_{2,3 \text{ or } 6}$), 65.2 ($C_{2,3 \text{ or } 6}$), 64.8 ($C_{2,3 \text{ or } 6}$), 63.2 (C_{12}), 62.8 (C_{12}), 24.8 (C_{11}), 24.7 (C_{11}), 24.5 (C_{11}), 21.1 (OCH_3), 20.9 (OCH_3) (the α carbon to boron was not visible).

((2R,3S)-3-acetoxy-6-((E)-4-hydroxy-4-phenylbut-1-en-1-yl)-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)methyl acetate 47

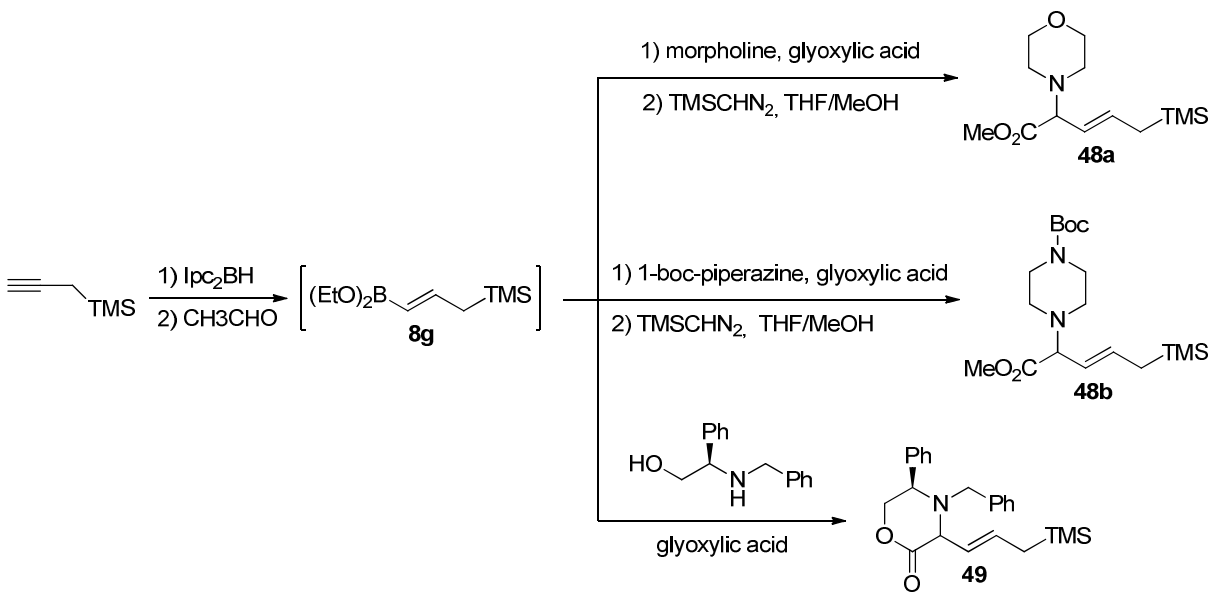


$C_{20}H_{24}O_6$
M = 360.40 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.35 (cyclohexane/EtOAc 60/40)

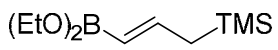
To a solution of **46** (0.16 mmol, 60 mg, 1 eq.) in dry dichloromethane (1.0 mL) under argon atmosphere at r.t. was added benzaldehyde (0.24 mmol, 24 µL, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 16h and diluted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane/EtOAc 80/20) to afford 4mg of one diastereoisomer and 13 mg of a mixture of diastereoisomers (29% yield).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm) 7.31-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.73-5.71 (m, 2H, $H_{4\ and\ 5}$), 5.65-5.60 (m, 2H, $H_{7\ and\ 8}$), 5.06 (ddd, *J* = 6.4, 3.3, 1.3 Hz, 1H, H_3), 4.92-4.88 (m, 1H, H_6), 4.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_{10}), 4.19 (dd, *J* = 12.0, 6.6 Hz, 1H, H_{12}), 4.07 (dd, *J* = 12.0, 3.3 Hz, 1H, H_{12}), 3.93 (dt, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H, H_2), 2.57 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 2H, H_9), 2.01 (s, 3H, OCH_3), 2.00 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ (ppm) 171.1 (C=O), 170.6 (C=O), 144.0 (C_{11}), 132.5 ($C_{4\ or\ 5}$), 130.3 ($C_{7\ or\ 8}$), 129.5 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.8 ($C_{7\ or\ 8}$), 125.8 (CH_{Ar}), 123.6 ($C_{4\ or\ 5}$), 73.4 (C_{10}), 70.5 (C_2), 68.0 (C_6), 64.8 (C_3), 63.0 (C_{12}), 37.6 (C_9), 21.2 (OCH_3), 21.0 (OCH_3).

VII. Functionalisation of the boron-carbon bond of 8a



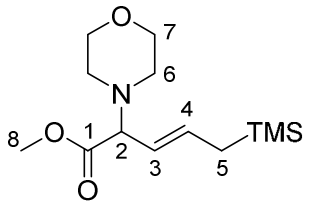
Diethyl (E)-(3-(trimethylsilyl)prop-1-en-1-yl)boronate 8g



$C_{10}H_{23}BO_2Si$
M = 214.19 g/mol
Colorless liquid

To a solution of pinene (17.9 mmol, 2.85 mL, 2.1 eq.) in dry THF (3 mL) under argon atmosphere at 0°C was added BH_3**.**SMe_2 (8.52 mmol, 0.81 mL, 1 eq.). The solution was stirred at 0°C during 64h and then propargyl trimethylsilane (10.2 mmol, 1.14 g, 1.2 eq.) was added slowly at 0°C. After 8h, acetaldehyde (85.2 mmol, 4.8 mL, 10 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at r.t. under argon for 15h. The solvent, acetaldehyde and pinene were removed by distillation under argon. The solution in dichloromethane (24 mL) was divided into three parts.

Methyl (E)-2-morpholino-5-(trimethylsilyl)pent-3-enoate 48a

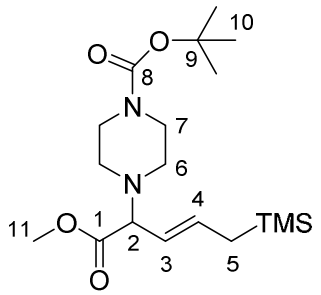


$C_{13}H_{25}NO_3Si$
M = 271.43 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

To a solution of **8g** in dry dichloromethane (8 mL) under argon atmosphere at r.t. was added glyoxylic acid (3.41 mmol, 314 mg, 1.2 eq.) and morpholine (3.41 mmol, 0.3 mL, 1.2 eq.). The solution was stirred at r.t. during 15h and concentrated under vacuo. To a solution of crude product in a mixture THF/MeOH (10/5 mL) was added (trimethylsilyl)diazomethane solution (2M in Et_2O) (5.68 mmol, 2.8 mL, 2 eq.) at 0°C. After 15h at r.t., the crude product was concentrated under vacuo and purified by flash chromatography (eluent: cyclohexane/EtOAc 80/20) to give **48a** as a yellow oil (365 mg, 47% on three steps).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.78 (dt, *J* = 15.1, 8.1 Hz, 1H, H_4), 5.24 (ddt, *J* = 15.1, 8.9, 1.2 Hz, 1H, H_3), 3.70 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H, H_7), 3.67 (s, 3H, H_8), 3.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_2), 2.59-2.51 (m, 2H, H_6), 2.41-2.33 (m, 2H, H_6), 1.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_5), -0.05 (s, 9H, TMS).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 172.2 (C_1), 134.8 (C_4), 122.5 (C_3), 73.2 (C_2), 66.8 (C_7), 52.0 (C_6), 51.4 (C_8), 23.4 (C_5), -1.9 (TMS).

Tert-butyl (E)-4-(1-methoxy-1-oxo-5-(trimethylsilyl)pent-3-en-2-yl)piperazine-1-carboxylate 48b

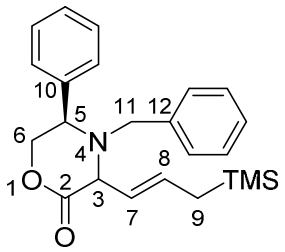


$C_{18}H_{34}N_2O_4Si$
M = 370.57 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

To a solution of **8g** in dry dichloromethane (8 mL) under argon atmosphere at r.t. was added glyoxylic acid (3.41 mmol, 314 mg, 1.2 eq.) and *N*-Boc-piperazine (3.41 mmol, 635 mg, 1.2 eq.). The solution was stirred at r.t. during 15h and concentrated under vacuo. To a solution of crude product in a mixture THF/MeOH (10/5 mL) was added (trimethylsilyl)diazomethane solution (2M in Et_2O) (5.68 mmol, 2.8 mL, 2 eq.) at 0°C. After 15h at r.t., the crude product was concentrated under vacuo and purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10) to give **48b** as a yellow oil (605 mg, 58% on three steps).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.74 (dt, *J* = 15.1, 8.2 Hz, 1H, H_4), 5.25 (ddt, *J* = 15.1, 8.8, 1.1 Hz, 1H, H_3), 3.68 (s, 3H, H_{11}), 3.43 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H, H_7), 3.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_2), 2.54-2.46 (m, 2H, H_6), 2.37-2.27 (m, 2H, H_6), 1.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_5), 1.41 (s, 9H, H_{10}), -0.04 (s, 9H, TMS).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 172.3 (C_1), 154.7 (C_8), 134.8 (C_4), 122.5 (C_3), 79.7 (C_9), 72.7 (C_2), 52.0 (C_{11}), 50.6 ($C_{6\text{ and }7}$), 28.5 (C_{10}), 23.4 (C_5), -1.9 (TMS).

(5R)-4-benzyl-5-phenyl-3-((E)-3-(trimethylsilyl)prop-1-en-1-yl)morpholin-2-one 49

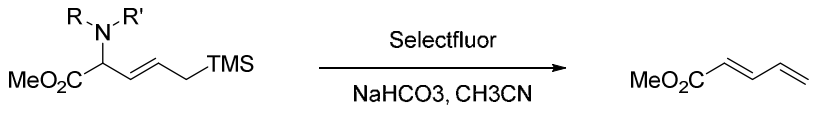


$C_{23}H_{29}NO_2Si$
M = 379.58 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.55 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

To a solution of **8g** in dry dichloromethane (8 mL) under argon atmosphere at r.t. was added glyoxylic acid (3.41 mmol, 314 mg, 1.2 eq.) and (*R*)-(-)-*N*-benzyl-2-phenylglycinol (3.41 mmol, 775 mg, 1.2 eq.). The solution was stirred at r.t. during 15h and concentrated under vacuo, and then purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10) to give **49** as a yellow oil (714 mg, 66% on three steps) (d.r. 50/50).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) (diastereoisomers A and B) 7.59-7.54 (m, $2H_{Ar}$), 7.48-7.19 (m, $18H_{Ar}$), 5.90 (dt, *J* = 15.1, 8.2 Hz, $1H_8$ **A**), 5.82 (dt, *J* = 15.5, 8.1 Hz, $1H_8$ **B**), 5.58 (dd, *J* = 15.5, 8.1 Hz, $1H_7$ **B**), 5.40 (dd, *J* = 15.1, 5.3 Hz, $1H_7$ **A**), 4.57 (dd, *J* = 11.3, 4.6 Hz, $1H_6$), 4.47 (dd, *J* = 11.3, 8.1 Hz, $1H_6$), 4.36 (dd, *J* = 11.0, 11.0 Hz, $1H_6$), 4.25 (dd, *J* = 8.1, 4.6 Hz, $1H_5$), 4.22-4.15 (m, $1H_3$ **A**, $1H_6$), 4.13 (d, *J* = 8.0 Hz, $1H_3$ **B**), 4.03 (dd, *J* = 11.0, 3.6 Hz, $1H_5$), 3.85 (d, *J* = 13.9 Hz, $1H_{11}$), 3.69 (d, *J* = 13.7 Hz, $1H_{11}$), 3.67 (d, *J* = 13.9 Hz, $1H_{11}$), 3.47 (d, *J* = 13.7 Hz, $1H_{11}$), 1.63 (d, *J* = 8.1 Hz, $2H_9$ **B**), 1.54 (d, *J* = 8.2 Hz, $2H_9$ **A**), 0.08 (s, 9H, TMS), 0.03 (s, 9H, TMS).

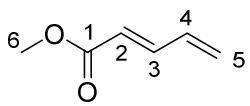
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) (diastereoisomers A and B) 170.6 (C_2), 169.7 (C_2), 138.2 ($C_{10\ or\ 12}$), 137.8 ($C_{10\ or\ 12}$), 137.6 ($C_{10\ or\ 12}$), 136.9 ($C_{10\ or\ 12}$), 135.8 (C_8 **B**), 130.8 (C_8 **A**), 129.4 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.3 (C_7 **A**), 119.6 (C_7 **B**), 72.6 (C_6), 70.7 (C_6), 63.4 (C_5), 63.2 (C_5), 62.6 (C_3), 57.9 (C_{11}), 57.2 (C_3), 52.6 (C_{11}), 23.7 (C_9), 23.1 (C_9), -1.75 (TMS **B**), -1.81 (TMS **A**).



48a-b **50**

General procedure: To a solution of **48a** or **48b** (1 eq.) in dry acetonitrile under argon atmosphere at r.t. was added $NaHCO_3$ (1 eq.) and Selectfluor (1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. during 15h and concentrated under vacuo to give crude product **50**.(lit[83])

Methyl (E)-penta-2,4-dienoate 50



$C_6H_8O_2$
M = 112.13 g/mol

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.31-7.18 (m, 1H, H_3), 6.45 (td, *J* = 17.0, 10.0 Hz, 1H, H_4), 5.91 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H_2), 5.60 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_5), 5.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H_5), 3.75 (s, 3H, H_6).

Chapitre 3

Réarrangement sigmatropique [3,3] d'allylcyanates borylés. Accès à des α-isocyanatoallylboronates et étude de leur transformation en carbamates cycliques

Introduction

Comme le montre le rappel bibliographique figurant au début de ce mémoire (cf Chapitre 1 I. C), il existe peu de méthodes permettant d'accéder aux allylboronates α-azotés. Ils sont habituellement préparés :

- ✓ par substitution nucléophile sur un α-halogénoallylboronate en série optiquement active (Schéma 72).[17]

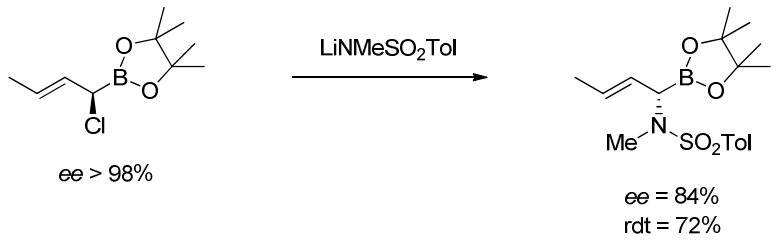


Schéma 72

- ✓ par réaction de type Mitsunobu en série racémique (Schéma 73).[20]

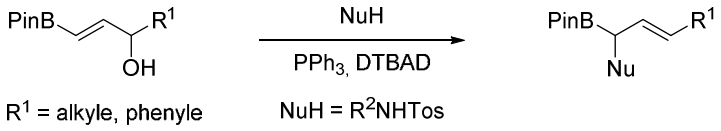


Schéma 73

- ✓ par réarrangement sigmatropique [3,3] avec une diastéréosélectivité modeste (Schéma 74).[23]

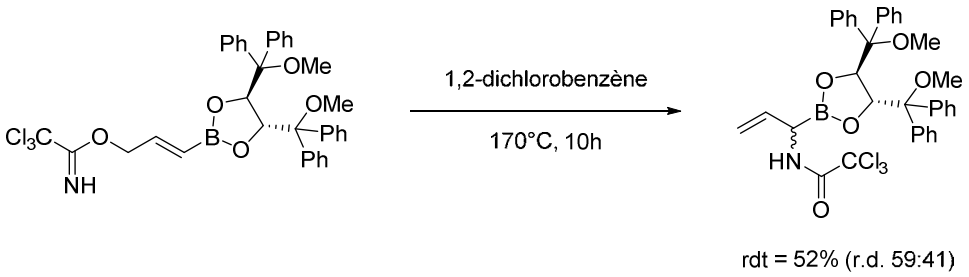


Schéma 74

Comme on peut le constater, de toutes les méthodes répertoriées ci-dessus, seule celle mettant en jeu une substitution nucléophile à partir d'un α-halogénoallylboronate optiquement actif donne des résultats satisfaisants en série non-racémique, les groupes aminés étant alors de type $NRSO_2R'$.

Au laboratoire, S. Touchet a montré que l'on pouvait, grâce à un réarrangement sigmatropique [3,3] cyanate/isocyanate, introduire un groupement NCO en alpha du groupement boronate (Schéma 75).[90]

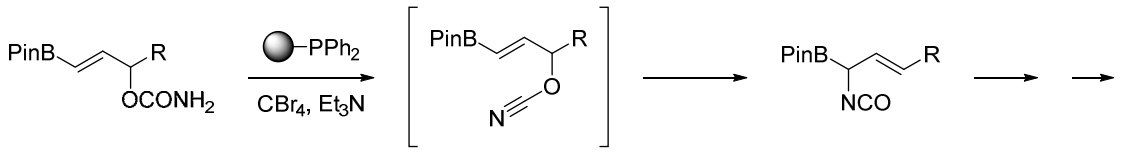


Schéma 75

Lorsque ce travail a débuté, aucun composé présentant ces deux fonctions sur le même atome de carbone n'avait été décrit dans la littérature. Ce n'est que très récemment qu'A. Yudin et coll. ont montré que des isocyanates **51** possédant un motif B-MIDA pouvaient être synthétisés par réarrangement de Curtius (Schéma 76).[91] Aucun exemple de composés allyliques n'a été décrit.

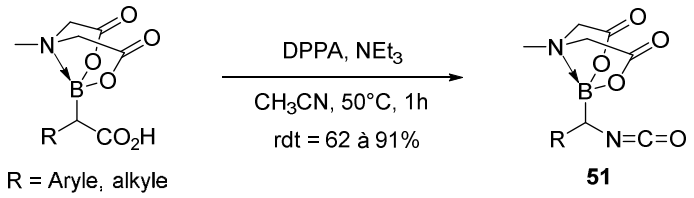


Schéma 76

[90] Touchet, S.; Macé, A.; Roisnel, T.; Carreaux, F.; Bouillon, A.; Carboni, B. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2712–2715.
[91] He, Z.; Zajdlik, A.; St. Denis, J. D.; Assem, N.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9926–9929.

I. Rappel de la littérature et des travaux précédemment réalisés au laboratoire

Le réarrangement d'allylcyanate en allylisocyanate fut décrit pour la première fois par A. Holm en 1970.[92] Il a remarqué que le thiatriazole **52** conduisait par réaction chélotropique à un allylcyanate qui se réarrangeait automatiquement en allylisocyanate à basse température ou à température ambiante (Schéma 77).

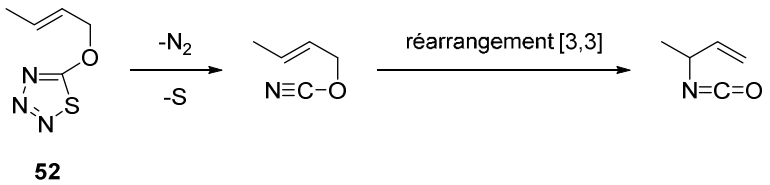


Schéma 77

Huit ans plus tard, L. E. Overman et coll. s'est intéressé à ce réarrangement et a exemplifié sa faisabilité.[93] Le problème d'accès aux allylcyanates fut longtemps un frein au développement de cette méthode jusqu'aux travaux de l'équipe de Y. Ichikawa en 1991. Ils ont mis au point une méthode de synthèse efficace d'allylcyanates par déshydratation des allylcarbamates correspondants, eux même préparés par traitement d'un alcool allylique avec le trichloroacétylisocyanate (Schéma 78).[94]

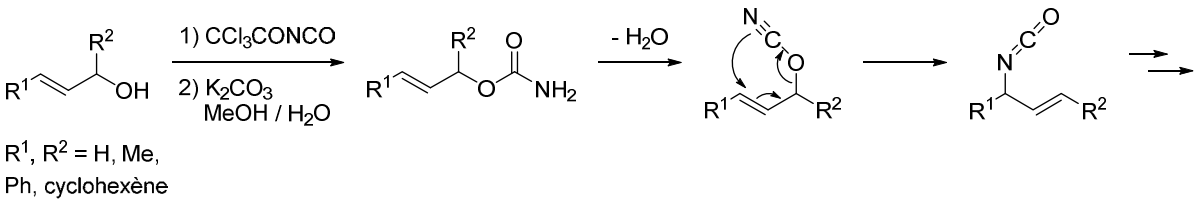


Schéma 78

En 1994, l'équipe de Y. Ichikawa a démontré que le mécanisme de transformation des cyanates en isocyanates était un réarrangement sigmatropique [3,3] concerté et que la configuration du carbone portant le groupement cyanate était transférée sans racémisation au

[92] a) Christophersen, C.; Holm, A. *Acta. Chem. Scand.* **1970**, *24*, 1512–1526. b) Christophersen, C.; Holm, A. *Acta. Chem. Scand.* **1970**, *24*, 1852–1854.
[93] Overman, L. E.; Kakimoto, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4564–4567.
[94] Ichikawa, Y. *Synlett* **1991**, 238–240.

carbone portant l'isocyanate.[95] En effet, le mécanisme met en jeu un état de transition cyclique à six centres expliquant le transfert de chiralité et l'obtention d'un seul isomère géométrique de configuration *E* (Schéma 79).

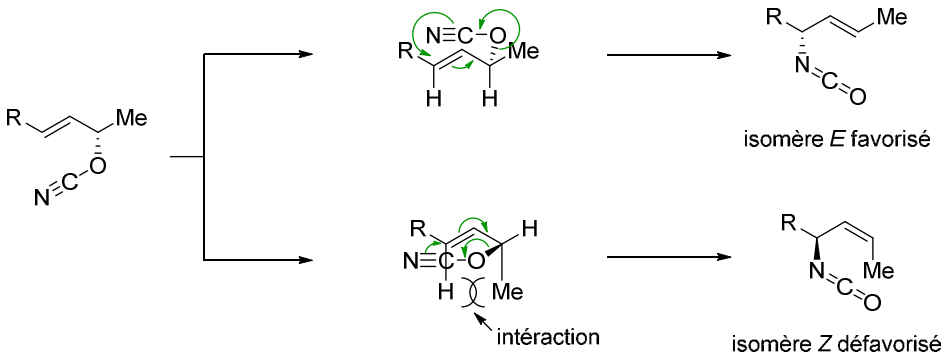


Schéma 79

Par la suite, on dénombre relativement peu de publications se rapportant à ce réarrangement, pratiquement toutes émanant du même groupe.[96,97]

Au laboratoire, en se basant sur ces travaux et étant donné notre intérêt pour les organoboranes α-azotés, Sabrina Touchet a transposé, dans le cadre de sa thèse, cette méthodologie à des substrats borylés.[98] Elle a étudié un seul exemple d'alcool allylique obtenu à partir du 3-butyn-2-ol et a montré que l'isocyanate pouvait être engagé dans diverses transformations:[90] soit l'addition d'alcool ou d'amine suivie d'une hydrogénation pour donner un dérivé d'acide α-aminoboronique,[99] ou d'une allylation elle - même suivie d'une

[95] Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Isobe, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2791–2796.
[96] a) Ichikawa, Y.; Yamazaki, M.; Isobe, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2429–32. b) Ichikawa, Y.; Kobayashi, C.; Isobe, M. *Synlett* **1994**, 919–921. b) Ichikawa, Y.; Osada, M.; Ohtani, I. I.; Isobe, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1449–1455. c) Ichikawa, Y. *Synlett* **2007**, 2927–2936. d) Ichikawa, Y.; Yamauchi, E.; Isobe, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2005**, *69*, 939–943. e) Ichikawa, Y.; Matsuda, Y.; Okumura, K.; Nakamura, M.; Masuda, T.; Kotsuki, H.; Nakano, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2520–2523. f) Ichikawa, Y.; Matsunaga, K.; Masuda, T.; Kotsuki, H.; Nakano, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11313–11318. g) Ichikawa, Y.; Yamaoka, T.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2989–2992.
[97] Autres publications concernant l'utilisation du réarrangement d'allylcyanate en allylisocyanate en synthèse: a) Liu, Z.; Bittman, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 620–623. b) Toma, T.; Kita, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10233–10235. c) Yokoyama, T.; Yokoyama, R.; Nomura, S.; Matsumoto, S.; Fujiyama, R.; Kiyooka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 1528–1532. d) Yokoyama, R.; Matsumoto, S.; Nomura, S.; Higaki, T.; Yokoyama, T.; Kiyooka, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5181–5191. e) Roy, S.; Spino, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 939–942.
[98] Touchet,S. Thèse de l'Université de Rennes 1, 2010.
[99] Pour des revues sur l'intérêt de ces composés comme inhibiteurs d'enzymes, voir: a) Touchet, S.; Carreaux, F.; Carboni, B.; Bouillon, A.; Boucher, J.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3895–3914. b) Baker, S. J.; Tomsho, J. W.; Benkovic, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4279–4285.

cyclisation en tétrahydrofurane possédant un groupe $NHCO_2R$, NHCONHR ou OMe selon les conditions, soit une transformation en ènecarbamate cyclique par allyboration (Schéma 80).

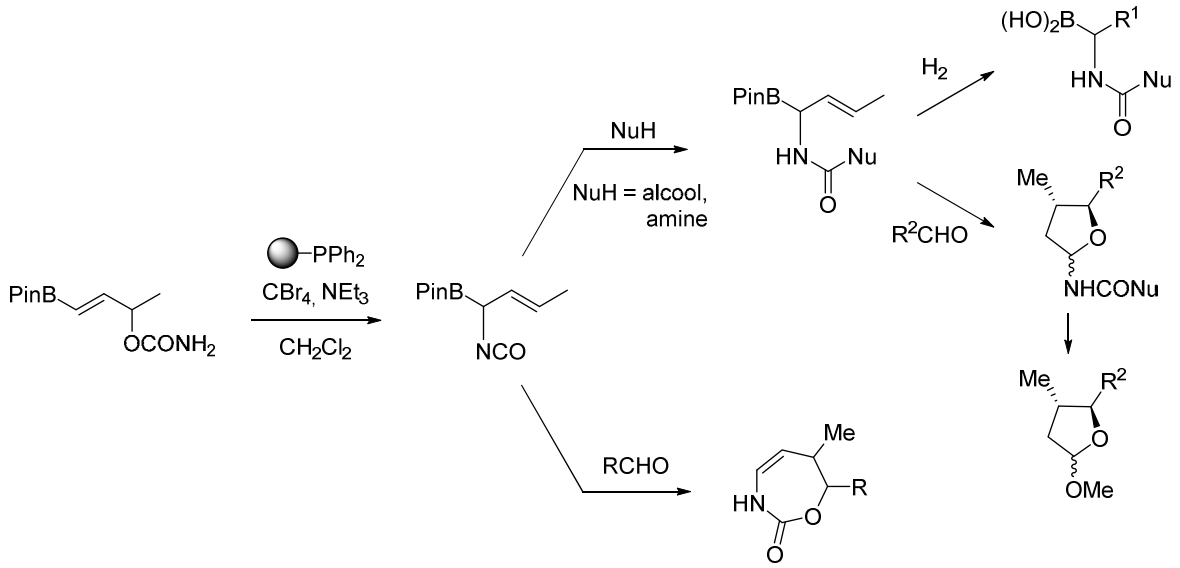


Schéma 80

Ce dernier volet de la réactivité des α-isocyanatoallylboronates nous a paru devoir être développé plus largement, en particulier en série optiquement active. Il s'agit d'une nouvelle voie d'accès à des ènecarbamates cycliques à 7 chaînons, précurseurs particulièrement utiles pour la synthèse de tétrahydro-1,3-oxazepin-2(3H)-ones diversement substituées.

II. Synthèse des carbamates de départ en série énantiomériquement enrichie

Les carbamates de départ énantiomériquement enrichis sont synthétisés à partir des alcools propargyliques correspondants. Après protection par du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane et hydroboration avec du pinacolborane, les alcènylboronates obtenus sont déprotégés en milieu acide. Les alcools sont mis ensuite en réaction avec du trichloroacétylisocyanate afin de donner les carbamates correspondants (Schéma 81).

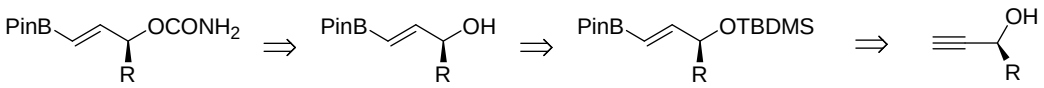


Schéma 81

A. Synthèse des alcools propargyliques protégés

Afin d'étudier et d'exemplifier cette synthèse de ènecarbamates cycliques à sept chainons, nous avons décidé de partir d'alcools propargyliques possédant trois groupements R différents: méthyle, *n*-pentyle et benzyle. La méthode retenue pour obtenir les alcools propargyliques énantiomériquement enrichis est la résolution enzymatique. Le principe de cette résolution est basé sur une estérification énantiosélective du mélange racémique d'alcool par un agent acétylant en présence de lipase.

1) (S)-3-Butyn-2-ol

Bien que ce produit soit disponible commercialement, pour des problèmes de coût et vu la quantité nécessaire, nous avons décidé de le préparer au laboratoire. La résolution enzymatique de 1-alcyne-3-ol possédant une longue chaîne alkyle est en général couronnée de succès (voir paragraphe suivant). Toutefois cette méthode est difficilement applicable directement à des analogues à chaîne alkyle courte, tels que le 3-butyn-2-ol, à cause de mauvaises énantiosélectivités. D'après la littérature, le meilleur résultat de résolution enzymatique sur cet alcool a été obtenu avec du décanoate de vinyle et la lipase Amano AK de Pseudomonas fluorescens (lipase AK). Cette réaction donne l'alcool de configuration *S* avec un excès énantiomérique de 98%, mais avec un faible rendement de 11%, l'excès énantiomérique de (*R*)-**54a** n'étant que de 55% (Schéma 82).[100]

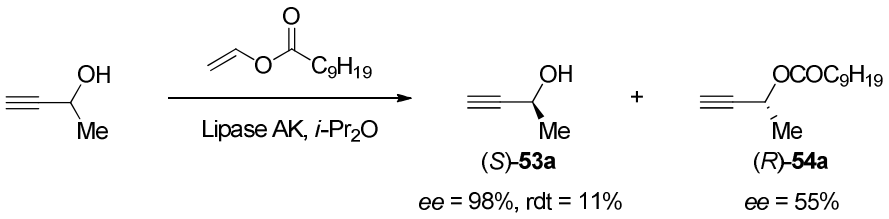


Schéma 82

L'équipe de K. Burgess a résolu cette difficulté en utilisant le 4-triméthylsilyl-3-butyn-2-ol. Avec la lipase Amano AK et du vinylacétate, l'excès énantiomérique de l'alcool est supérieur à 95% et il est obtenu avec un rendement de 27% (Schéma 83).[101]

[100] Nakamura, K.; Takenaka, K.; Ohno, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 4429–4439.
[101] Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129–6139.

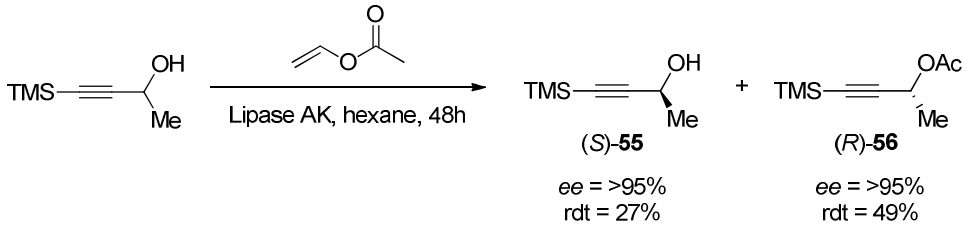


Schéma 83

Nous avons donc, dans un premier temps, synthétisé le 4-triméthylsilyl-3-butyn-2-ol, en faisant réagir le 3-butyn-2-ol avec deux équivalents de bromure d'éthylmagnésium, puis en ajoutant du chlorure de triméthylsilyle. La *O*-désilylation est réalisée par traitement avec une solution aqueuse acide (Schéma 84).[102]

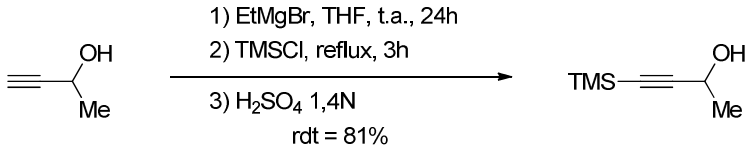


Schéma 84

La résolution enzymatique réalisée en présence de lipase Amano AK et de vinylacétate conduit à l'alcool (*S*)-**55** avec un rendement de 43% et à l'acétate (*R*)-**56** avec un rendement de 42% (Schéma 85).[103]

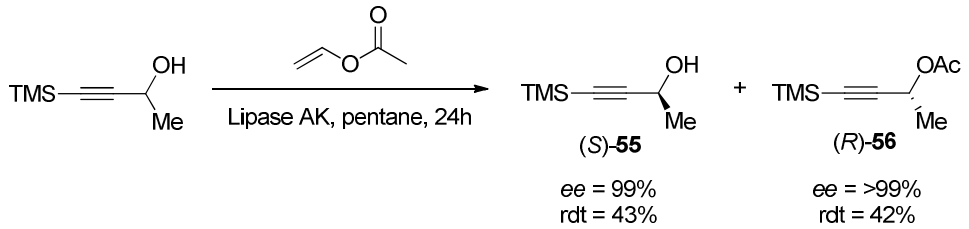
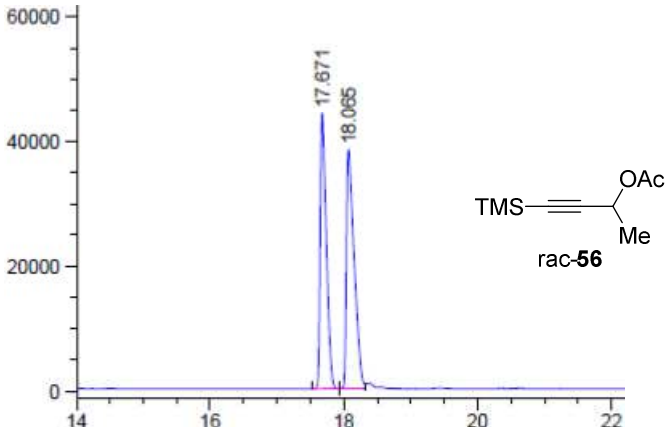


Schéma 85

La chromatographie en phase gazeuse avec une colonne chirale permet de déterminer les excès énantiomériques. Avec la colonne utilisée, on observe une meilleure séparation pour l'acétate par rapport à celle obtenue pour l'alcool correspondant (Figure 4). Les excès énantiomériques sont de 99% pour l'alcool (*S*)-**55** (mesurée sous forme d'acétate) et supérieur

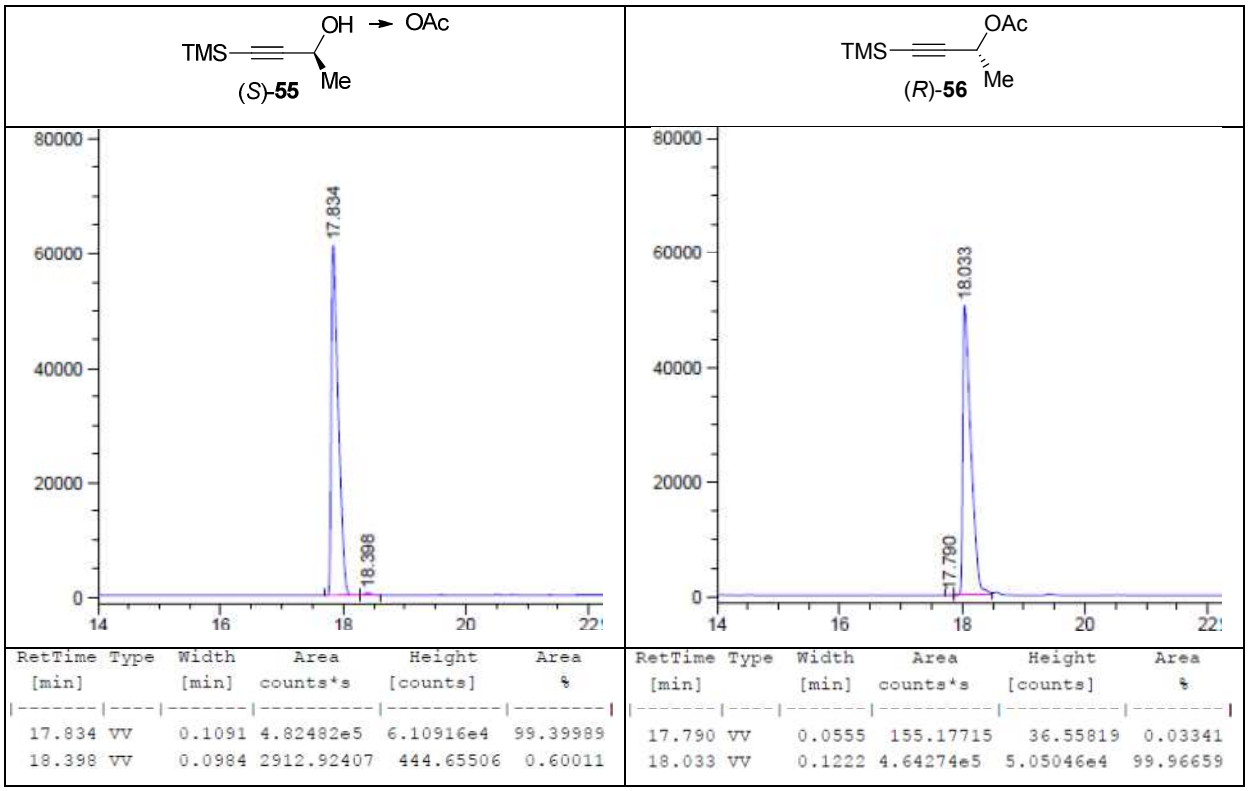
[102] Mohamed, M.; Brook, M. A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4165–4181.
[103] Bahadoor, A. B.; Flyer, A.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3694–3695.

à 99% pour l'acétate (*R*)-**56** (Figure 5), les configurations absolues des centres stéréogènes étant confirmées par comparaison des $[\alpha]_D$ mesurés avec les $[\alpha]_D$ de la littérature.[104]



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area counts*s	Height [counts]	Area %
1	17.671	VV	0.0905	2.78566e5	4.42155e4	47.47410
2	18.065	VV	0.1069	3.08209e5	3.82885e4	52.52590

Figure 4



RetTime [min]	Type	Width [min]	Area counts*s	Height [counts]	Area %
17.834	VV	0.1091	4.82482e5	6.10916e4	99.39989
18.398	VV	0.0984	2912.92407	444.65506	0.60011

RetTime [min]	Type	Width [min]	Area counts*s	Height [counts]	Area %
17.790	VV	0.0555	155.17715	36.55819	0.03341
18.033	VV	0.1222	4.64274e5	5.05046e4	99.96659

Figure 5

[104] Marshall, J. A.; Chobanian, H. *Organic Syntheses* **2005**, *82*, 43–54.

L'excès énantiomérique de l'alcool (*S*)-**55** étant satisfaisant (*ee* = 99%), il reste à le transformer en 3-butyn-2-ol *O*-silylé (*S*)-**57a**. Nous avons testé une première voie de synthèse qui consiste à désilyler la triple liaison en présence de fluorure de *tert*-butylammonium (TBAF), puis à protéger l'alcool par du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (TBDMSCl).

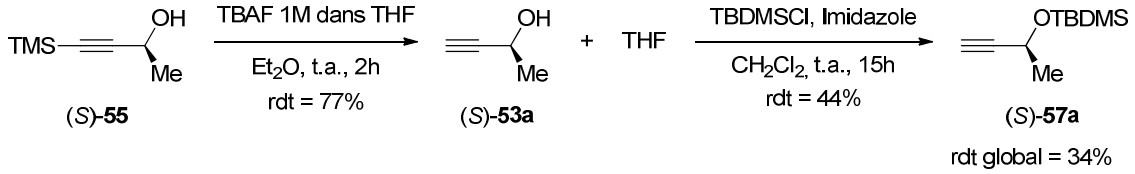


Schéma 86

La faible température d'ébullition du 3-butyn-2-ol rend sa purification difficile. Nous obtenons après distillation un mélange d'alcool (*S*)-**53a** et de tétrahydrofurane (THF), que nous engageons directement dans l'étape de protection en présence de TBDMSCl. Le rendement de cette réaction est faible (44%), le rendement global pour les deux étapes étant de 34%.

Une autre voie de synthèse a été étudiée afin d'améliorer ce résultat. Nous avons, cette fois, commencé par l'étape de protection, pour ensuite désilyler la triple liaison, l'utilisation de TBAF étant exclue pour ne pas déprotéger également l'alcool. (*S*)-**58** est obtenu avec un très bon rendement (95%). Concernant la deuxième étape, nous avons testé deux méthodes, l'utilisation du DBU dans l'acétonitrile étant plus efficace que le carbonate de potassium dans le méthanol pour arriver à un rendement global de 81% (Schéma 87).

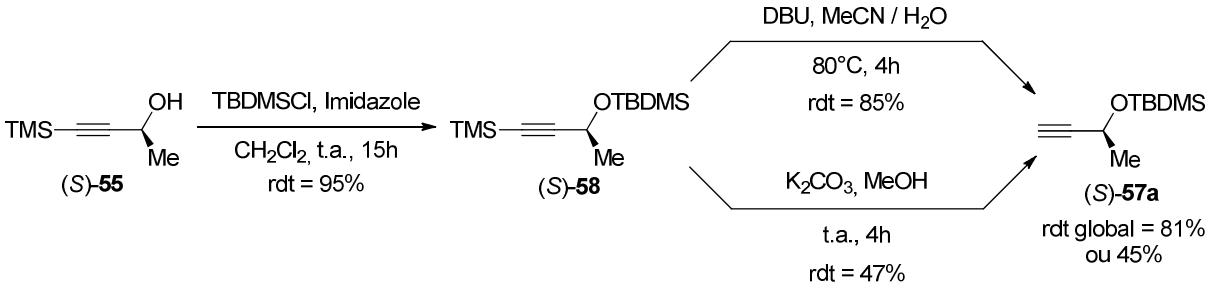


Schéma 87

2) (R) et (S)-1-octyn-3-ol

D'après la littérature, la résolution du 1-octyn-3-ol avec la lipase CAL-B et de l'isopropénylacétate donne accès à l'alcool (*R*) et l'acétate (*S*) avec de bons excès

énantiomériques (Schéma 88). Nous avons donc reproduit ce protocole expérimental et obtenu l'alcool (*R*)-**53b** avec un excès énantiomérique légèrement inférieur (97%), mais qui reste satisfaisant. A l'inverse, nous avons amélioré celui de l'acétate (*S*)-**54b** (97%). Comme précédemment, la chromatographie en phase gazeuse avec une colonne chirale permet déterminer les excès énantiomériques, les configurations absolues étant établies à partir de la littérature.[105]

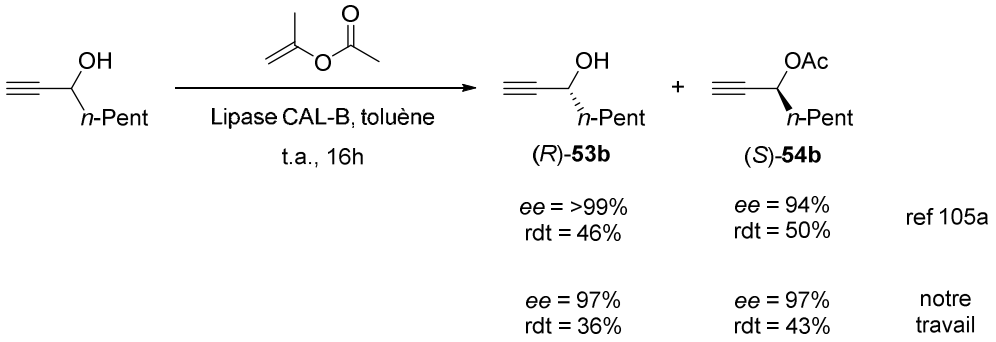


Schéma 88

Nous avons ensuite protégé les deux 1-octyn-3-ol énantiomères. Pour cela, l'alcool (*S*)-**53b** est tout d'abord régénéré à partir de l'acétate (*S*)-**54b** avec du sodium dans le méthanol avec un rendement de 73%. Un traitement par le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane donne les deux alcools silylés (*S*) et (*R*)-**57b**, avec le même rendement de 95% (Schéma 89).

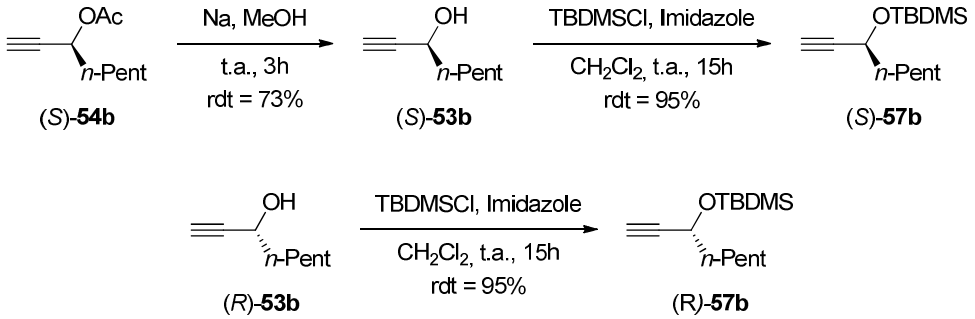


Schéma 89

[105] a) Kalek, M.; Johansson, T.; Jezowska, M.; Stawinski, *J. Org. Lett.* **2010**, *12*, 4702–4704. b) Abad, J.-L.; Soldevila, C.; Camps, F.; Clapés, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5351–5356.

3) (S)-1-Phényl-3-butyn-2-ol

Nous avons utilisé une méthode identique à celle utilisée précédemment pour le 1-octyn-3-ol (Schéma 88). Les excès énantiomériques sont déterminés sur les acétates comme précédemment par chromatographie en phase gazeuse. Il n'est que de 57% pour l'alcool **53c** et de 86% pour **54c** (Schéma 90).

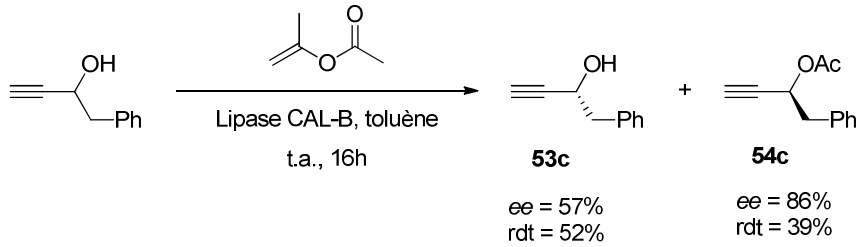


Schéma 90

Il restait à déterminer la configuration absolue des composés préparés.[106] Pour cela, deux transformations ont été réalisées:

- La dérivatisation sous forme d'ester de Mosher de l'alcool **53c**, issu de l'acétate **54c** (Schéma 91). Le chlorure de l'acide de Mosher utilisé est de configuration absolue *R*. En réagissant sur l'alcool, deux diastéréoisomères sont générés (**59**/**60** = 92/8).

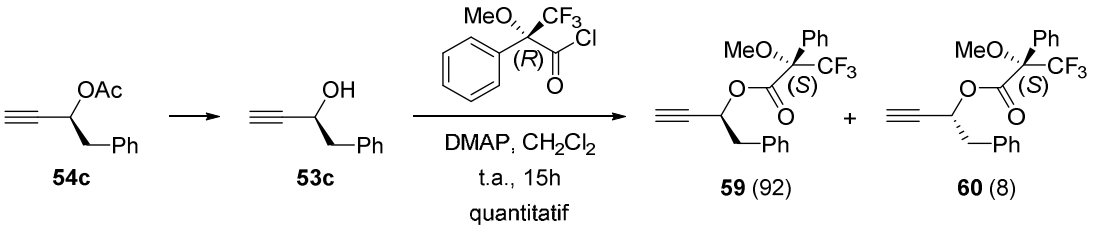


Schéma 91

Dans le cas du diastéréoisomère (*R*,*S*), en projection de Newman, la triple liaison est éclipsée par le groupement phényle de l'ester de Mosher. Le proton de la triple liaison sera donc blindé car il est situé à l'intérieur du cône de blindage du

[106] Si l'alcool **53c** et l'acétate **54c** sont décrits dans la littérature, il existe un certain nombre d'incohérences concernant la valeur absolue des pouvoirs rotatoires des espèces optiquement actives. En effet, dans la publication de Burgess (ref 101), l'$[\alpha]_D$ du (*R*)-1-phényl-3-buyn-2-ol est de signe +, celui que nous avons mesuré est de signe -, tandis que dans la publication de Chen (*J. Mol. Catal. B Enzym.* **2013**, *97*, 184–188), l'$[\alpha]_D$ de l'acétate *S* est de signe -, celui que nous avons mesuré est également de signe -.

phényle. Dans le cas du diastéréoisomère (*S*,*S*), le phénomène est inversé, cette fois-ci c'est le CH_2 du groupement benzyle qui se situe dans le cône de blindage du phényle. Les protons du benzyle seront donc blindés (Figure 6).[107] La RMN ^{1}H nous confirme que l'énantiomère (*R*,*S*) représenté ici en rouge est formé de manière minoritaire et donc que l'acétate **54c** est majoritairement *(S)* (Figure 7).

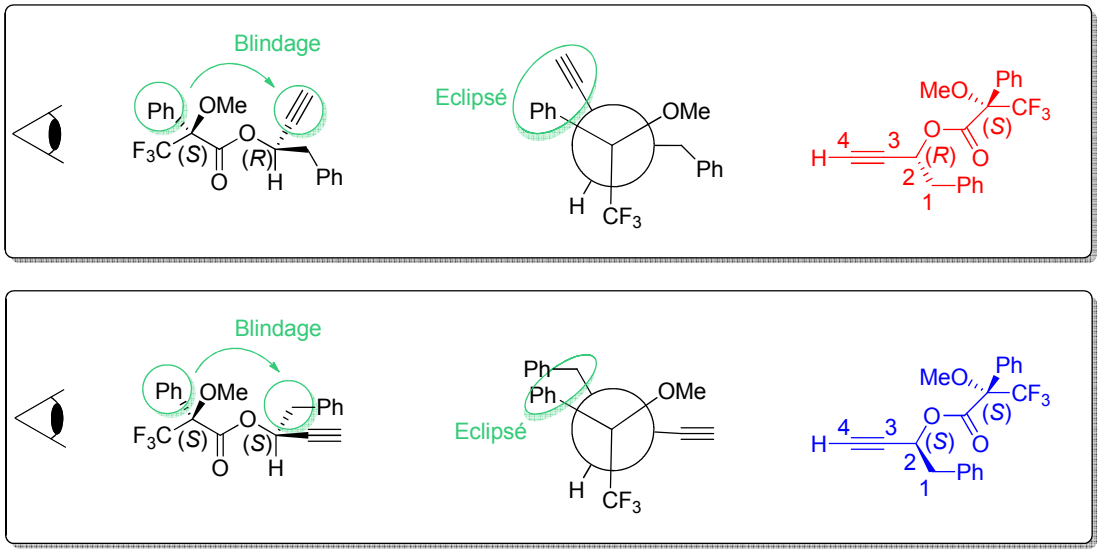


Figure 6

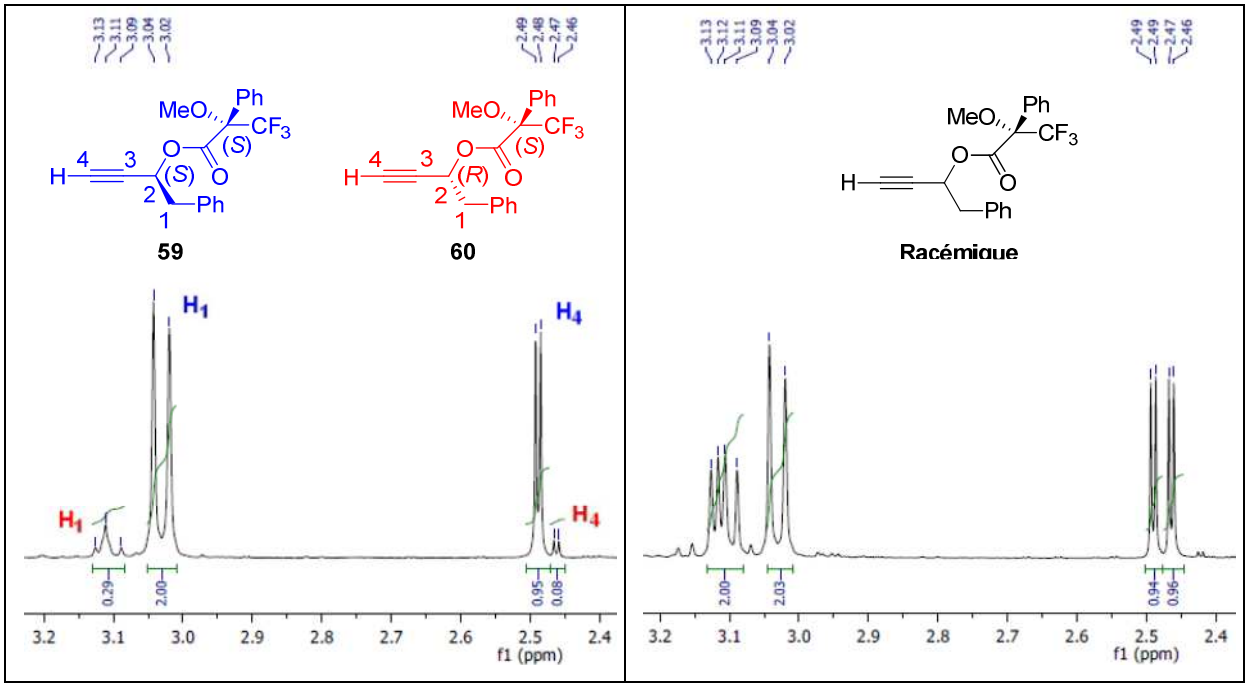


Figure 7

[107] a) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441–1457. b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17–118.

- L'hydrogénation de l'acétate **54c** suivie d'une saponification conduit à un alcool possédant un pouvoir rotatoire de -22.9, ce qui, au vu de la littérature,[108] correspond à un alcool de configuration *(R)* (Schéma 92). L'acétate **54c** est par conséquent majoritairement de configuration *(S)*, ce qui est en accord avec le résultat obtenu précédemment.

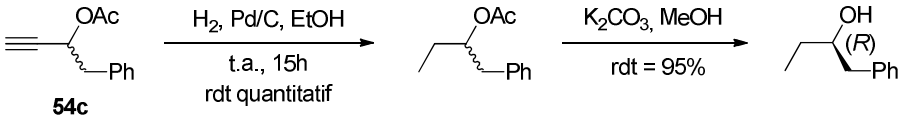


Schéma 92

Nous avons ensuite préparé le (*S*)-1-phényl-3-butyn-2-ol protégé sous forme d'éther silylé. L'acétate (*S*)-**54c** est saponifié avec du carbonate de potassium dans un mélange méthanol/eau, afin d'obtenir l'alcool correspondant avec un rendement de 80%. L'alcool est ensuite silylé à l'aide de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle avec un rendement de 95% (Schéma 93).

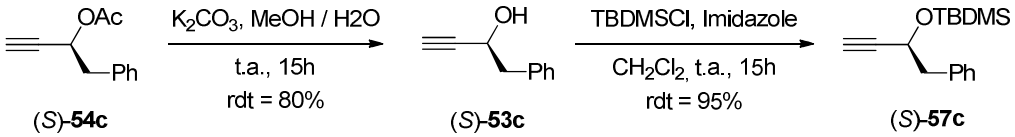


Schéma 93

B. Synthèse des carbamates allyliques

Après avoir obtenu les alcools propargyliques protégés énantiomériquement enrichis, nous avons synthétisé les carbamates correspondants. Le pinacol borane (HBpin) est préalablement préparé avec 68% de rendement à partir du pinacol et du complexe borane diméthylsulfure dans le dichlorométhane. Il est purifié par distillation sous pression réduite (Schéma 94).[52]

[108] Ziffer, H.; Kawai, K.; Kasai, M.; Imuta, M.; Froussios, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3017–3021.

Schéma 94

Les composés **57a-c** sont ensuite hydroborés avec ce borane, sans solvant en présence de catalyseur de Schwartz (Cp_2ZrHCl).[51] La déprotection de la fonction alcool est réalisée avec 1,15 équivalent d'acide chlorhydrique concentré (12N) dans l'éthanol. Le composé obtenu est ensuite traité par le trichloroacétylisocyanate dans le dichlorométhane, puis par du carbonate de potassium dans un mélange méthanol/eau (Schéma 95). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 4, les rendements globaux sur trois étapes variant de 35 à 52%.

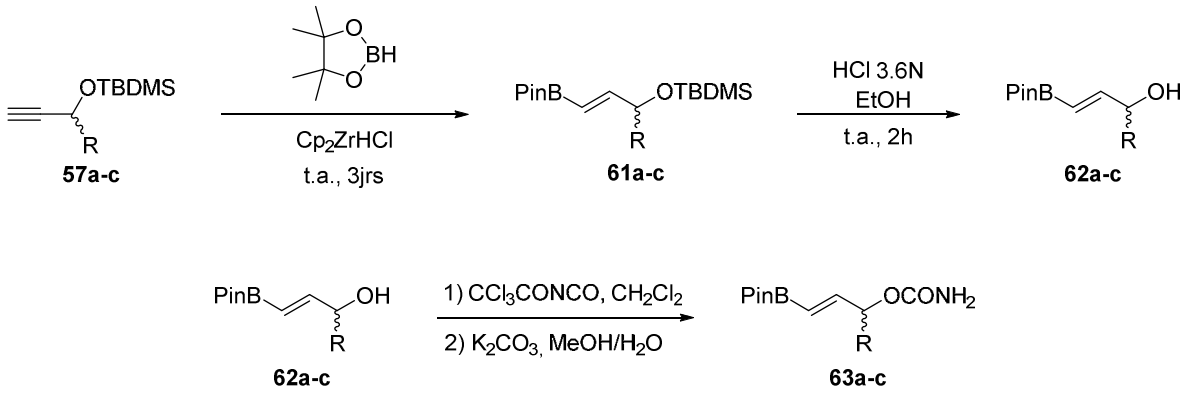


Schéma 95

Entrée	R	Config.	**61** Rdt (%)	**62** Rdt (%)	**63** Rdt (%)
1	Me	(*S*)	61	77	74
2	*n*-Pent	(*S*)	62	84	68
3	*n*-Pent	(*R*)	74	95	74
4	Bn	(*S*)	80	78	70

Tableau 4

III. Séquence déshydratation / réarrangement / allylboration / cyclisation

A. Cas du carbamate (*S*)-63a

Dans un premier temps, nous avons étudié la séquence déshydratation / réarrangement / allylboration / cyclisation avec le carbamate (*S*)-**63a**, qui possède un groupement méthyle. Le carbamate est mis à réagir dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine, de phosphine supportée, afin de s'affranchir de la formation de l'oxyde de triphénylphosphine et de simplifier l'étape de purification, et de tétrabromométhane à 0°C pendant 6h. L'aldéhyde est ajouté à 0°C, puis la réaction est laissée à température ambiante pendant 15 heures. Après purification par chromatographie sur gel de silice, le cycle à 7 chaînons **64** est obtenu avec un rendement de 54%.

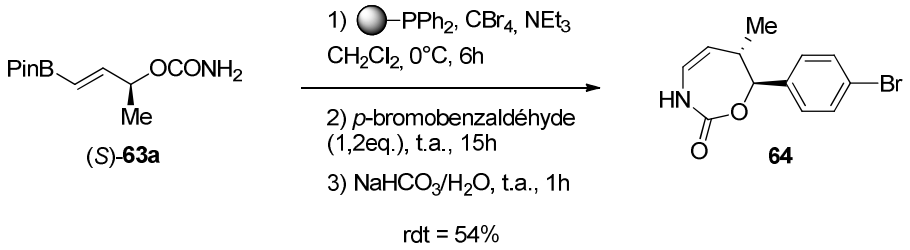


Schéma 96

La structure du produit final, et plus précisément la configuration absolue des deux centres stéréogènes, est confirmée par une structure RX (Figure 8).

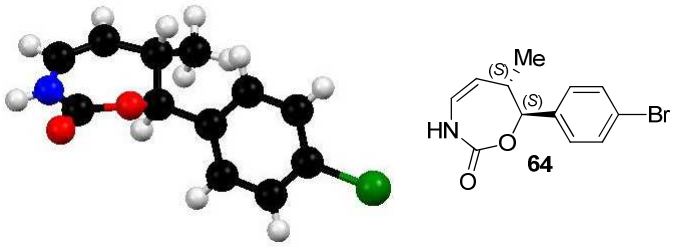
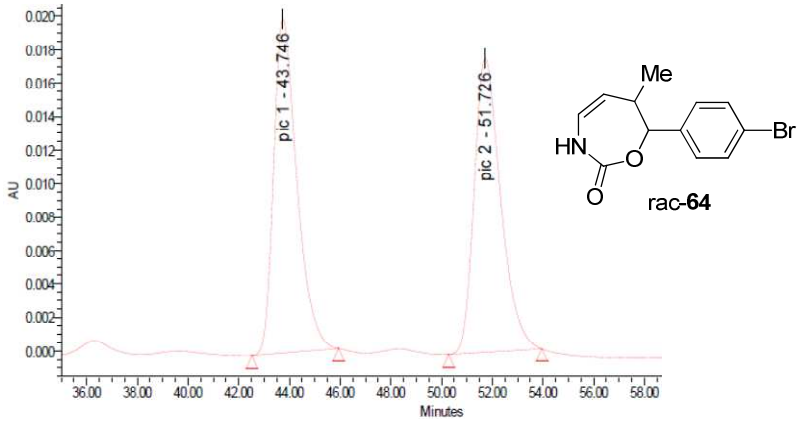


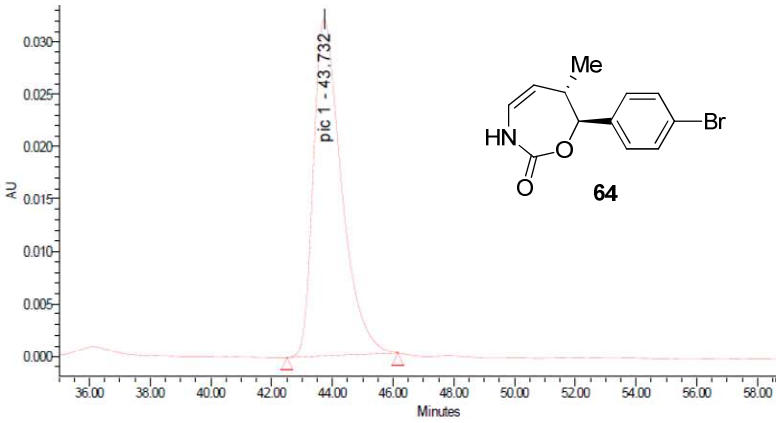
Figure 8

Afin de déterminer l'excès énantiomérique nous avons utilisé une HPLC avec une colonne chirale. Pour mettre au point la séparation des énantiomères, nous avons préparé le rac-**64** à partir du carbamate **63** racémique (Figure 9). L'excès énantiomérique obtenu est supérieur à 99% (alcool de départ, (*S*)-**55**: *ee* = 99%) (Figure 10). Le réarrangement s'effectue donc bien avec transfert de chiralité.



	Name	RT	Area	Height	% Area	% Height
1	pic 1	43.746	1269464	19953	49.94	53.20
2	pic 2	51.726	1272426	17551	50.06	46.80

Figure 9



	Name	RT	Area	Height	% Area	% Height	Peak Type
1	pic 1	43.732	2063646	32109	100.00	100.00	Found
2	pic 2	51.864					Missing

Figure 10

Un suivi en RMN ^{1}H de cette réaction dans le dichlorométhane deutéré (CD_2Cl_2) avec de la triphénylphosphine à la place d'une phosphine supportée, permet, en accord avec la littérature,[95] de proposer le mécanisme suivant pour rationaliser cette transformation (Schéma 97). Le carbamate **63a** (Figure 11) est déshydraté en cyanate **65** que l'on n'observe pas. Il subit un réarrangement sigmatropique spontané pour donner, avec transfert de chiralité, un allylisocyanate **66** de configuration *E* (*J* = 15.2 Hz, Figure 12). Celui-ci, en présence d'aldéhyde, conduit au composé *anti* (*Z*) **68** (*J* = 7.5 Hz) via un état de transition **67** où le groupement isocyanato occupe une position pseudo-axiale et celui de l'aldéhyde une position pseudo-équatoriale. La fonction alcool est protégée sous forme de O-Bpin comme on peut l'observer en RMN ^{1}H (Figure 13). La déprotection et la cyclisation spontanée se produit lors du traitement par du $NaHCO_3$ aqueux, ce qui conduit au carbamate cyclique **64** (Figure 14).

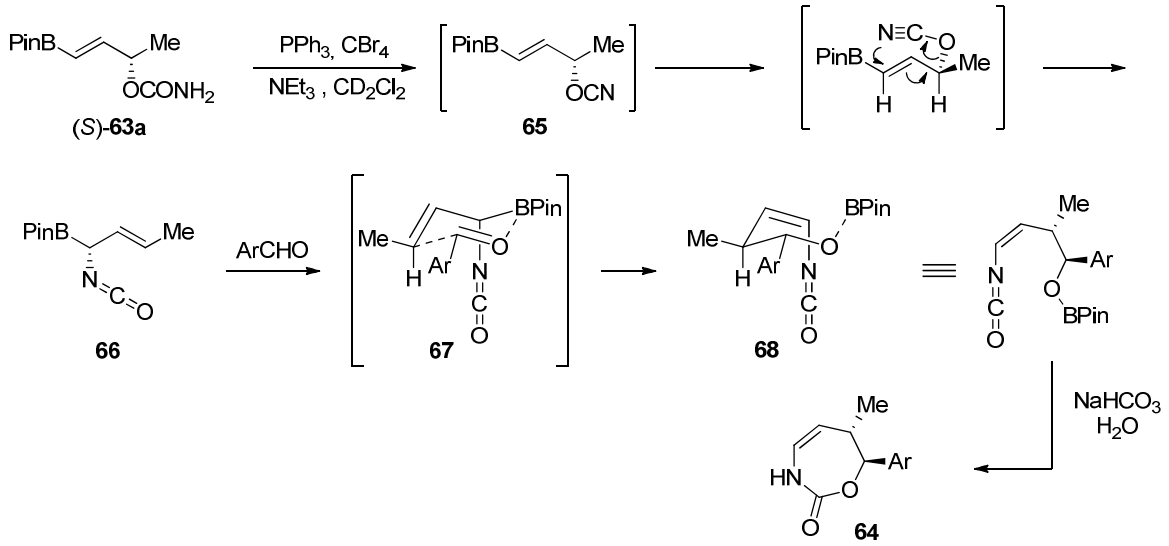


Schéma 97

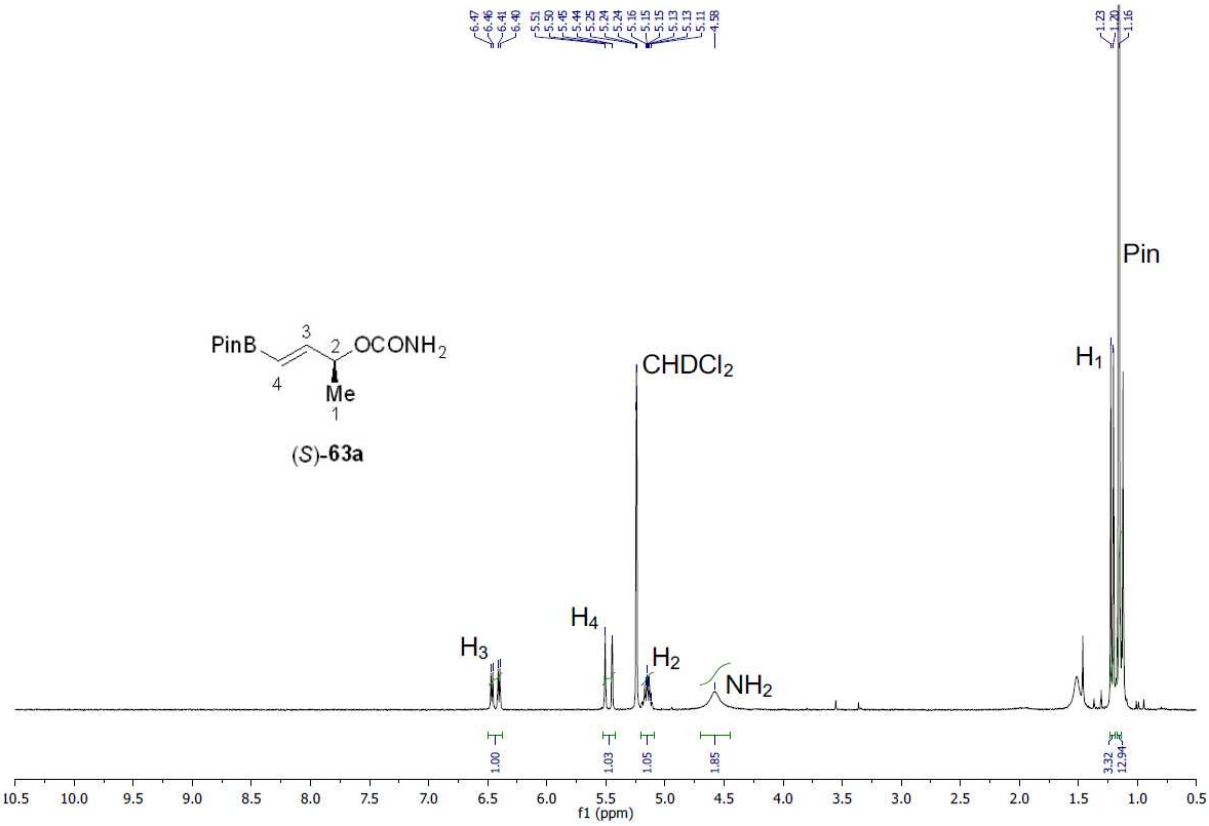


Figure 11

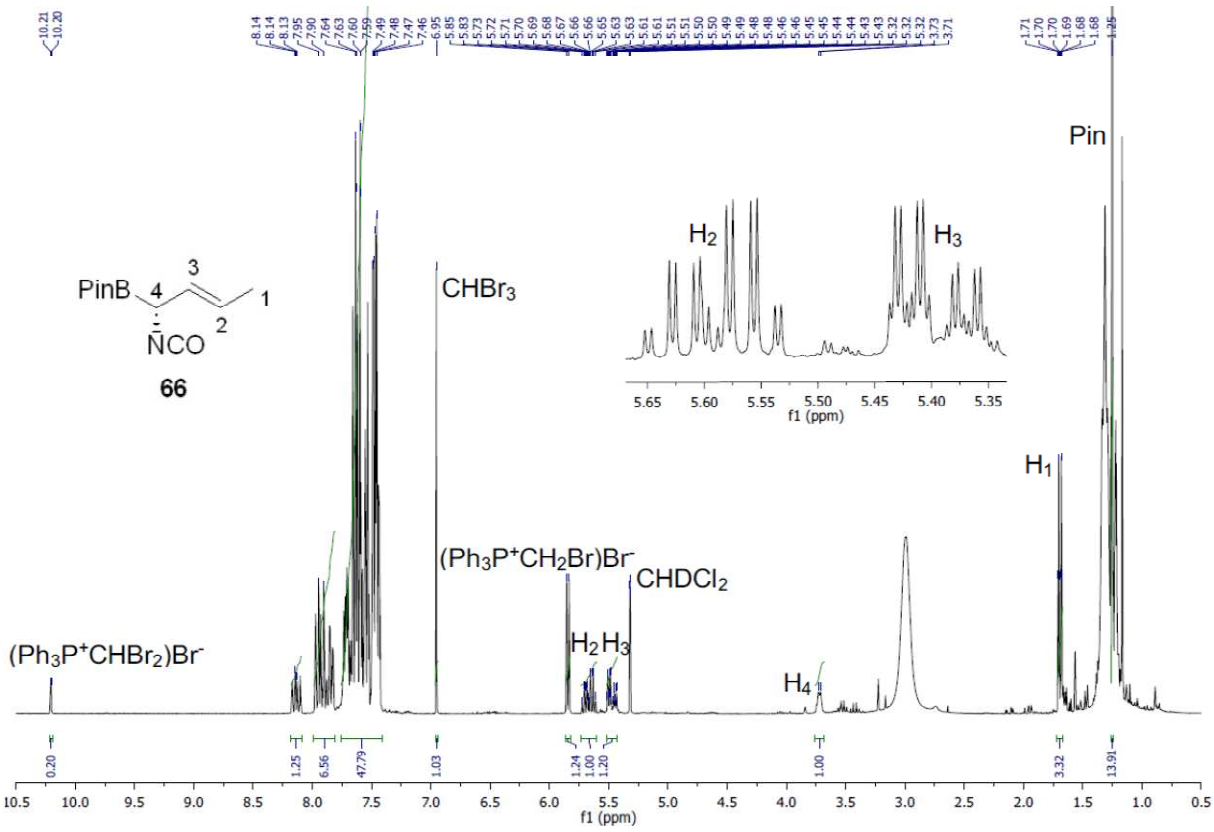


Figure 12

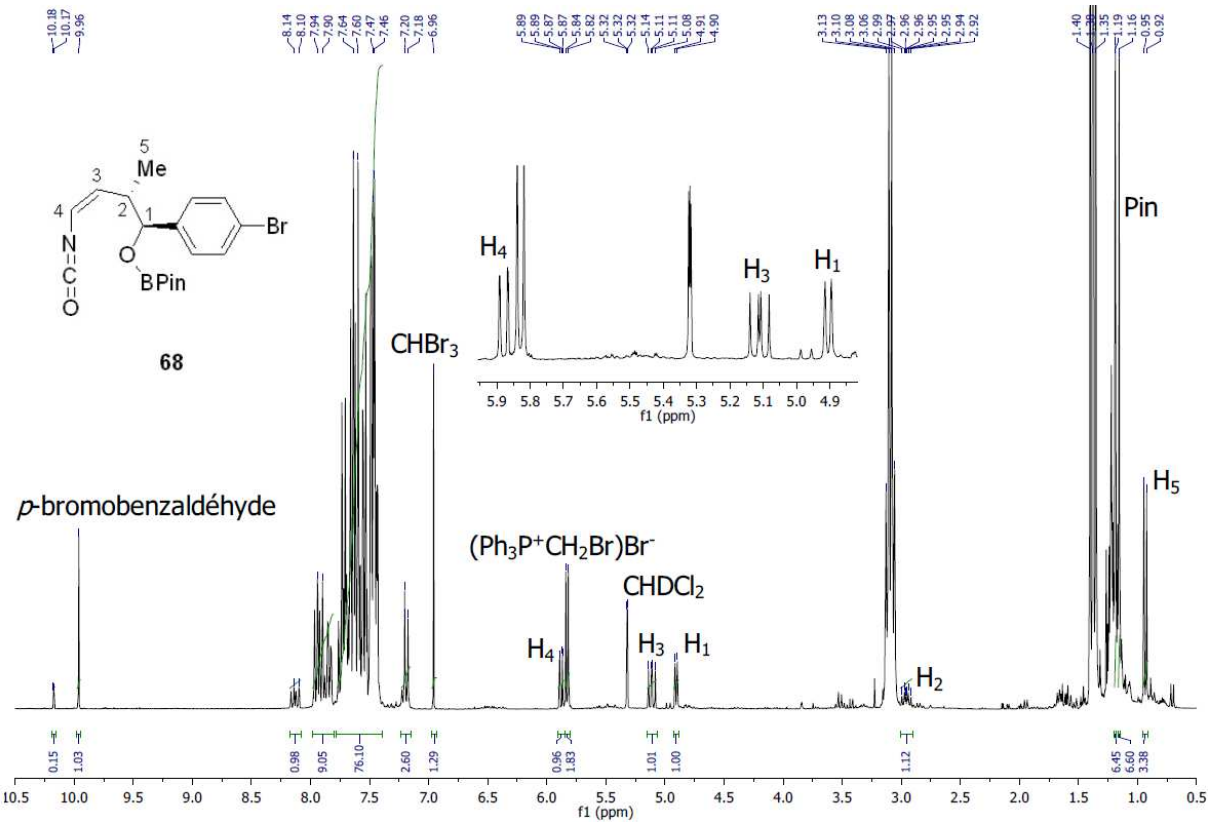


Figure 13

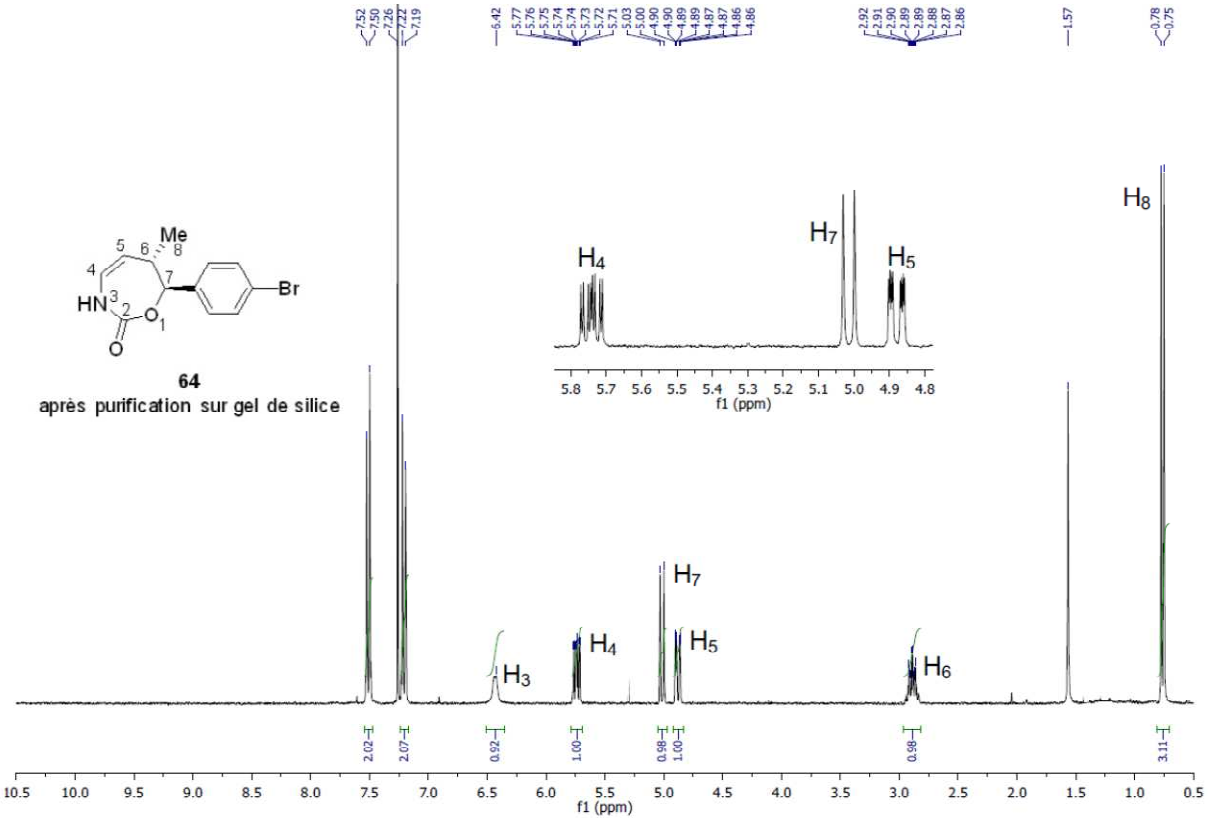


Figure 14

B. **Généralisation**

Après avoir établi sur un exemple la validité de cette approche pour accéder à des carbamates cycliques à sept chaînons, nous avons voulu exemplifié cette séquence en mettant en jeu d'autres aldéhydes, ainsi que des carbamates différemment substitués (Schéma 98). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 5.

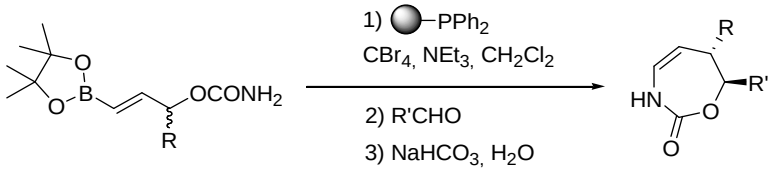
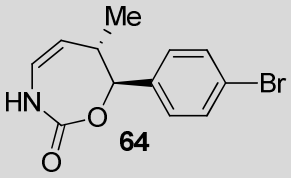
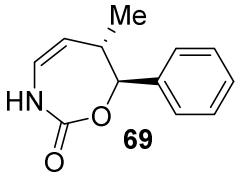
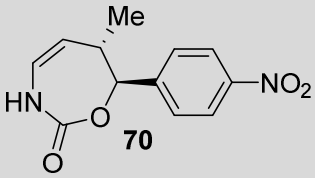
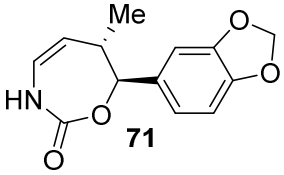
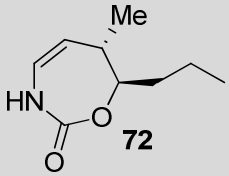
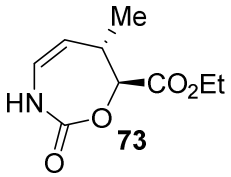
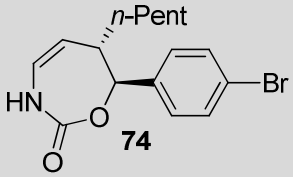
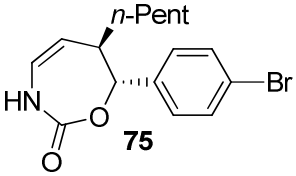
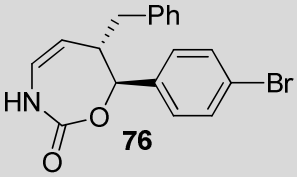


Schéma 98

N°	R et Carbamate	Aldéhyde	Produit obtenu	Rdt[a] (%)	*ee*[b] (%)
1	R = Me (*S*)-**63a**	*p*-Bromo benzaldehyde	 **64**	54	>99
2	R = Me (*S*)-**63a**	Benzaldéhyde	 **69**	56	>99
3	R = Me (*S*)-**63a**	*p*-Nitro benzaldéhyde	 **70**	55	>99
4	R = Me (*S*)-**63a**	Pipéronal	 **71**	64	>99
5	R = Me (*S*)-**63a**	Butyraldéhyde	 **72**	43	>99

6	R = Me (*S*)-**63a**	Glyoxylate d'éthyle		70	>99
7	R = *n*-Pent (*S*)-**63b**	*p*-Bromo benzaldehyde		38	95
8	R = *n*-Pent (*R*)-**63b**	*p*-Bromo benzaldehyde		37	96
9	R = Bn (*S*)-**63c**	*p*-Bromo benzaldehyde		56	79

[a] *Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice.* [b] *Déterminé par HPLC chirale.*

Tableau 5

Concernant le carbamate (*S*)-**63a**, les aldéhydes aromatiques, qu'ils possèdent un groupement électrodonneur ou électroattracteur, réagissent pour conduire aux composés cycliques correspondants avec de bons rendements compris entre 54 et 70% (Entrées 1-4 et 6). Le butyraldéhyde semble être moins réactif, la formation du composé **72** s'effectuant avec seulement 43% de rendement, ce qui peut s'expliquer par une moindre réactivité à température ambiante pour les aldéhydes linéaires saturés dans l'étape d'allylboration (Entrée 5). Les excès énantiomériques des produits finaux **64** et **69-73** sont sensiblement identiques à celui de l'alcool de départ, ce qui confirme le transfert de chiralité lors du réarrangement. Si on modifie le substituant situé initialement en alpha de la fonction $OCONH_2$, on obtient des résultats sensiblement similaires avec le groupement *n*-pentyle à la place du méthyle, les rendements étant toutefois inférieurs (entrées 7 et 8). Les excès énantiomériques des composés **74** et de son énantiomère **75** sont de 95 et 96%, très proches de ceux de l'alcool de départ (*R*)-**53b** (*ee* = 97%) et de l'acétate de départ (*S*)-**54b** (*ee* = 97%).

En ce qui concerne le carbamate (*S*)-**63c** qui possède un groupement benzyle, le rendement obtenu est de 56%, mais une chute de pureté énantiomérique est observée, 79% à partir d'un acétate (*S*)-**54c** qui avait un excès énantiomérique de 86%. Cette observation met

en évidence une racémisation partielle au cours de la séquence réactionnelle. Afin de déterminer à quelle étape elle se situait, nous avons mesuré la pureté énantiomérique du carbamate intermédiaire. Cette détermination est délicate et les méthodes chromatographiques testées n'ont pas donné de résultats exploitables. Finalement, la mesure a été faite en RMN ^{1}H à l'aide d'un sel d'europium, l'europium(III) de tris[3-(heptafluoropropylhydroxyméthylène)-*d*-camphorate] ou Eu(hfc)$_3$, en utilisant un logiciel de déconvolution. On constate alors que l'épimérisation partielle a lieu lors du réarrangement sigmatropique et non pas lors de la formation du carbamate (*S*)-**63c** (*ee* = 91%). Cette racémisation a déjà été observée dans des cas similaires.[97e]

IV. Etude de la réactivité des ènecarbamates cycliques

Dans un deuxième temps, nous avons étudié la réactivité du composé **64** choisi comme composé modèle. La réactivité de ènecarbamates de type A en série acyclique ou de type B en série cyclique a été étudiée à de nombreuses reprises (Figure 15).[109] Nous n'avons trouvé que deux exemples de composés pour lesquels le motif carbamate fait partie du cycle (type C), aucune réaction n'étant décrite dans ce cas.[110]

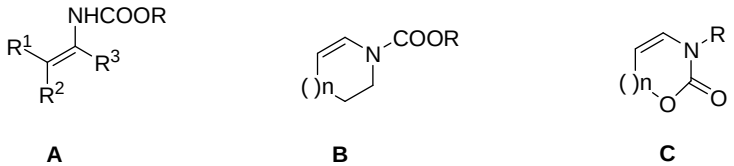


Figure 15

En s'inspirant de la littérature, plusieurs modifications fonctionnelles ont été réalisées, démontrant ainsi l'intérêt de ces composés comme précurseurs de carbamates cycliques à sept chaînons.

[109] a) Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *Chem. Rev.* **2011**, *111* , 4599–4657. b) Carbery, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455–3460. c) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292–301.
[110] Boralsky, L. A.; Marston, D.; Grigg, R. D.; Hershberger, J. C.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1924–1927.

- En présence de palladium sur charbon dans le méthanol sous atmosphère d'hydrogène pendant 15 heures, on obtient le produit hydrogéné **77** avec 90% de rendement après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 99).

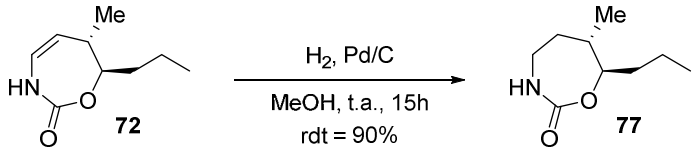


Schéma 99

- Nous avons également testé la réaction d'alkylation par l'iodure de méthyle en présence d'oxyde d'argent dans le diméthylformamide. Après 15 heures à température ambiante, le produit **78** est obtenu avec 95% de rendement (Schéma 100).

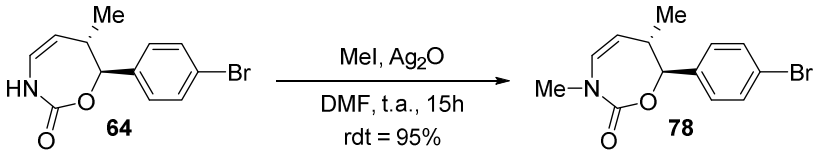


Schéma 100

- L'hydrolyse avec une solution d'acide chlorhydrique 1M dans le tétrahydrofurane fournit après 15 heures à température ambiante l'aldéhyde **79** avec 78% de rendement (Schéma 101).

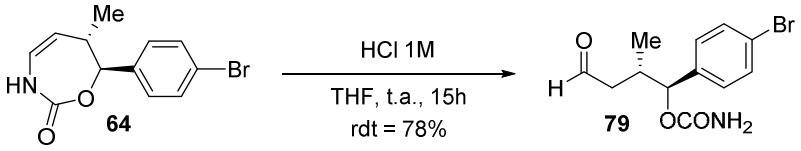


Schéma 101

- La bromation par le dibrome dans le méthanol en présence de triéthylamine à température ambiante conduit à un mélange de trois diastéréoisomères **80a/80b/80c** dans les proportions 53/18/29 (rendement global 49 %) (Schéma 102). Par chromatographie sur gel de silice, nous avons séparé, d'une part, un mélange **80a**+**80b** et, d'autre part, **80c** seul. Les configurations relatives des divers

centres stéréogènes ont été proposées après examen des spectres de RMN ^{1}H et comparaison avec le diacétate **83a** dont on a établi la structure par diffraction des rayons X (voir page 169).

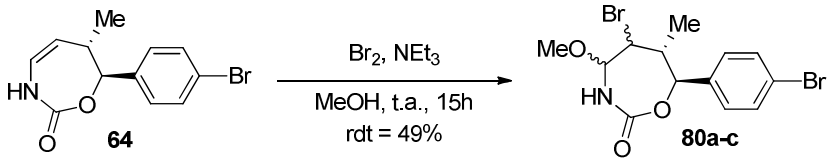


Schéma 102

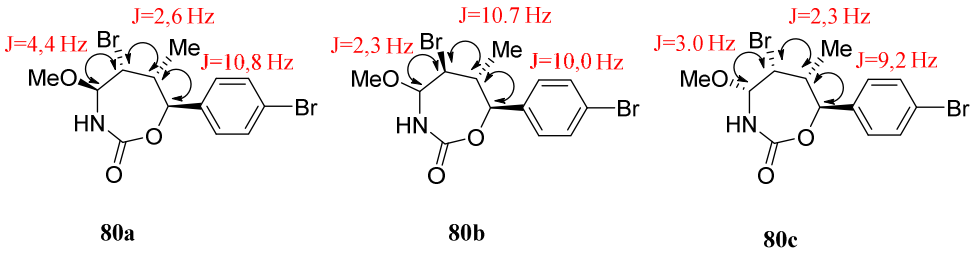


Figure 16

Le résultat observé pourrait se rationnaliser par la formation majoritaire d'un ion bromonium intermédiaire qui serait en équilibre avec une forme iminium. L'attaque du méthanol utilisé comme solvant sur l'une ou l'autre face conduit aux composés **80a** et **80c**. **80b** proviendrait quant à lui d'un ion bromonium **81** résultant d'une attaque du côté opposé au groupement méthyle (Schéma 103).

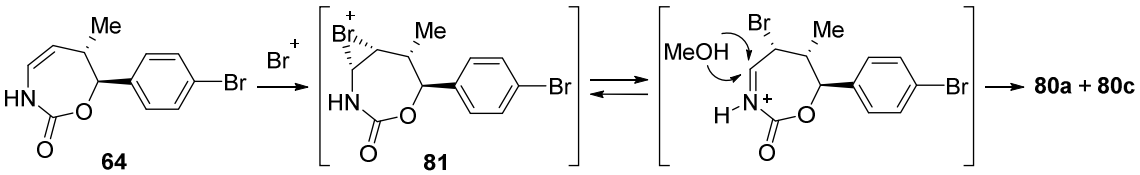


Schéma 103

- En présence de *N*-iodosuccinimide et de méthanol dans le dichlorométhane, à -78°C pendant 20 minutes, on obtient à partir de **64** deux diastéréoisomères dans un ratio 70/30, qui ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice (Schéma 104). De même que précédemment, les stéréochimies relatives ont été déterminées par analyse des constantes de couplage ^{1}H-^{1}H (Figure 17). Les composés possèdent un atome d'iode en position *cis* par rapport au méthyle

voisin, ce qui implique une approche de l'électrophile du même côté que ce substituant, le groupement OMe se positionnant ensuite, soit du même côté que l'atome d'iode, soit de l'autre côté. Cela correspond à ce qui est observé de façon majoritaire dans le cas du brome.

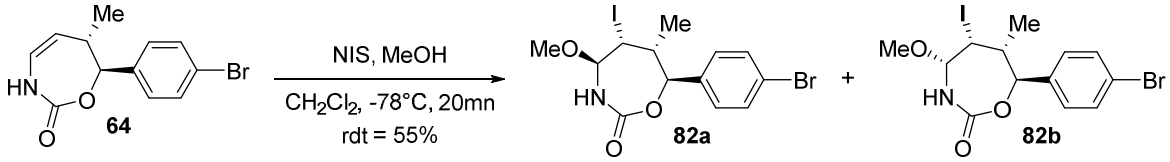


Schéma 104

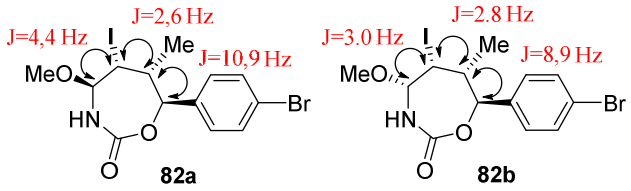


Figure 17

- Si on opère en présence de (diacétoxyiodo)benzène dans le toluène, à température ambiante pendant 24 heures, on obtient deux diastéréoisomères avec un ratio 84/16. L'isomère majoritaire a pu être isolé par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 60% (Schéma 105). Sa structure a été établie sans ambigüité par diffraction des RX. Pour le produit minoritaire, nous nous sommes basé sur les constantes de couplage mesurées sur le spectre RMN ^{1}H par analogie avec les produits précédents (Figure 18).

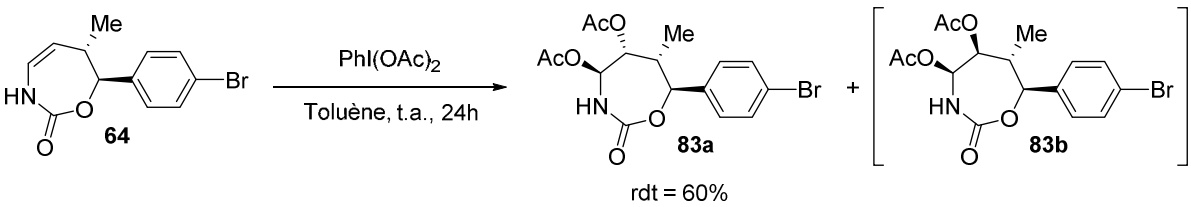


Schéma 105

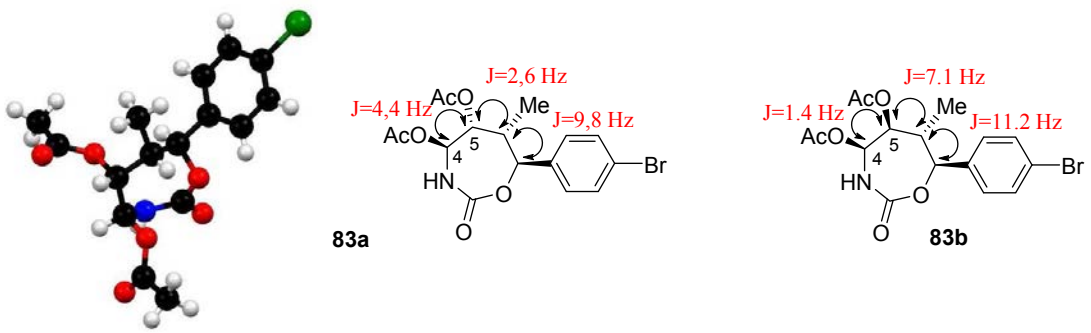


Figure 18

En ce qui concerne le diastéréoisomère majoritaire **83a**, on constate que le groupement OAc en position 5 est en *cis* par rapport au groupement méthyle voisin. Si on se reporte au mécanisme proposé par G. Masson,[111] cela signifierait que l'approche du (diacétoxyiodo)benzène électrophile s'effectue du côté opposé à ce méthyle pour produire un iminium **84**. L'attaque nucléophile de l'anion AcO^- du côté opposé au motif PhIOAc serait ensuite suivie d'un déplacement intramoléculaire d'iodobenzène et conduirait au produit **83a** (Schéma 106).

Formation du diastéréoisomère majoritaire 83a

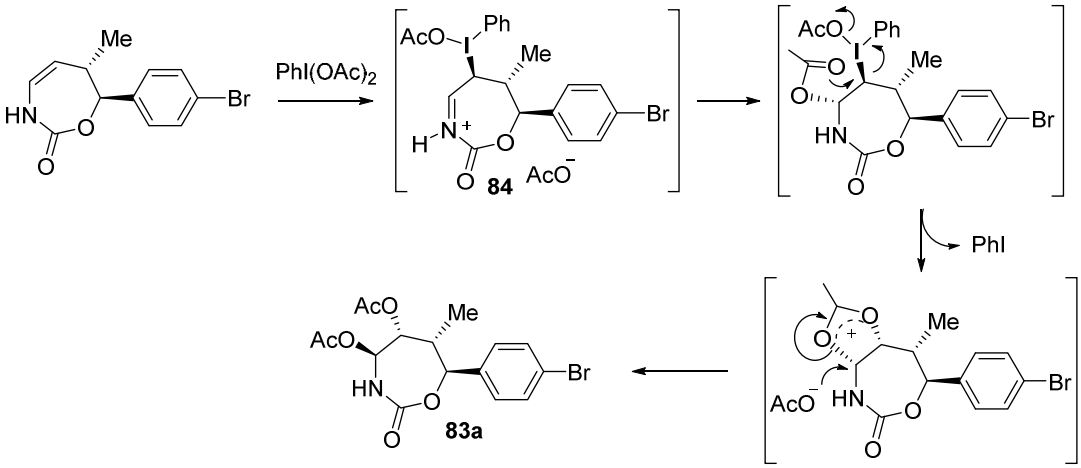


Schéma 106

Pour le diastéréoisomère minoritaire **83b**, pour lequel le carbone 5 a une configuration inversée par rapport au précédent, nous proposons une approche de l'électrophile du côté opposé à celui observé précédemment suivie de l'addition

[111] Bekkaye, M.; Su, Y.; Masson, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3978–3982.

nucléophile d'un ion acétate en *anti* et un déplacement d'iodobenzène qui, dans ce cas, ne serait pas assisté par la formation d'un acétoxonium intermédiaire.

Formation du diastéréoisomère minoritaire 83b

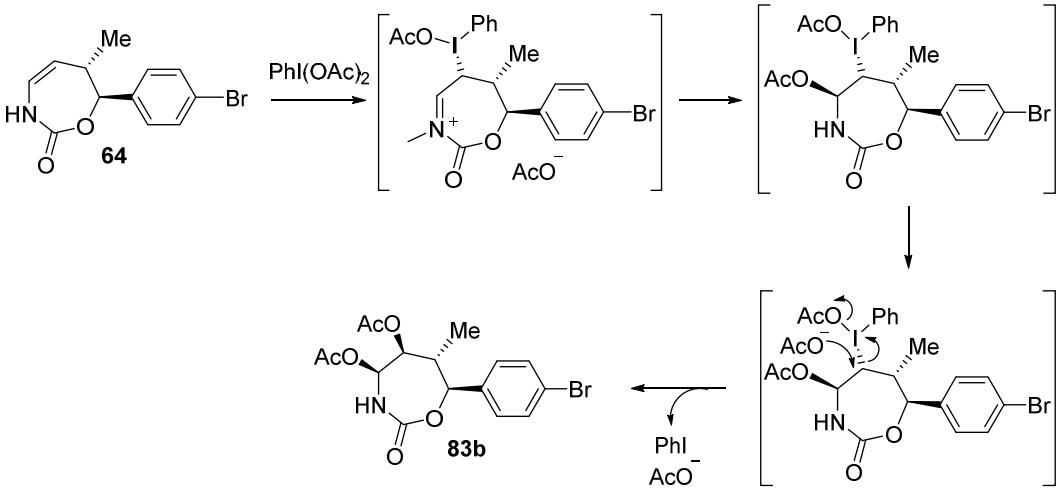


Schéma 107

V. Accès à des pyrrolidines tétrasubstituées en série optiquement active

Les α–acétoxy *N*-carbamates constituent d'excellents précurseurs des acyliminium correspondants[112] et, à ce titre, réagissent en présence d'acides de Lewis tels que l'éthérate de trifluorure de bore ou le triflate de triméthylsilyle, par exemple, avec divers nucléophiles: $TMSN_3$, TMSCN, allylsilanes, $NaBH_3CN$, Et_3SiH, éther d'énols….[111,113] Nous avons voulu tester la réactivité du composé **83a** dans des conditions similaires dans l'espoir d'introduire un nouveau substituant en alpha de l'azote en remplacement du groupement OAc initial. Contrairement à ce qui était attendu, aucun cycle à sept chaînons ne résulte des réactions avec l'allytriméthylsilane ou avec le cyanure de trimethylsilyle. Dans les deux cas, on isole avec un bon rendement une pyrrolidine tétrasubstituée, dont la structure a pu être déterminée pour le derivé cyané **85** par diffraction des rayons X. Les données RMN mesurées pour **86** sont en accord avec celles relevées pour **85**. On constate par conséquent, d'une part que le nouveau

[112] a) Yazici, A.; Pyne, S. *Synthesis* **2009**, 339–368. b) Yazici, A.; Pyne, S. *Synthesis* **2009**, 513–541.
[113] Références récentes : a) Nocquet-Thibault, S.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1842–1845. b) Gigant, N.; Dequirez, G.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 90–94. c) Dagousset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546–5549.

substituant introduit se positionne en *trans* par rapport au groupement OAc situé en position 3 et, d'autre part, que la configuration du carbone portant le groupement aromatique reste inchangée (Schéma 108).

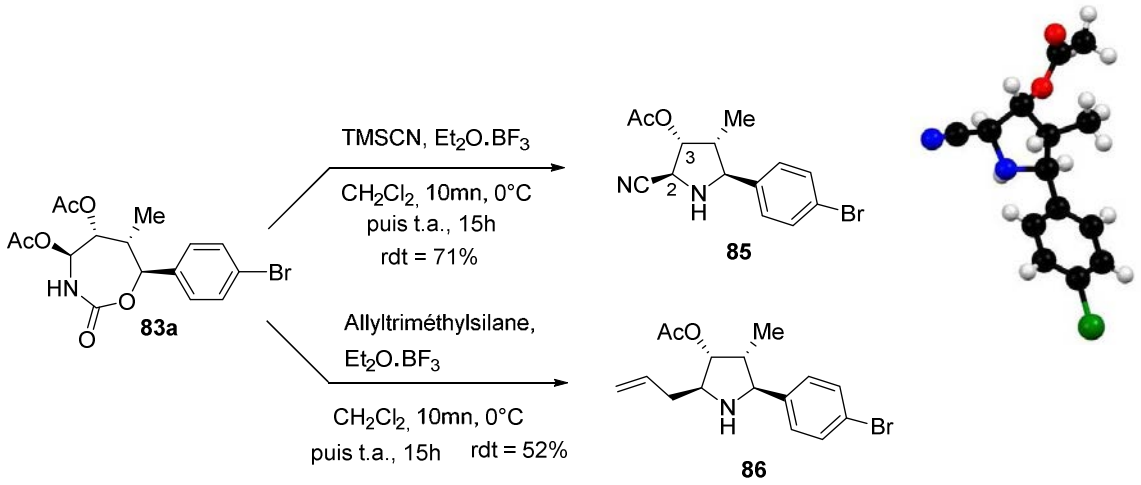


Schéma 108

La stéréochimie observée pour les pyrrolidines ainsi obtenues nous conduit à proposer le mécanisme suivant pour expliquer cette transformation. Elle résulterait, dans un premier temps, de la formation d'un acyliminium **87** due à la présence d'éthérate de trifluorure de bore. L'attaque du nucléophile serait alors gouvernée par assistance anchimérique du groupement acétyle voisin. Dans un deuxième temps, le même acide de Lewis viendrait se chélater à l'oxygène du carbamate **88**. Le groupement acétyle déjà impliqué dans la réaction précédente participerait de nouveau au phénomène d'ouverture du cyle à sept chaînons avant qu'une attaque intramoléculaire de l'azote ne conduise à la pyrrolidine finale. La configuration du carbone portant le groupement aromatique est conservée, puisque résultant d'une double inversion (Schéma 109).

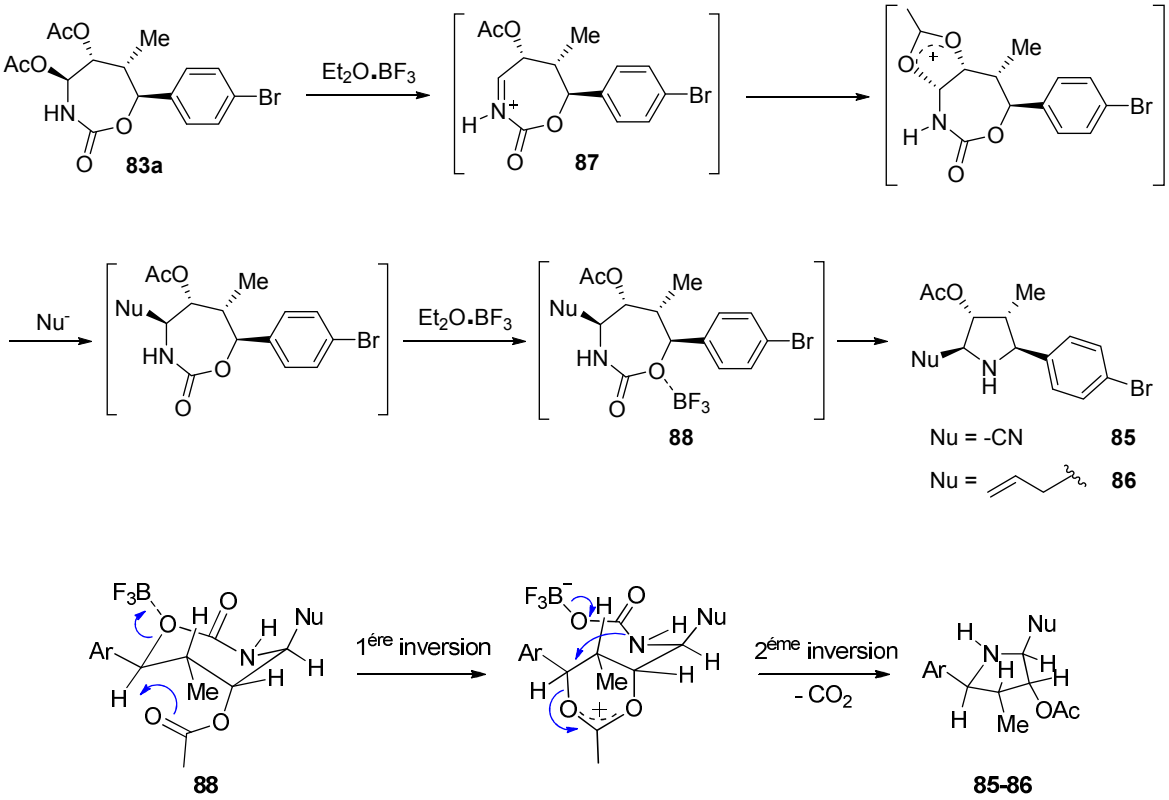

AcO
Me
AcO
HN
O
O
Br
83a
Et2O.BF3
87
Nu-
Nu
BF3
88
Nu = -CN
85
Nu =
86
F3B
Ar
Me
1ére inversion
2éme inversion
- CO2
OAc
85-86

Schéma 109

Conclusion

En conclusion, au cours de ce chapitre, nous avons montré que les alcools allyliques possédant un groupement boronate en position terminale de la double liaison constituaient des précurseurs particulièrement bien adaptés à la synthèse d'allylboronates ayant un groupement isocyanate en alpha du bore. Le réarrangement sigmatropique [3,3] permettant cette transformation, s'effectue avec transfert de chiralité. L'addition d'un aldéhyde au milieu réactionnel permet d'accéder à des ènecarbamates cycliques à sept chaînons en série optiquement active. Ce type d'hétérocycle, dont on trouve très peu d'exemples[110] dans la littérature, présente un potentiel synthétique particulièrement intéressant et nous avons montré sur quelques exemples que des tétrahydro-1,3-oxazépin-2(3*H*)-ones de structures variées étaient ainsi accessibles (Schéma 110).

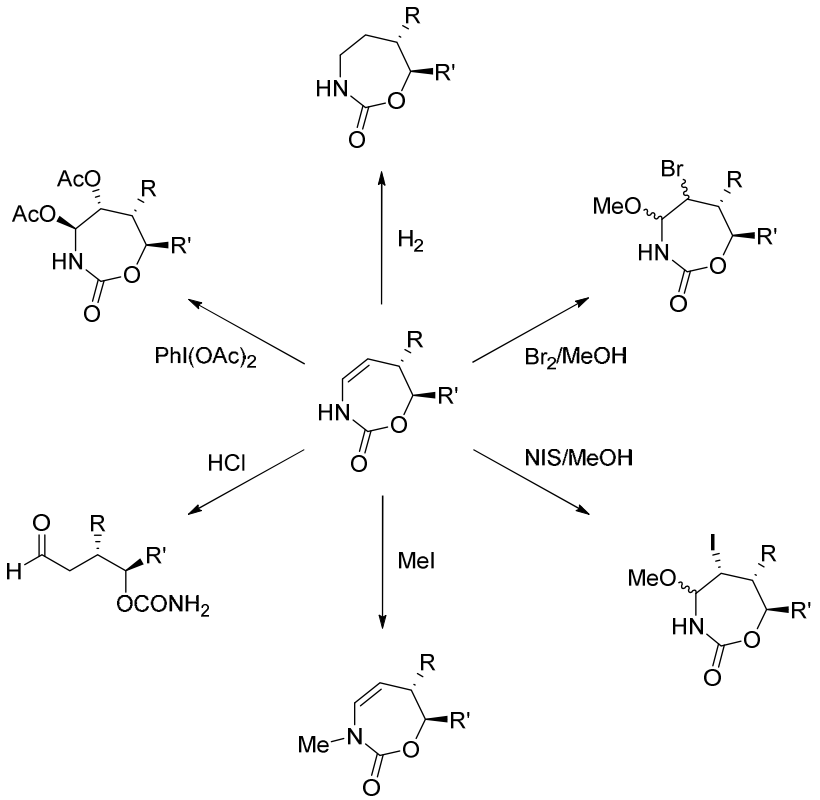


Schéma 110

Un autre résultat à souligner concerne le réarrangement mis en évidence lors du traitement du dérivé bis acétylé en 4, 5 par des nucléophiles en présence d'éthérate de trifluorure de bore. Dans ce cas, les pyrrolidines tétrasubstituées correspondantes sont

obtenues. Un mécanisme permettant d'expliquer cette contraction de cycle est proposé (Schéma 108).

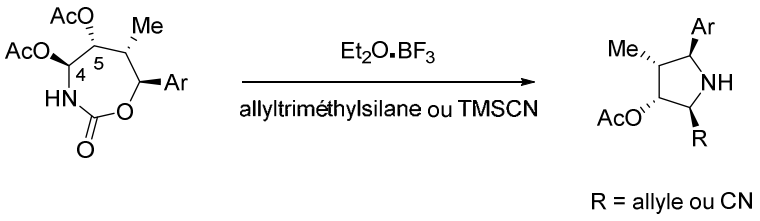


Schéma 111

Ces travaux préliminaires devront être poursuivis, en particulier, en augmentant la gamme d'alcools allyliques de départ. D'autre part, étant donné la richesse de la chimie des ènecarbamates, d'autres transformations devront être explorées. Enfin, le réarrangement original, carbamate à sept chaînons/pyrrolidine, reste à étudier de façon plus détaillée, que ce soit d'un point de vue mécanistique (confirmation du rôle déterminant du groupement acétate, par exemple) ou pour ce qui concerne la généralisation à d'autres structures plus complexes.

Experimental part

I. General Information

Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were distilled over sodium / benzophenone, and dichloromethane (DCM) were distilled over P_2O_5. Other chemicals were used as received. Amano Lipase from Pseudomonas fluorescens (AK) and Lipase acrylic resin from Candida antarctica (CAL-B) were purchased from Aldrich.

NMR Spectra were recorded on Bruker apparatus at 300, 400 or 500 MHz for ^{1}H, 75, 101 MHz or 126 MHz for ^{13}C and 96 MHz for ^{11}B. ^{1}H and ^{13}C NMR, chemical shifts were referenced to Me_4Si as internal reference and ^{11}B NMR chemical shifts to external BF_3**.**OEt_2 (0.0 ppm). Data are presented as follows: chemical shift (ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad), coupling constant *J* (Hz) and integration. Assignments are made with the aid of DEPT 135, COSY and HMQC experiments.

High-resolution mass spectra (HMRS) were recorded on a Bruker MicrO-Tof-Q II or on a Waters Q-Tof 2 at the CRMPO (Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest - Rennes - France) using positive ion electrospray.

Purifications on silica gel were carried out on Acros silica gel 0.060-0.200 mm, 60 A. Flash chromatography purifications were performed on a Grace Reveleris™ with Reveleris™ flash cartridges. Analytical thin layer chromatography was performed on Merck Silica Gel 60 F_{254} plates. Compounds were visualized by exposure to UV-light (254 nm) and/or by dipping the plated in 2.5% solution of *p*-anisaldehyde in a mixture of AcOH/H2SO4/EtOH (1/4/95).

The optical rotations were measured on a Perkin Elmer Model 341 polarimeter (sodium D-line: 589 nm and mercury line: 365 nm).

Melting points were measured on a melting point apparatus Stuart SMP10.

X-ray crystallographic data were collected on an APEXII crystal diffractometer.

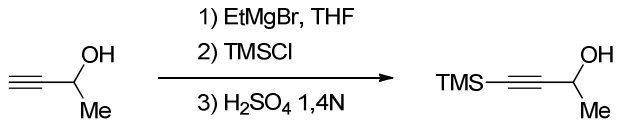
Analytical gas chromatography (GC) was performed on a HP4890 equipped with FID detector, using chiral column CP-Chirasil DEX-CB (25m x 25mm).

Analytical high-performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a Shimadzu Prominence equipped with diode array UV detectors, using Chiralpak IA column and on a Agilent Technologies 1290 Infinity, using Chiralcel OJ column.

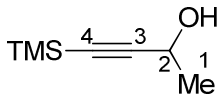
II. Synthesis of the starting materials

A. Synthesis of propargyl alcohols

1) (S)-3-Butyn-2-ol



4-(Trimethylsilyl)but-3-yn-2-ol



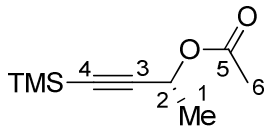
$C_7H_{14}OSi$
M = 142.27 g/mol
Colorless oil
Bp = 76°C (20 mbar)

To a suspension of magnesium (1 mol, 25 g, 2.8 eq.) in dry tetrahydrofuran (450 mL) under argon was added dropwise ethyl bromide (1 mol, 75 mL, 2.8 eq.) to produce a slow reflux. The heterogenous reaction mixture was stirred at 50°C for 1h. The reaction mixture was cooled to 0°C and a solution of propargyl alcohol (0.36 mol, 25 g, 1 eq.) in dry THF (25 mL) was added dropwise. The resulting solution was stirred at room temperature for 17h and chlorotrimethylsilane (1 mol, 127 mL, 2.8 eq.) was added dropwise at 0°C. The solution was refluxed for 3h and then allowed to cool to room temperature. The solution was cooled to 0°C and hydrolysed with 1.4 N sulfuric acid. The reaction was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were then washed with H_2O, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to give the crude reaction product which was purified by distillation (76°C under 20 mbar) to afford 4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-ol as a colorless oil (41.3 g, 81%).(lit[104])

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 4.51 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_2), 1.85 (br s, 1H, O*H*), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_1), 0.16 (s, 9H, TMS).

To a solution of (±)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-ol (89.3 mmol, 15.0 mL, 1 eq.) and vinyl acetate (714 mmol, 66 mL, 8 eq.) in pentane (130 mL) was added Amano lipase AK (2.54 g). After stirring at room temperature for 24 hours, the suspension was filtered off and solvent evaporated. The products were purified by flash chromatography (silica gel, eluent: pentane/CH_2Cl_2 10% to 30%). (*R*)-**56** was obtained as a colorless oil (6.9 g, 42%, *ee* >99%). (*S*)-**55** was obtained as a colorless oil (5.5 g, 43%, *ee* = 99%).

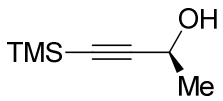
(R)-4-(Trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl acetate 56



$C_9H_{16}O_2Si$
M = 184.31 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.40 (pentane/CH_2Cl_2 70/30)

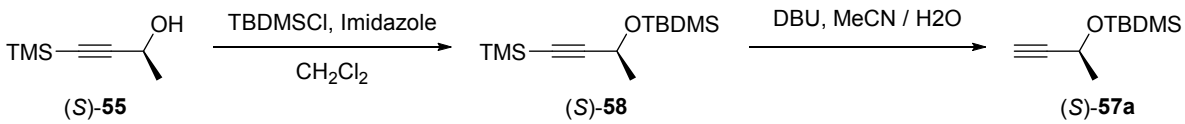
Chiral GC: 80°C for 10 min, then 5 °C/min up to 120 °C and 10 min at this temperature, (*R*)-enantiomer 18.03 min, *ee* >99%, the (*S*)-enantiomer 17.79 min.
$[\alpha]_D$ = +117.3 (589 nm, *c* = 0.04, $CHCl_3$, *ee* >99%), lit[104] : +119 (589 nm, *c* = 2.2, $CHCl_3$, *ee* >99%).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.46 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_2), 2.07 (s, 3H, H_6), 1.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_1), 0.17 (s, 9H, TMS).

(S)-4-(Trimethylsilyl)but-3-yn-2-ol 55

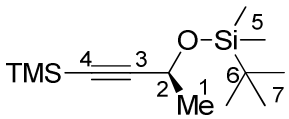


$C_7H_{14}OSi$
M = 142.27 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.10 (pentane/CH_2Cl_2 70/30)

Chiral GC of its acetate: 80°C for 10 min, then 5 °C/min up to 120 °C and 10 min at this temperature, (*S*)-enantiomer 17.83 min, *ee* = 99%, the (*R*)-enantiomer 18.40 min.
$[\alpha]_D$ = -20.1 (589 nm, *c* = 0.04, MeOH, *ee* = 99%), lit[104] : -22.3 (589 nm, *c* = 2.55, $CHCl_3$, *ee* = 96%).



(S)-Tert-butyldimethyl((4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-yl)oxy)silane 58

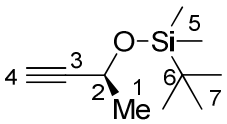


$C_{13}H_{28}OSi_2$
M = 256.54 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.50 (pentane/CH_2Cl_2 98/2)

To a solution of alcohol (*S*)-**55** (38.0 mmol, 5.40 g, 1 eq.) in dichloromethane (38 mL) under argon atmosphere at 0°C was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (45.5 mmol, 6.87 g, 1.2 eq.) and imidazole (76.0 mmol, 5.17 g, 2 eq.). The solution was stirred at r.t. during 15h and diluted with water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. (*S*)-**58** (9.3 g, 95%) was used in the next step without intermediate purification.

$[\alpha]_D$ = -44.5 (589 nm, *c* = 0.03, MeOH).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 4.50 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_2), 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_1), 0.90 (s, 9H, H_7), 0.15 (s, 9H, TMS), 0.13 (s, 3H, H_5), 0.11 (s, 3H, H_5).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 108.6 (C_3), 87.5 (C_4), 59.4 (C_2), 25.8 (C_7), 25.2 (C_1), 18.3 (C_6), -0.2 (TMS), -4.6 (C_5), -4.9 (C_5).
HRMS (ESI) *m/z* calculated. for $C_{13}H_{28}ONaSi_2$ $[M+Na]^+$ 279.15764; found 279.1576.

(S)-(But-3-yn-2-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane 57a

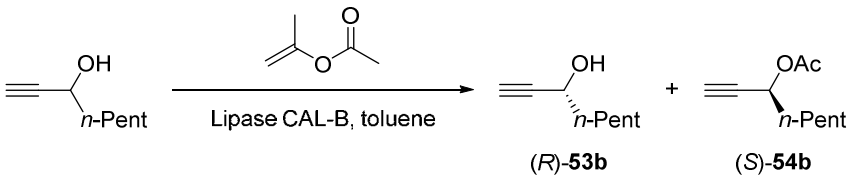


$C_{10}H_{20}OSi$
M = 184.35 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.45 (pentane/CH_2Cl_2 98/2)

To a solution of **58** (31.0 mmol, 7.95 g, 1 eq.) in a mixture acetonitrile/water (60/1.6 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (31.0 mmol, 4.64 mL, 1 eq.). The reaction mixture was heated at 80°C during 4h. The solvent was distillated at atmospheric pressure and the crude product was filtered through a silica pad (eluent: pentane/CH_2Cl_2 98/2) to afford (*S*)-**57a** as a yellow oil (4.85 g, 85%).(lit[114])

$[\alpha]_D$ = -35.8 (589 nm, *c* = 0.04, MeOH), lit[114] : -43.8 (589 nm, *c* = 1.29, $CHCl_3$).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 4.51 (qd, *J* = 6.5, 2.1 Hz, 1H, H_2), 2.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_4), 1.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H_1), 0.90 (s, 9H, H_7), 0.13 (s, 3H, H_5), 0.12 (s, 3H, H_5).

2) (R) and (S)-Oct-1-yn-3-ol

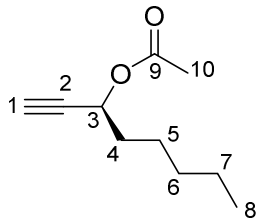


To a solution of (±)-oct-1-yn-3-ol (41 mmol, 6.0 mL, 1 eq.) and isopropenyl acetate (41 mmol, 4.5 mL, 1 eq.) in toluene (200mL) was added lipase CAL-B (818 mg). After

[114] Robinson, J. E.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2572–2582.

stirring at room temperature for 16 hours, the suspension was filtered off and solvent evaporated. The products were purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 20%). (*S*)-**54b** was obtained as a colorless oil (2.98 g, 43%, *ee* = 97%). (*R*)-**53b** was obtained as a colorless oil (1.88 g, 36%, *ee* = 97%).

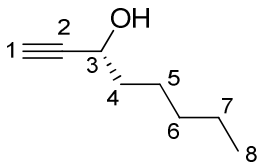
(S)-Oct-1-yn-3-yl acetate 54b



$C_{10}H_{16}O_2$
M = 168.24 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.35 (cyclohexane/EtOAc 95/5)

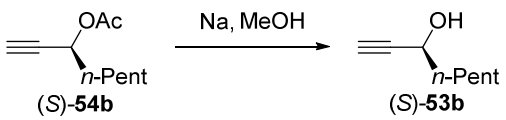
Chiral GC: 80°C for 12 min, then 20 °C/min up to 200 °C and 10 min at this temperature, (*S*)-enantiomer 18.68 min, *ee* = 97%, the (*R*)-enantiomer 18.46 min.
$[\alpha]_D$ = -72.3 (589 nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* = 97%), lit[115] : -80.0 (589 nm, *c* = 1.5, $CHCl_3$, *ee* = 99%).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.33 (td, *J* = 6.7, 2.2 Hz, 1H, H_3), 2.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_1), 2.07 (s, 3H, H_{10}), 1.80 – 1.71 (m, 2H, H_4), 1.50-1.39 (m, 2H, H_5), 1.35-1.26 (m, 4H, $H_{6\text{ and }7}$), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_8).

(R)-Oct-1-yn-3-ol 53b



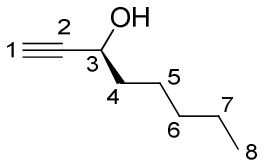
$C_8H_{14}O$
M = 126.20 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.10 (cyclohexane/EtOAc 95/5)

Chiral GC of its acetate: 80°C for 12 min, then 20 °C/min up to 200 °C and 10 min at this temperature, (*R*)-enantiomer 18.51 min, *ee* = 97%, the (*S*)-enantiomer 18.71 min.
$[\alpha]_D$ = +6.7 (589 nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* = 97%), lit[116] : +6.6 (589 nm, *c* = 1.25, $CHCl_3$, *ee* = 97%).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 4.37 (td, *J* = 6.6, 2.0 Hz, 1H, H_3), 2.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_1), 1.81 (br s, 1H, O*H*), 1.77-1.65 (m, 2H, H_4), 1.52 – 1.39 (m, 2H, H_5), 1.37-1.26 (m, 4H, $H_{6\text{ and }7}$), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_8).



[115] Abad, J.-L.; Villorbina, G.; Fabriàs, G.; Camps, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7108–7113.
[116] Jiang, X.; Fu, C.; Ma, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9656–9664.

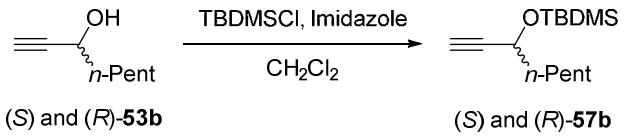
(S)-Oct-1-yn-3-ol 53b



$C_8H_{14}O$
M = 126.20 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.10 (cyclohexane/EtOAc 95/5)

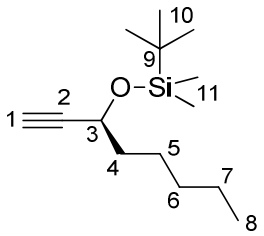
To a solution of (*S*)-**54b** (30 mmol, 5.0 g, 1 eq.) in methanol (120 mL) was added sodium (9.1 mmol, 210 mg, 0.3 eq.). After stirring for 3 h at r.t., the solvent was evaporated and the crude product purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 20%) to give (*S*)-**53b** as a colorless oil (2.76 g, 73%).

$[\alpha]_D$ = -6.2 (589 nm, *c* = 0.01, MeOH), lit[115] : -6.4 (589 nm, *c* = 1.0, $CHCl_3$, *ee* = 99%).



General procedure for protection: To a solution of alcohol **53b** (1 eq.) in dichloromethane under argon atmosphere at 0°C was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.2 eq.) and imidazole (2 eq.). The solution was stirred at r.t. during 15h and diluted with water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor).

(S)-Tert-butyldimethyl(oct-1-yn-3-yloxy)silane 57b



$C_{14}H_{28}OSi$
M = 240.46 g/mol
Colorless oil
Bp =45-50°C (0.9 mbar)

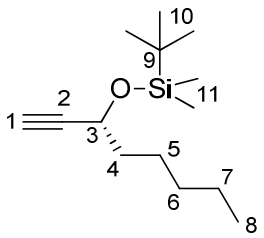
General procedure starting from (*S*)-**53b** (21.4 mmol, 2.70 g, 1 eq.), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (23.5 mmol, 3.55 g, 1.1 eq.) and imidazole (42.8 mmol, 2.90 g, 2 eq.) in dry dichloromethane (22 mL). The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (45-50°C under 0.9 mbar) to afford (*S*)-**57b** as a colorless oil (4.88 g, 95%).

$[\alpha]_D$ = -37.3 (589 nm, *c* = 0.01, MeOH), lit[117] : -41.0 (589 nm, *c* = 1.20, $CHCl_3$).

[117] Cmrecki, V.; Eichenauer, N. C.; Frey, W.; Pietruszka, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6550–6564.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 4.33 (td, *J* = 6.5, 2.1 Hz, 1H, H_3), 2.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_1), 1.70-1.63 (m, 2H, H_4), 1.47-1.37 (m, 2H, H_5), 1.36-1.25 (m, 4H, $H_{6\ and\ 7}$), 0.92-0.88 (m, 12H, $H_{8\ and\ 10}$), 0.13 (s, 3H, H_{11}), 0.11 (s, 3H, H_{11}).

(R)-Tert-butyldimethyl(oct-1-yn-3-yloxy)silane 57b

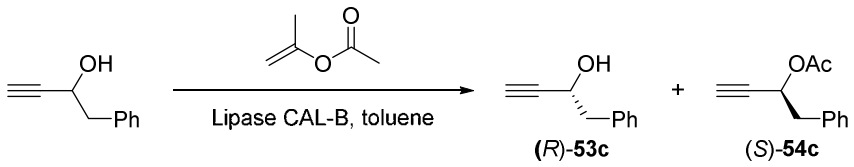


$C_{14}H_{28}OSi$
M = 240.46 g/mol
Colorless oil
Bp =45-50°C (0.9 mbar)

General procedure starting from (*R*)-**53b** (15.0 mmol, 1.88 g, 1 eq.), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (16.4 mmol, 2.47 g, 1.1 eq.) and imidazole (30.0 mmol, 2.04 g, 2 eq.) in dry dichloromethane (15 mL). The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (45-50°C under 0.9 mbar) to afford (*R*)-**57b** as colorless oil (3.43 g, 95%).

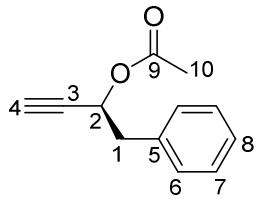
[α]$_D$ = +38.8 (589 nm, *c* = 0.01, MeOH), lit[117] : +41.0 (589 nm, *c* = 1.06, $CHCl_3$).

3) (S)-1-Phenylbut-3-yn-2-ol



To a solution of (±)-1-phenylbut-3-yn-2-ol (34.2 mmol, 4.7 mL, 1 eq.) and isopropenyl acetate (34.2 mmol, 3.8 mL, 1 eq.) in toluene (171mL) was added lipase CAL-B (684 mg). After stirring at room temperature for 24 hours, the suspension was filtered off and solvent evaporated. The products were purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane/EtOAc 95/5). (*S*)-**54c** was obtained as a colorless oil (2.35 g, 39%, *ee* = 86%). (*R*)-**53c** was obtained as a colorless oil (2.62 g, 52%, *ee* = 57%).

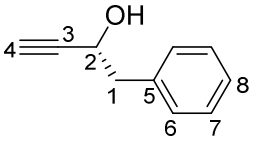
(S)-1-Phenylbut-3-yn-2-yl acetate 54c



$C_{12}H_{12}O_2$
M = 188.23 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.50 (cyclohexane/EtOAc 95/5)

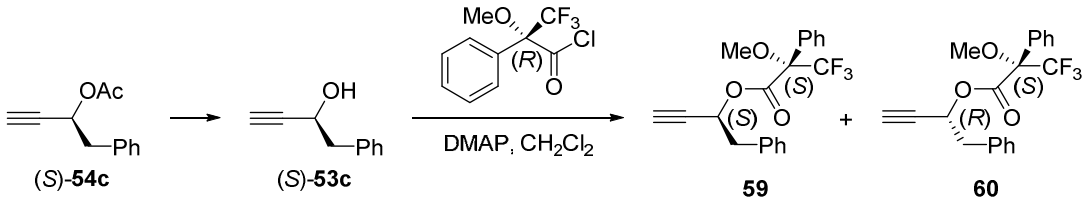
Chiral GC: 100°C for 2 min, then 5 °C/min up to 200 °C and 10 min at this temperature, (*S*)-enantiomer 18.76 min, *ee* = 86%, the (*R*)-enantiomer 18.55 min.
$[\alpha]_D$ = -46.2 (589 nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* = 86%), lit[118] : -14.4 (589 nm, *c* = 0.51, $CHCl_3$, *ee* = 96.1%).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.35-7.22 (m, 5H, $H_{6,7\ and\ 8}$), 5.54 (td, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 1H, H_2), 3.08 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 2H, H_1), 2.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_4), 2.05 (s, 3H, H_{10}).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 169.9 (C_9), 135.8 (C_5), 129.8 ($C_{6\ or\ 7}$), 128.5 ($C_{6\ or\ 7}$), 127.2 (C_8), 80.9 (C_3), 74.5 (C_4), 64.4 (C_2), 41.1 (C_1), 21.0 (C_{10}).

(R)-1-Phenylbut-3-yn-2-ol 53c

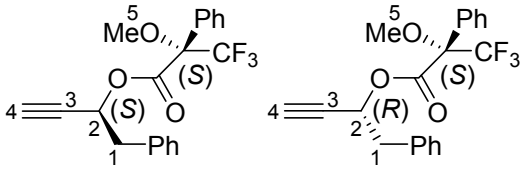


$C_{10}H_{10}O$
M = 146.19 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.10 (cyclohexane/EtOAc 95/5)

Chiral GC as its acetate: 100°C for 2 min, then 5 °C/min up to 200 °C and 10 min at this temperature, (*S*)-enantiomer 18.35 min, *ee* = 57%, the (*S*)-enantiomer 18.69 min.
$[\alpha]_D$ = -6.3 (589 nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* = 57%), lit[101] : +11.1 (589 nm, *c* = 2.05, $CHCl_3$, *ee* >95%).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.33-7.20 (m, 5H, $H_{6,7\ and\ 8}$), 4.54 (td, *J* = 6.5, 2.2 Hz, 1H, H_2), 2.98 (dd, *J* = 6.5, 1.8 Hz, 2H, H_1), 2.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_4), 2.13 (br s, 3H, O*H*).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 136.4 (C_5), 129.9 ($C_{6\ or\ 7}$), 128.5 ($C_{6\ or\ 7}$), 127.1 (C_8), 84.3 (C_3), 73.9 (C_4), 63.0 (C_2), 43.9 (C_1).



(S)-(S) and (R)-1-Phenylbut-3-yn-2-yl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate 59 and 60



$C_{20}H_{17}F_3O_3$
M = 362.34 g/mol
Colorless oil

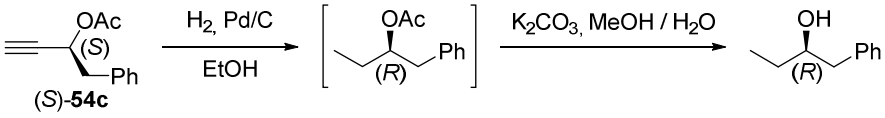
To a solution of alcohol (*S*)-**54c** (0.034 mmol, 5 mg, 1 eq.) in anhydrous dichloromethane (0.5 mL) were successively added 4-(dimethylamino)pyridine (0.06 mmol, 7

[118] Chen, P.; Zhu, X. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2013**, *97*, 184–188.

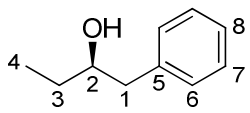
mg, 1.7 eq.) and (*R*)-Mosher's acid chloride (0.045 mmol, 8 µL, 1.3 eq.). The mixture was stirred at r.t. overnight. The organic layer was washed with a solution 1M of $KHSO_4$ and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuo to afford **59** and **60** (92/8).

Characteristic signals of the major diastereoisomer (S)-(S) ***59***
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.75 (td, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 1H, H_2), 3.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, H_5), 3.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_1), 2.57 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_4).

Characteristic signals of the minor diastereoisomer (S)-(R) ***60***
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.70 (ddd, *J* = 8.0, 6.0, 2.1 Hz, 1H, H_2), 3.56 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, H_5), 3.19 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 2H, H_1), 2.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_4).



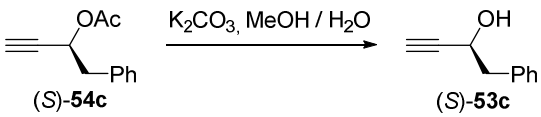
(R)-1-Phenylbutan-2-ol



$C_{10}H_{14}O$
M = 150.22 g/mol
Colorless oil

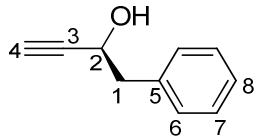
To a solution of the acetate (*S*)-**54c** (0.45 mmol, 80 mg, 1 eq.) in ethanol (2 mL) was added palladium on carbon 10 wt. % (16 mg). The reaction mixture was stirred at r.t. under hydrogen atmosphere during 15h, then filtered on celite and concentrated under vacuo. To a solution of crude product in a mixture methanol/water (0.7/0.7 mL) was added potassium carbonate (0.45 mmol, 6 mg, 1eq.) and the mixture was stirred at r.t. during 15h. After evaporation of the solvent, the crude product was diluted by EtOAc and washed with H_2O. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo to give (*R*)-1-phenylbutan-2-ol as a colorless oil (40 mg, 60%).(lit[119])

$[\alpha]_D$ = -22.9 (589 nm, *c* = 0.02, $CHCl_3$), lit[108] : -20.2 (589 nm, *c* = 7.16, $CHCl_3$, *ee* = 73%).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.35-7.28 (m, 2H, $H_{6,7 \text{ and } 8}$), 7.27-7.20 (m, 3H, $H_{6,7 \text{ and } 8}$), 3.80-3.71 (m, 1H, H_2), 2.85 (dd, *J* = 13.6, 4.3 Hz, 1H, H_1), 2.65 (dd, *J* = 13.6, 8.4 Hz, 1H, H_1), 1.67-1.44 (m, 2H, H_2), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_4).



[119] Zushi, S.; Kodama, Y.; Fukuda, Y.; Nishihata, K.; Nishio, M.; Hirota, M.; Uzawa, *J. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2113–2119.

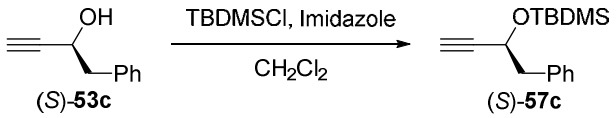
(S)-1-Phenylbut-3-yn-2-ol



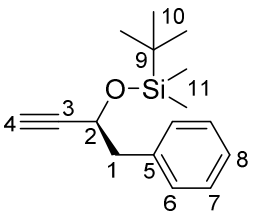
$C_{10}H_{10}O$
M = 146.19 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.10 (cyclohexane/EtOAc 95/5)

To a solution of (*S*)-**54c** (13.4 mmol, 2.35 g, 1eq.) in a mixture methanol/water (21/21 mL) was added potassium carbonate (13.4 mmol, 1.85 g, 1 eq.) and the mixture was stirred at r.t. during 15h. After evaporation of the solvent, the crude product was diluted by EtOAc and washed with H_2O. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo to give (*S*)-**53c** as a colorless oil (1.56 g, 80%).

[α]$_D$ = +8.2 (589 nm, *c*= 0.03, MeOH).



(S)-Tert-butyldimethyl((1-phenylbut-3-yn-2-yl)oxy)silane 57c

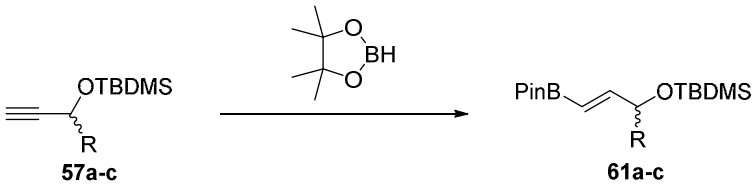


$C_{16}H_{24}OSi$
M = 260.45 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.80 (cyclohexane/EtOAc 80/20)
Bp = 70-75°C (0.9 mbar)

General procedure starting from (*S*)-**53c** (10.7 mmol, 1.56 g, 1 eq.), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (11.8 mmol, 1.77 g, 1.1 eq.) and imidazole (21.4 mmol, 1.46 g, 2eq.) in dry dichloromethane (10 mL). The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (70-75°C under 0.9 mbar) to afford (*S*)-**57c** as a colorless oil (2.64 g, 95%).

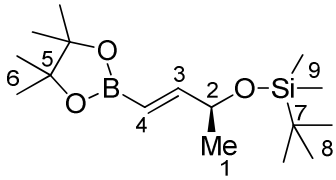
[α]$_D$ = -37.2 (589 nm, *c*= 0.02, MeOH).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.33-7.21 (m, 5H, $H_{6,7 \text{ and } 8}$), 4.49 (ddd, *J* = 7.6, 5.7, 2.1 Hz, 1H, H_2), 3.01 (dd, *J* = 13.3, 5.7 Hz, 1H, H_1), 2.97 (dd, *J* = 13.3, 7.6 Hz, 1H, H_1), 2.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_4), 0.86 (s, 9H, H_{10}), -0.00 (s, 3H, H_{11}), -0.06 (s, 3H, H_{11}).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 137.6 (C_5), 130.1 ($C_{6 \text{ or } 7}$), 128.2 ($C_{6 \text{ or } 7}$), 126.7 (C_8), 85.3 (C_3), 72.8 (C_4), 64.3 (C_2), 45.3 (C_1), 25.8 (C_{10}), 18.3 (C_9), -4.9 (C_{11}), -5.2 (C_{11}).
HRMS (ESI) *m/z* calculated. for $C_{16}H_{24}ONaSi$ $[M+Na]^+$ 283.14941; found 283.1494.

B. Synthesis of carbamates 61a-c



General procedure for hydroboration : to a solution of freshly sublimated pinacol (75.2 mmol, 9.0 g, 1 eq.) in dry dichloromethane (13 mL) under argon atmosphere at 0°C was added $BH_3.SMe_2$ (75.2 mmol, 7.2 mL, 1 eq.). The solution was stirred at 0°C during 1h and then at r.t. during 12h. Pinacolborane was purified by distillation (45°C under 55 torr, 6.54 g, 51.1 mmol, 68%) before being added slowly to propargyl trimethylsilane (0.95 eq.) at 0°C. Schwartz's reagent (0.10 eq.) was then added and the reaction mixture was stirred at r.t. under argon for 3 days. The crude product was diluted by Et_2O and washed with H_2O. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated in vacuo. The crude product was purified by bulb to bulb distillation.

(S,E)-Tert-butyldimethyl((4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-2-yl)oxy)silane 61a



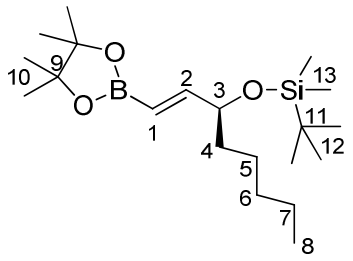
$C_{16}H_{33}BO_3Si$
M = 312.33 g/mol
Colorless oil
Bp = 95-100°C (0.9 mbar)

General procedure starting from **(*S*)-57a** (33.0 mmol, 6.15 g, 0.95 eq.), pinacolborane (34.7 mmol, 4.44 g, 1eq.) and Schwartz's reagent (3.47 mmol, 895 mg, 0.10 eq.). The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (95-100°C under 0.9 mbar) to afford **(*S*)-61a** as a colorless oil (6.30 g, 61%).(lit[120])

$[\alpha]_D$ = +6.5 (365 nm, *c* = 0.04, MeOH), lit[121] : +3.19 (589 nm, *c* = 0.95, $CHCl_3$).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.60 (dd, *J* = 17.9, 4.0 Hz, 1H, H_3), 5.61 (dd, *J* = 17.9, 1.7 Hz, 1H, H_4), 4.39-4.28 (m, 1H, H_2), 1.27 (s, 12H, H_6), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H_1), 0.90 (s, 9H, H_8), 0.05 (s, 6H, H_9).

[120] Movassaghi, M.; Hunt, D. K.; Tjandra, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8126–8127.
[121] Kawai, N.; Abe, R.; Matsuda, M.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2102–2114.

(S,E)-Tert-butyldimethyl((1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oct-1-en-3-yl)oxy)silane 61b

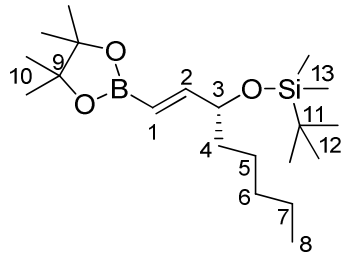


$C_{20}H_{41}BO_3Si$
M = 368.43 g/mol
Yellow oil
Bp = 105-110°C (0.9 mbar)

General procedure starting from (*S*)-**57b** (20.0 mmol, 4.80 g, 0.95 eq.), pinacolborane (21.05 mmol, 2.7 g, 1 eq.) and Schwartz's reagent (2.10 mmol, 542 mg, 0.10 eq.). After 3 days at r.t., the mixture was heated at 50°C during 24 h. The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (105-110°C under 0.9 mbar) to afford (*S*)-**61b** as a yellow oil (4.56 g, 62%).

$[\alpha]_D$ = -13.0 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH).
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.55 (dd, *J* = 18.0, 4.9 Hz, 1H, H_2), 5.56 (dd, *J* = 18.0, 1.5 Hz, 1H, H_1), 4.18-4.14 (m, 1H, H_3), 1.49-1.44 (m, 2H, H_4), 1.37-1.19 (m, 6H, $H_{5,6\ and\ 7}$), 1.27 (s, 12H, H_{10}), 0.88 (s, 9H, H_{12}), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_8), 0.02 (s, 3H, H_{13}), 0.00 (s, 3H, H_{13}).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 156.4 (C_2), 83.2 (C_9), 74.3 (C_3), 37.7 (C_4), 32.0 (C_5), 26.1 (C_{12}), 24.9 (C_{10}), 24.8 (C_6), 22.7 (C_7), 18.4 (C_{11}), 14.2 (C_8), -4.3 (C_{13}), -4.7 (C_{13}) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 29.9 (br s).
HRMS (ESI) *m/z* calculated. for $C_{20}H_{41}BO_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 391.28157; found 391.2813.

(R,E)-Tert-butyldimethyl((1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oct-1-en-3-yl)oxy)silane 61b

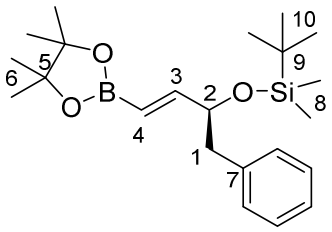


$C_{20}H_{41}BO_3Si$
M = 368.43 g/mol
Yellow oil
Bp = 105-110°C (0.9 mbar)

General procedure starting from (*R*)-**57b** (15.1 mmol, 3.62 g, 0.95 eq.), pinacolborane (15.8 mmol, 2.3 mL, 1 eq.) and Schwartz's reagent (1.58 mmol, 407 mg, 0.10 eq.). After 3 days at r.t., the mixture was heated at 50°C during 24 h. The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (105-110°C under 0.9 mbar) to afford (*R*)-**61b** as a yellow oil (4.13 g, 74%).

$[\alpha]_D$ = +15.0 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH).

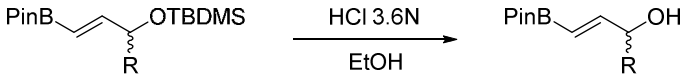
(S,E)-Tert-butyldimethyl((1-phenyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-2-yl)oxy)silane 61c



$C_{22}H_{37}BO_3Si$
M = 388.42 g/mol
Yellow oil

General procedure starting from (*S*)-**57c** (9.53 mmol, 2.48 g, 0.95 eq.), pinacolborane (10.0 mmol, 1.5 mL, 1 eq.) and Schwartz's reagent (1.00 mmol, 258 mg, 0.10 eq.). After 3 days at r.t., the mixture was heated at 50°C during 24 h. The residue obtained after bulb to bulb distillation of most impurities (Kugelrhor, 120°C under 0.9 mbar) was directly used in the next step: yellow oil (2.95 g, 80%).

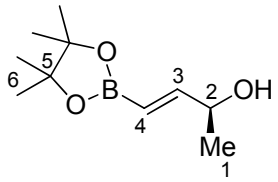
$[\alpha]_D$ = -32.0 (365 nm, *c* = 0.02, MeOH).
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.35-7.30 (m, 3H, H_{Ar}), 7.28-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 6.73 (dd, *J* = 17.9, 4.7 Hz, 1H, H_3), 5.70 (dd, *J* = 17.9, 1.5 Hz, 1H, H_4), 4.41-4.35 (m, 1H, H_2), 2.88 (dd, *J* = 13.4, 4.5 Hz, 1H, H_1), 2.76 (dd, *J* = 13.4, 8.3 Hz, 1H, H_1), 1.35 (s, 12H, H_6), 0.89 (s, 9H, H_{10}), -0.05 (s, 3H, H_8), -0.25 (s, 3H, H_8).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 155.6 (C_3), 138.9 (C_7), 130.1 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 83.3 (C_5), 75.7 (C_2), 44.7 (C_1), 26.0 (C_{10}), 24.91 (C_6), 24.86 (C_6), 18.3 (C_9), -4.6 (C_8), -5.4 (C_8) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 30.2 (br s).
HRMS (ESI) *m/z* calculated. for $C_{22}H_{37}BO_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 411.25027; found 411.2506.



61a-c **62a-c**

General procedure for deprotection : to a solution of protected vinylboronate (1 eq.) in ethanol was added HCl 3.6 N in ethanol (1.15 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h - 5 h, and diluted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ until pH 7. Ethanol was removed under vacuo and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor).

(S,E)-4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-2-ol 62a

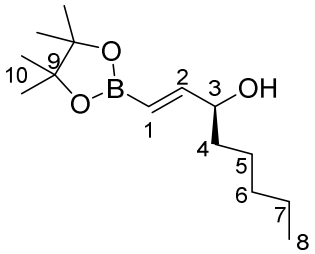


$C_{10}H_{19}BO_3$
M = 198.07 g/mol
Colorless oil
Bp = 95-100°C (0.9 mbar)

General procedure starting from (*S*)-**61a** (19.0 mmol, 5.93 g, 1 eq.) in ethanol (87 mL), and HCl 3.6 N in ethanol (21.9 mmol, 6 mL, 1.15 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 2 h. The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (95-100°C under 0.9 mbar) to afford (*S*)-**62a** as a colorless oil (2.92 g, 77%).(lit[20])

$[\alpha]_D$ = +41.5 (365 nm, *c* = 0.03, MeOH).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.65 (dd, *J* = 18.1, 4.9 Hz, 1H, H_3), 5.62 (dd, *J* = 18.1, 1.5 Hz, 1H, H_4), 4.35 (qdd, *J* = 7.5, 4.9, 1.5 Hz, 1H, H_2), 2.5 (br s, 1H, OH), 1.27 (s, 12H, H_6), 1.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_1).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 156.3 (C_3), 83.6 (C_5), 69.9 (C_2), 25.0 (C_6), 22.9 (C_1) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 30.4 (br s).

(S,E)-1-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oct-1-en-3-ol 62b

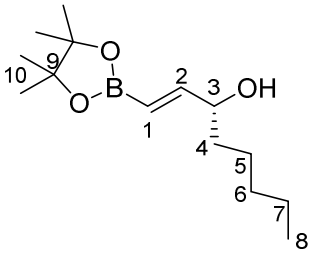


$C_{14}H_{27}BO_3$
M = 254.18 g/mol
Colorless oil
Bp = 100-105°C (0.9 mbar)

General procedure starting from (*S*)-**61b** (7.06 mmol, 2.60 g, 1 eq.) in ethanol (37 mL), and HCl 3.6 N in ethanol (8.12 mmol, 2.3 mL, 1.15 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 3 h. The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (100-105°C under 0.9 mbar) to afford (*S*)-**62b** as a colorless oil (1.50 g, 84%).(lit[20])

$[\alpha]_D$ = +59.0 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH).
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.57 (dd, *J* = 18.1, 5.3 Hz, 1H, H_2), 5.57 (dd, *J* = 18.1, 1.4 Hz, 1H, H_1), 4.13-4.06 (m, 1H, H_3), 2.03 (br s, 1H, OH), 1.51-1.45 (m, 2H, H_4), 1.28-1.20 (m, 6H, $H_{5,6\ and\ 7}$), 1.22 (s, 12H, H_{10}), 0.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_8).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 155.6 (C_2), 83.3 (C_9), 73.8 (C_3), 36.7 (C_4), 31.9 (C_5), 25.1 (C_6), 24.8 (C_{10}), 22.6 (C_7), 14.1 (C_8) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 30.0 (br s).
HRMS (ESI) *m/z* calculated. for $C_{14}H_{27}BO_3Na$ $[M+Na]^+$ 277.19509; found 277.195.

(R,E)-1-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oct-1-en-3-ol 62b

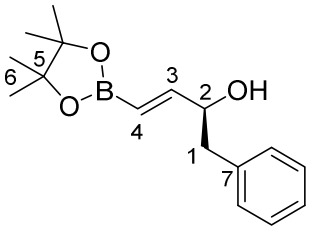


$C_{14}H_{27}BO_3$
M = 254.18 g/mol
Colorless oil
Bp = 100-105°C (0.9 mbar)

General procedure starting from (*R*)-**61b** (11.1 mmol, 4.10 g, 1 eq.) in ethanol (58 mL), and HCl 3.6 N in ethanol (12.8 mmol, 3.6 mL, 1.15 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 3 h. The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (100-105°C under 0.9 mbar) to afford (*R*)-**62b** as colorless oil (2.67 g, 95%).

$[\alpha]_D$ = -56.0 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH).

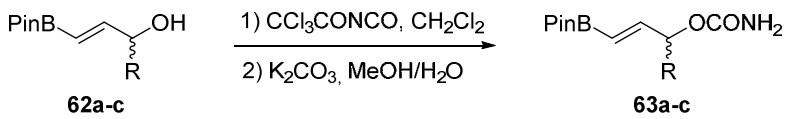
(S,E)-1-Phenyl-4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-2-ol 62c



$C_{16}H_{23}BO_3$
M = 274.17 g/mol
Yellow oil
Bp = 115-120°C (0.9 mbar)

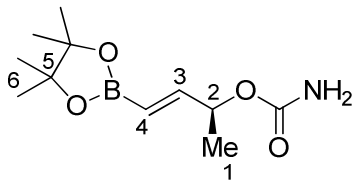
General procedure starting from (*S*)-**61c** (7.72 mmol, 3.00 g, 1 eq.) in ethanol (40 mL), and HCl 3.6 N in ethanol (8.88 mmol, 2.5 mL, 1.15 eq.). The reaction mixture was stirred at r.t. for 5 h. The crude product was purified by bulb to bulb distillation (Kugelrhor) (115-120°C under 0.9 mbar) to afford (*S*)-**62c** as a yellow oil (1.65 g, 78%).

$[\alpha]_D$ = +88.9 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.35-7.28 (m, 3H, H_{Ar}), 7.26-7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 6.71 (dd, *J* = 18.1, 4.9 Hz, 1H, H_3), 5.68 (dd, *J* = 18.1, 1.6 Hz, 1H, H_4), 4.40 (tdd, *J* = 8.8, 4.9, 1.6 Hz, 1H, H_2), 2.92 (dd, *J* = 13.7, 4.4 Hz, 1H, H_1), 2.74 (dd, *J* = 13.7, 8.7 Hz, 1H, H_1), 1.85 (br s, 1H, OH), 1.27 (s, 12H, H_6).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 154.2 (C_3), 137.9 (C_7), 129.6 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 83.5 (C_5), 74.3 (C_2), 43.5 (C_1), 25.0 (C_6), 24.91 (C_6), 24.88 (C_6) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 29.9 (br s).
HRMS (ESI) *m/z* calculated. for $C_{16}H_{23}BO_3Na$ $[M+Na]^+$ 297.16379; found 297.1640.



General procedure for the synthesis of carbamates: A solution of allylic alcohol (1 eq.) in anhydrous dichloromethane under argon atmosphere was cooled at 0°C and trichloroacetylisocyanate (1.05 eq.) was added slowly. The reaction mixture was stirred at 0°C for 4 h. Dichloromethane was removed under vacuo and a solution of K_2CO_3 (4 eq.) in a mixture MeOH/H_2O was added. The solution was stirred at r.t. for 15 h and then extracted with AcOEt (3 x 60 mL). The organic layer was washed with brine (2 x 15 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo.

(S,E)-4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-2-yl carbamate 63a

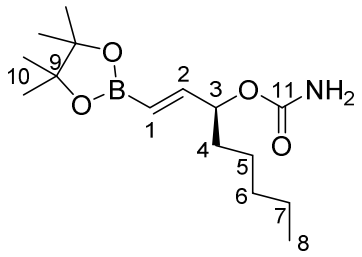


$C_{11}H_{20}BNO_4$
M = 241.09 g/mol
White solid
Mp = 123 - 125°C

General procedure starting from (*S*)-**62a** (26.5 mmol, 5.25 g, 1 eq.), trichloroacetylisocyanate (27.8 mmol, 3.35 mL, 1.05 eq.) in dry dichloromethane (150 mL) and a solution of K_2CO_3 (106 mmol, 14.7 g, 4 eq.) in a mixture MeOH/H_2O (140/36 mL). The crude product was purified by recrystallisation in diisopropylether to afford (*S*)-**63a** as a white solid (4.75 g, 74%).(lit[90])

$[\alpha]_D$ = -7.4 (365 nm, *c* = 0.03, MeOH).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.57 (dd, *J* = 18.2, 4.7 Hz, 1H, H_3), 5.61 (dd, *J* = 18.2, 1.6 Hz, 1H, H_4), 5.29 (qdd, *J* = 6.7, 4.7, 1.6 Hz, 1H, H_2), 4.61 (br s, 2H, NH_2), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_1), 1.26 (s, 12H, H_6).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 156.2 (C_7), 151.7 (C_3), 83.5 (C_5), 72.2 (C_2), 25.0 (C_6), 24.9 (C_6), 19.9 (C_1) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 29.6 (br s).
Anal. Calcd for $C_{11}H_{20}BNO_4$: %C: 54.80, %H: 8.36, %N: 5.81. **Found:** %C: 54.62, %H: 8.5, %N: 5.71.

(S,E)-1-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oct-1-en-3-yl carbamate 63b

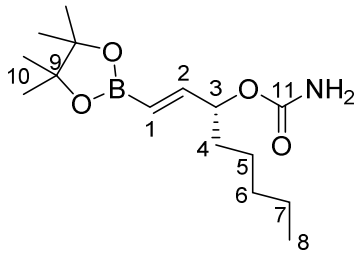


$C_{15}H_{28}BNO_4$
M = 297.20 g/mol
Yellow solid
Mp = 62°C

General procedure starting from (*S*)-**62b** (6.30 mmol, 1.60 g, 1 eq.), trichloro-acetylisocyanate (6.61 mmol, 0.79 mL, 1.05 eq.) in dry dichloromethane (45 mL) and a solution of K_2CO_3 (25.2 mmol, 3.48 g, 4 eq.) in a mixture MeOH/H_2O (35/8.6 mL). The crude product was washed with diisopropylether to afford (*S*)-**63b** as a yellow solid (1.28 g, 68%).

$[\alpha]_D$ = +5.2 (365 nm, *c* = 0.03, MeOH).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.51 (dd, *J* = 18.2, 4.9 Hz, 1H, H_2), 5.58 (dd, *J* = 18.2, 1.6 Hz, 1H, H_1), 5.16 (tdd, *J* = 6.5, 4.9, 1.6 Hz, 1H, H_3), 4.79 (br s, 2H, NH_2), 1.65-1.52 (m, 2H, H_4), 1.39-1.15 (m, 6H, $H_{5,6\ and\ 7}$), 1.25 (s, 12H, H_{10}), 0.86 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, H_8).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 156.9 (C_{11}), 150.9 (C_2), 118.4 (C_1), 83.4 (C_9), 75.8 (C_3), 34.1 (C_4), 31.6 (C_5), 24.82 (C_{10}), 24.76 (C_{10}), 24.7 (C_6), 22.5 (C_7), 14.0 (C_8).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 30.2 (br s).
HRMS (ESI) *m/z* calculated. for $C_{15}H_{28}BNO_4Na$ $[M+Na]^+$ 320.20091; found 320.2009.

(R,E)-1-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oct-1-en-3-yl carbamate 63b

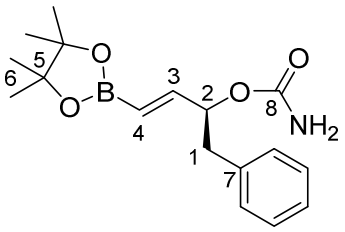


$C_{15}H_{28}BNO_4$
M = 297.20 g/mol
Yellow solid
Mp = 62°C

General procedure starting from (*R*)-**62b** (10.8 mmol, 2.74 g, 1 eq.), trichloro-acetylisocyanate (11.3 mmol, 1.35 mL, 1.05 eq.) in dry dichloromethane (80 mL) and a solution of K_2CO_3 (43.2 mmol, 6.00 g, 4 eq.) in a mixture MeOH/H_2O (60/14.7 mL). The crude product was washed with diisopropylether to afford (*R*)-**63b** as a yellow solid (2.36 g, 74%).

$[\alpha]_D$ = -5.7 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH).

(S,E)-1-Phenyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-2-yl carbamate 63c

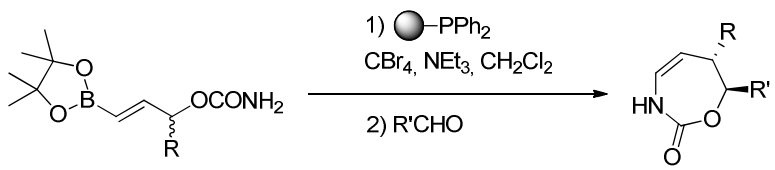


$C_{17}H_{24}BNO_4$
M = 317.19 g/mol
Yellow solid
Mp = 110°C

General procedure starting from (*S*)-**62c** (6.01 mmol, 1.65 g, 1 eq.), trichloro-acetylisocyanate (6.31 mmol, 0.75 mL, 1.05 eq.) in dry dichloromethane (43 mL) and a solution of K_2CO_3 (24.0 mmol, 3.30 g, 4 eq.) in a mixture MeOH/H_2O (34/8.2 mL). The crude product was washed with diisopropylether to afford (*S*)-**63c** as a yellow solid (1.33 g, 70%, *ee* = 91%).

$[\alpha]_D$ = +20.6 (365 nm, *c* = 0.04, MeOH, *ee* = 91%).
Determination of *ee*: to a solution of (*S*)-**63c** (0.02 mmol, 6 mg, 1 eq.) in $CDCl_3$ (0.6 mL) was added europium(III) tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylene)-*d*-camphorate] (0.002 mmol, 2 mg, 0.1 eq.). *ee* determinated on ^{1}H NMR spectrum using the spectra deconvolution module GSD (Global Spectral Deconvolution) included in the software MestReNova.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.31-7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 7.24-7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 6.58 (dd, *J* = 18.1, 4.8 Hz, 1H, H_3), 5.62 (dd, *J* = 18.1, 1.6 Hz, 1H, H_4), 5.43 (tdd, *J* = 6.4, 4.8, 1.6 Hz, 1H, H_2), 4.57 (br s, 2H, NH_2), 2.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_1), 1.26 (s, 12H, H_6).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 156.3 (C_8), 150.0 (C_3), 137.1 (C_7), 129.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 83.4 (C_5), 76.0 (C_2), 40.6 (C_1), 24.9 (C_6), 24.8 (C_6) (the α carbon to boron was not visible).
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 29.5 (br s).
HRMS (ESI) *m/z* calculated. for $C_{17}H_{24}BNO_4Na$ $[M+Na]^+$ 340.16961; found 340.1695.

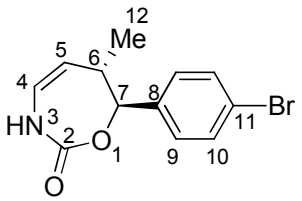
III. General procedure for the dehydratation / rearrangement / allylboration / cyclisation sequence



To a solution of boronate (1 eq.) in dichloromethane under argon atmosphere was added supported phosphine (Novabiochem® - 1.7 mmol/g) (2.5 eq.) and triethylamine (2.8 eq.) at r.t. and the reaction mixture was cooled to 0°C. A solution of tetrabromomethane in dichloromethane was added dropwise at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 6

hours and then the desired aldehyde (1.2 eq.) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at r.t. during 15h. The reaction was treated with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and then stirred during 1 h. The two phases was separated and the organic layer was washed with water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash chromatography.

(6S,7S)-7-(4-Bromophenyl)-6-methyl-6,7-dihydro-1,3-oxazepin-2(3H)-one 64

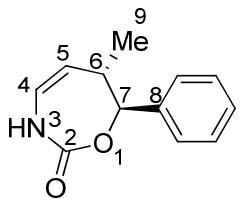


$C_{12}H_{12}BrNO_2$
M = 282.14 g/mol
White solid
Mp = 144°C
Rf = 0.25 (cyclohexane/EtOAc 70/30)

General procedure starting from (*S*)-**63a** (0.21 mmol, 50 mg, 1 eq.), supported phosphine (0.53 mmol, 309 mg, 2.5 eq.), triethylamine (0.42 mmol, 58 µL, 2 eq.) in dry dichloromethane (2 mL), a solution of tetrabromomethane (0.59 mmol, 198 mg, 2.8 eq.) in dichloromethane (0.5 mL) and *p*-bromobenzaldehyde (0.25 mmol, 47 mg, 1.2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 30%) to give **64** as a white solid (40.5 mg, 69%, *ee* >99%).

Chiral HPLC: Chiralpak IA, heptane/*i*-PrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm, (6*S*,7*S*)-enantiomer 43.7 min, *ee* >99%, the (6*R*,7*R*)-enantiomer 51.7 min.
$[\alpha]_D$ = -66.4 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* >99%)
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{10}), 7.25 (br s, 1H, NH), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_9), 5.65 (ddd, *J* = 9.8, 6.3, 2.1 Hz, 1H, H_4), 4.92 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_7), 4.78 (ddd, *J* = 9.8, 2.3, 0.9 Hz, 1H, H_5), 2.82 (dqdd, *J* = 9.5, 7.2, 2.3, 2.3 Hz, 1H, H_6), 0.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{12}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 157.6 (C_2), 137.6 (C_8), 131.8 (C_{10}), 128.8 (C_9), 122.6 (C_{11}), 121.1 (C_4), 114.6 (C_5), 85.0 (C_7), 39.3 (C_6), 18.8 (C_{12}).
HRMS (ESI) *m*/*z* calcd. for $C_{12}H_{12}NO_2BrNa$ $[M+Na]^+$ 303.9949; found 303.9949.

(6S,7S)-6-Methyl-7-phenyl-6,7-dihydro-1,3-oxazepin-2(3H)-one 69

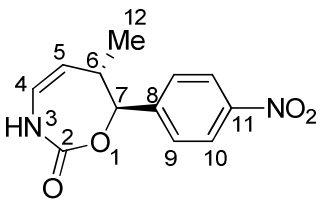


$C_{12}H_{13}NO_2$
M = 203.24 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.25 (cyclohexane/EtOAc 70/30)

General procedure starting from (*S*)-**63a** (0.21 mmol, 50 mg, 1 eq.), supported phosphine (0.53 mmol, 309 mg, 2.5 eq), triethylamine (0.42 mmol, 58 µL, 2 eq.) in dry dichloromethane (2 mL), a solution of tetrabromomethane (0.59 mmol, 198 mg, 2.8 eq.) in dichloromethane (0.5 mL) and benzaldehyde (0.25 mmol, 25 µL, 1.2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 30%) to give **69** as a colorless oil (30.5 mg, 71%, *ee* >99%).

Chiral HPLC: Chiralcel OJ, hexane/*i*-PrOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 220 nm, (6*S*,7*S*)-enantiomer 13.4 min, *ee* >99%, the (6*R*,7*R*)-enantiomer 24.5 min.
$[\alpha]_D$ = +9.0 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* >99%)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.41-7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 6.52 (br s, 1H, NH), 5.74 (ddd, *J* = 9.8, 6.3, 2.1 Hz, 1H, H_4), 5.05 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_7), 4.89 (ddd, *J* = 9.8, 2.4, 1.1 Hz, 1H, H_5), 2.94 (dqdd, *J* = 9.5, 7.2, 2.3, 2.3 Hz, 1H, H_6), 0.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_9).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 157.7 (C_2), 138.5 (C_8), 128.6 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 121.0 (C_4), 114.8 (C_5), 85.8 (C_7), 39.4 (C_6), 18.9 (C_9).
HRMS (ESI) *m/z* calcd. for $C_{12}H_{13}NO_2Na$ $[M+Na]^+$ 226.0844; found 226.0847.

(6S,7S)-6-Methyl-7-(4-nitrophenyl)-6,7-dihydro-1,3-oxazepin-2(3H)-one
70

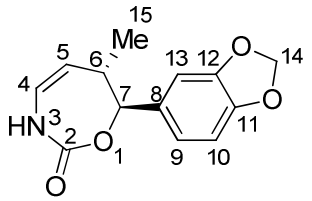


$C_{12}H_{12}N_2O_4$
M = 248.23 g/mol
White solid
Mp = 205°C
Rf = 0.15 (cyclohexane/EtOAc 70/30)

General procedure starting from (*S*)-**63a** (0.21 mmol, 50 mg, 1 eq.), supported phosphine (0.53 mmol, 309 mg, 2.5 eq.), triethylamine (0.42 mmol, 58 µL, 2 eq) in dry dichloromethane (2 mL), a solution of tetrabromomethane (0.59 mmol, 198 mg, 2.8 eq.) in dichloromethane (0.5 mL) and *p*-nitrobenzaldehyde (0.25 mmol, 38 mg, 1.2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 50%) to give **70** as a white solid (36.5 mg, 70%, *ee* >99%).

Chiral HPLC: Chiralpak IA, heptane/*i*-PrOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm, (6*S*,7*S*)-enantiomer 21.0 min, *ee* >99%, the (6*R*,7*R*)-enantiomer 8.6 min.
$[\alpha]_D$ = -19.5 (589nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* >99%)
^{1}H NMR (300 MHz, acetone, δ ppm) 8.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{10}), 7.94 (br s, 1H, NH), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_9), 5.90 (ddd, *J* = 9.9, 6.3, 2.1 Hz, 1H, H_4), 5.33 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H_7), 4.90 (ddd, *J* = 9.9, 2.4, 0.9 Hz, 1H, H_5), 2.96 (dqdd, *J* = 9.7, 7.1, 2.3, 2.3 Hz, 1H, H_6), 0.77 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{12}).
^{13}C NMR (75 MHz, acetone, δ ppm) 156.5 (C_2), 148.9 ($C_{8\ or\ 11}$), 147.7 ($C_{8\ or\ 11}$), 129.4 ($C_{9\ or\ 10}$), 124.4 ($C_{9\ or\ 10}$), 122.6 (C_4), 114.2 (C_5), 84.1 (C_7), 40.3 (C_6), 18.7 (C_{12}).
HRMS (ESI) *m/z* calcd. for $C_{12}H_{12}N_2O_4Na$ $[M+Na]^+$ 271.0695; found 271.0697.

(6S,7S)-7-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-6-methyl-6,7-dihydro-1,3-oxazepin-2(3H)-one 71

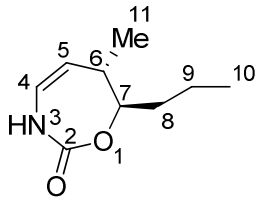


$C_{13}H_{13}NO_4$
M = 247.25 g/mol
White solid
Mp = 138°C
Rf = 0.10 (cyclohexane/EtOAc 70/30)

General procedure starting from (*S*)-**63a** (0.21 mmol, 50 mg, 1 eq.), supported phosphine (0.53 mmol, 309 mg, 2.5 eq.), triethylamine (0.42 mmol, 58 µL, 2 eq.) in dry dichloromethane (2 mL), a solution of tetrabromomethane (0.59 mmol, 198 mg, 2.8 eq.) in dichloromethane (0.5 mL) and piperonal (0.25 mmol, 38 mg, 1.2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 60%) to give **71** as a white solid (41.2 mg, 79%, *ee* >99%).

Chiral HPLC: Chiralcel OJ, hexane/*i*-PrOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 220 nm, (6*S*,7*S*)-enantiomer 20.7 min, *ee* >99%, the (6*R*,7*R*)-enantiomer 33.8 min.
$[\alpha]_D$ = -82.5 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* >99%)
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.84 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.78-6.75 (m, 2H, H_{Ar}), 6.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH), 5.98-5.96 (m, 2H, H_{14}), 5.73 (ddd, *J* = 9.8, 6.3, 2.1 Hz, 1H, H_4), 4.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_7), 4.86 (ddd, *J* = 9.8, 2.3, 1.0 Hz, 1H, H_5), 2.89 (dqdd, *J* = 9.5, 7.2, 2.3, 2.3 Hz, 1H, H_6), 0.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{15}).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 157.6 (C_2), 148.0 ($C_{11\ or\ 12}$), 147.8 ($C_{11\ or\ 12}$), 132.4 (C_8), 121.1 ($C_{4\ or\ 9}$), 120.9 ($C_{4\ or\ 9}$), 114.7 (C_5), 108.0 ($C_{10\ or\ 13}$), 107.2 ($C_{10\ or\ 13}$), 101.2 (C_{14}), 85.7 (C_7), 39.3 (C_6), 18.9 (C_{15}).
HRMS (ESI) *m*/*z* calcd. for $C_{13}H_{13}NO_4Na$ $[M+Na]^+$ 270.0742; found 270.0739.

(6S,7R)-6-Methyl-7-propyl-6,7-dihydro-1,3-oxazepin-2(3H)-one 72

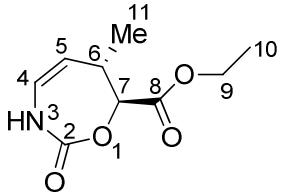


$C_9H_{15}NO_2$
M = 169.22 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.30 (cyclohexane/EtOAc 70/30)

General procedure starting from (*S*)-**63a** (0.42 mmol, 100 mg, 1 eq.), supported phosphine (1.06 mmol, 618 mg, 2.5 eq.), triethylamine (0.84 mmol, 116 µL, 2 eq.) in dry dichloromethane (4 mL), a solution of tetrabromomethane (1.18 mmol, 396 mg, 2.8 eq.) in dichloromethane (1 mL) and butyraldehyde (0.50 mmol, 45 µL, 1.2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 30%) to give **72** as a yellow oil (30.5 mg, 43%, *ee* >99%).

Chiral HPLC: Chiralcel OJ, hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate = 0.5 mL/min, 220 nm, (6*S*,7*R*)-enantiomer 14.2 min, *ee* >99%, the (6*R*,7*S*)-enantiomer 16.3 min.
$[\alpha]_D$ = +230.0 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* >99%)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.93 (br s, 1H, NH), 5.64 (ddd, *J* = 9.8, 6.2, 1.8 Hz, 1H, H_4), 4.77 (ddd, *J* = 9.8, 3.4, 1.1 Hz, 1H, H_5), 4.20-4.09 (m, 1H, H_7), 2.53 (qddd, *J* = 7.1, 5.3, 3.4, 1.8 Hz, 1H, H_6), 1.71-1.56 (m, 3H, $H_{8\ and\ 9}$), 1.54-1.38 (m, 1H, $H_{8\ or\ 9}$), 1.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{11}), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{10}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 156.7 (C_2), 119.6 (C_4), 113.4 (C_5), 82.4 (C_7), 36.7 (C_8), 33.9 (C_6), 17.8 (C_9), 17.4 (C_{11}), 12.8 (C_{10}).
HRMS (ESI) *m*/*z* calcd. for $C_9H_{15}NO_2Na$ $[M+Na]^+$ 192.1001; found 192.1000.

(6S,7S)-Ethyl 6-methyl-2-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,3-oxazepine-7-carboxylate 73

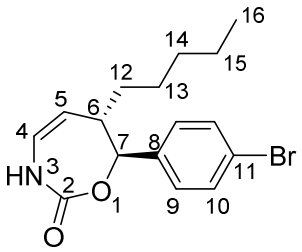


$C_9H_{13}NO_4$
M = 199.20 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.15 (cyclohexane/EtOAc 70/30)

General procedure starting from **(*S*)-63a** (0.21 mmol, 50 mg, 1 eq.), supported phosphine (0.53 mmol, 309 mg, 2.5 eq.), triethylamine (0.42 mmol, 58 µL, 2 eq.) in dry dichloromethane (2 mL), a solution of tetrabromomethane (0.59 mmol, 198 mg, 2.8 eq.) in dichloromethane (0.5 mL) and ethyl glyoxylate solution (50% in toluene) (0.25 mmol, 50 µL, 1.2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 50%) to give **73** as a yellow oil (35.5 mg, 85%, *ee* >99%).

Chiral HPLC: Chiralpak IA, heptane/*i*-PrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm, (6*S*,7*S*)-enantiomer 8.8 min, *ee* >99%, the (6*R*,7*R*)-enantiomer 8.1 min.
$[\alpha]_D$ = +266.3 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* >99%)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 6.83 (br s, 1H, NH), 5.63 (ddd, *J* = 9.7, 6.4, 1.0 Hz, 1H, H_4), 4.92 (dd, *J* = 9.7, 5.5 Hz, 1H, H_5), 4.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_7), 4.34-4.17 (m, 2H, H_9), 3.10-2.96 (m, 1H, H_6), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{10}), 1.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{11}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 168.2 (C_8), 155.7 (C_2), 121.3 (C_4), 111.9 (C_5), 80.3 (C_7), 62.0 (C_9), 35.7 (C_6), 18.1 (C_{11}), 14.0 (C_{10}).
HRMS (ESI) *m*/*z* calcd. for $C_9H_{13}NO_4Na$ $[M+Na]^+$ 222.0742; found 222.0743.

(6S,7S)-7-(4-Bromophenyl)-6-pentyl-6,7-dihydro-1,3-oxazepin-2(3H)-one
74

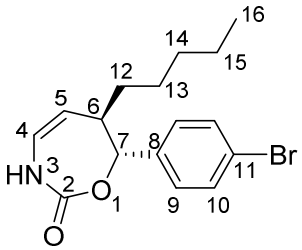


$C_{16}H_{20}BrNO_2$
M = 338.25 g/mol
White solid
Mp = 89°C
Rf = 0.15 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

General procedure starting from (*S*)-**63b** (0.17 mmol, 50 mg, 1 eq.), supported phosphine (0.43 mmol, 253 mg, 2.5 eq.), triethylamine (0.34 mmol, 47 µL, 2 eq.) in dry dichloromethane (2 mL), a solution of tetrabromomethane (0.48 mmol, 156 mg, 2.8 eq.) in dichloromethane (0.5 mL) and *p*-bromobenzaldehyde (0.20 mmol, 38 mg, 1.2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 30%) to give **74** as a white solid (22.0 mg, 38%, *ee* = 95%).

Chiral HPLC: Chiralpak IA, heptane/*i*-PrOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm, (6*S*,7*S*)-enantiomer 5.8 min, *ee* = 95%, the (6*R*,7*R*)-enantiomer 5.0 min.
$[\alpha]_D$ = +152.9 (365nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* = 95%)
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{10}), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_9), 7.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 5.73 (ddd, *J* = 9.9, 6.2, 1.9 Hz, 1H, H_4), 5.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_7), 4.97 (ddd, *J* = 9.9, 2.9, 0.8 Hz, 1H, H_5), 2.82 (dtd, *J* = 9.0, 4.7, 2.9 Hz, 1H, H_6), 1.34-1.02 (m, 8H, $H_{12,13,14 \text{ and } 15}$), 0.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{16}).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 157.7 (C_2), 137.5 (C_8), 131.9 (C_{10}), 128.9 (C_9), 122.8 (C_{11}), 121.8 (C_4), 112.5 (C_5), 83.8 (C_7), 43.6 (C_6), 32.3 ($C_{12 \text{ or } 14}$), 31.9 ($C_{12 \text{ or } 14}$), 25.3 (C_{13}), 22.5 (C_{15}), 14.1 (C_{16}).
HRMS (ESI) *m/z* calcd. for $C_{16}H_{20}NO_2BrNa$ $[M+Na]^+$ 360.05751; found 360.0575.

(6R,7R)-7-(4-Bromophenyl)-6-pentyl-6,7-dihydro-1,3-oxazepin-2(3H)-one
75



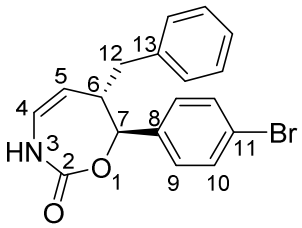
$C_{16}H_{20}BrNO_2$
M = 338.25 g/mol
White solid
Mp = 89°C
Rf = 0.15 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

General procedure starting from (*R*)-**63b** (0.34 mmol, 100 mg, 1 eq.), supported phosphine (0.84 mmol, 494 mg, 2.5 eq.), triethylamine (0.68 mmol, 95 µL, 2 eq.) in dry dichloromethane (4 mL), a solution of tetrabromomethane (0.94 mmol, 312 mg, 2.8 eq.) in dichloromethane (1 mL) and *p*-bromobenzaldehyde (0.40 mmol, 75 mg, 1.2 eq.). The crude

product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 30%) to give **75** as a white solid (42.5 mg, 37%, *ee* = 96%).

Chiral HPLC: Chiralpak IA, heptane/*i*-PrOH = 70/30, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm, (6*R*,7*R*)-enantiomer 5.0 min, *ee* = 96%, the (6*S*,7*S*)-enantiomer 5.8 min.
$[\alpha]_D$ = -155.5 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* = 96%)

(6S,7S)-6-Benzyl-7-(4-bromophenyl)-6,7-dihydro-1,3-oxazepin-2(3H)-one
76



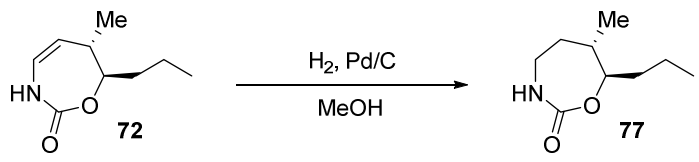
$C_{18}H_{16}BrNO_2$
M = 358.24 g/mol
Yellow oil
Rf = 0.10 (cyclohexane/EtOAc 80/20)

General procedure starting from **(*S*)-63c** (0.17 mmol, 55 mg, 1 eq.), supported phosphine (0.43 mmol, 253 mg, 2.5 eq.), triethylamine (0.34 mmol, 47 µL, 2 eq.) in dry dichloromethane (2 mL), a solution of tetrabromomethane (0.48 mmol, 156 mg, 2.8 eq.) in dichloromethane (0.5 mL) and *p*-bromobenzaldehyde (0.20 mmol, 38 mg, 1.2 eq.). The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 30%) to give **76** as a yellow oil (34.1 mg, 56%, *ee* = 79%).

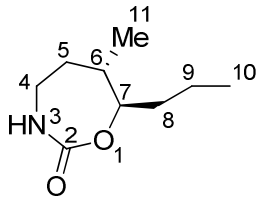
Chiral HPLC: Chiralpak IA, heptane/*i*-PrOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm, (6*S*,7*S*)-enantiomer 19.8 min, *ee* = 79%, the (6*R*,7*R*)-enantiomer 14.2 min.
$[\alpha]_D$ = +45.4 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH, *ee* = 79%)
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{10}), 7.30-7.24 (m, 4H, H_{Ar}), 7.23-7.17 (m, 1H, H_{Ar}), 7.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH), 5.67 (ddd, *J* = 10.0, 6.3, 1.7 Hz, 1H, H_4), 5.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_7), 4.89 (ddd, *J* = 10.0, 3.3, 0.9 Hz, 1H, H_5), 3.18-3.09 (m, 1H, H_6), 2.53 (dd, *J* = 13.5, 5.3 Hz, 1H, H_{12}), 2.38 (dd, *J* = 13.5, 9.8 Hz, 1H, H_{12}).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 157.1 (C_2), 138.2 ($C_{11\ or\ 13}$), 137.1 ($C_{11\ or\ 13}$), 132.0 (C_{10}), 129.3 (CH_{Ar} or C_8), 128.9 (CH_{Ar} or C_8), 128.7 (CH_{Ar} or C_8), 126.7 (CH_{Ar}), 123.0 (C_8), 121.7 (C_4), 111.3 (C_5), 82.9 (C_7), 45.1 (C_6), 39.0 (C_{12}).
HRMS (ESI) *m*/*z* calcd. for $C_{18}H_{16}NO_2BrNa$ $[M+Na]^+$ 380.02621; found 380.0262.

IV. Chemical modifications

A. <u>Hydrogenation</u>



(6S,7R)-6-Methyl-7-propyl-1,3-oxazepan-2-one 77

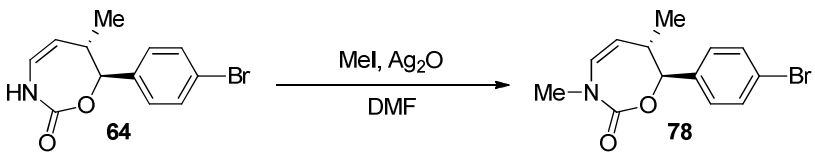


$C_9H_{17}NO_2$
M = 171.24 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.15 (cyclohexane/EtOAc 60/40)

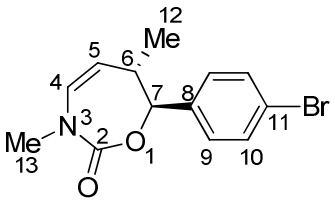
To a solution of **72** (0.11 mmol, 19 mg, 1 eq.) in methanol (0.4 mL) was added 10% palladium on carbon (3 mg). The solution was stirred at r.t. under hydrogen atmosphere during 15h, filtered on celite, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 50%) to give **77** as a colorless oil (17 mg, 90%).

$[\alpha]_D$ = +140.0 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.40 (br s, 1H, NH), 3.83-3.71 (m, 1H, H_7), 3.21-3.13 (m, 2H, H_4), 2.03-1.84 (m, 2H, H_5), 1.71-1.37 (m, 5H, $H_{6,8 \text{ and } 9}$), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{11}), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{10}).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 160.9 (C_2), 85.4 (C_7), 40.3 (C_4), 37.2 (C_6), 35.5 ($C_{5 \text{ or } 8}$), 34.9 ($C_{5 \text{ or } 8}$), 18.6 (C_9), 17.9 (C_{11}), 14.0 (C_{10}).
HRMS (ESI) *m/z* calcd. for $C_9H_{17}NO_2Na$ $[M+Na]^+$ 194.111570; found 194.11570.

B. **Alkylation**



(6S,7S)-7-(4-Bromophenyl)-3,6-dimethyl-6,7-dihydro-1,3-oxazepin-2(3H)-one 78

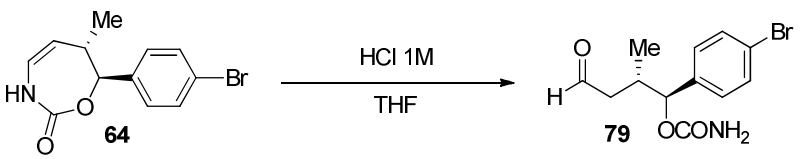


$C_{13}H_{14}BrNO_2$
M = 296.16 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.40 (cyclohexane/EtOAc 70/30)

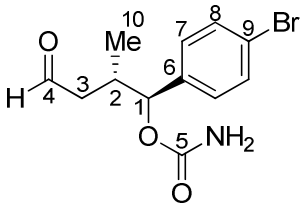
To a solution of **64** (0.21 mmol, 60 mg, 1.0 eq.) in dry dimethylformamide (0.5 mL), under argon atmosphere, was added iodomethane (3.41 mmol, 0.21 mL, 16 eq.) and silver oxide (0.86 mmol, 200 mg, 2 eq.). The solution was stirred at r.t. during 15h in the dark, filtered on celite, and diluted with Et_2O and water. The two phases was separated and the organic layer was washed with water several times and dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was filtered through a silica pad (eluent: cyclohexane/EtOAc 70/30) to give **78** as a colorless oil (59.0 mg, 95%).

$[\alpha]_D$ = -167.0 (365 nm, *c* = 0.03, MeOH)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{10}), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_9), 5.71 (dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H_4), 4.92 (dd, *J* = 10.0, 2.6 Hz, 1H, H_5), 4.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H_7), 3.11 (s, 3H, H_{13}), 2.88-2.75 (m, 1H, H_6), 0.77 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{12}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 157.4 (C_2), 138.0 (C_8), 131.8 (C_{10}), 128.9 (C_9), 127.6 (C_4), 122.7 (C_{11}), 116.2 (C_5), 85.1 (C_7), 39.7 ($C_{6\ or\ 13}$), 39.0 ($C_{6\ or\ 13}$), 18.1 (C_{12}).
HRMS (ESI) *m/z* calcd. for $C_{13}H_{14}NO_2BrNa$ $[M+Na]^+$ 318.01056; found 318.0105.

C. **Hydrolysis**



(1S,2S)-1-(4-Bromophenyl)-2-methyl-4-oxobutyl carbamate 79

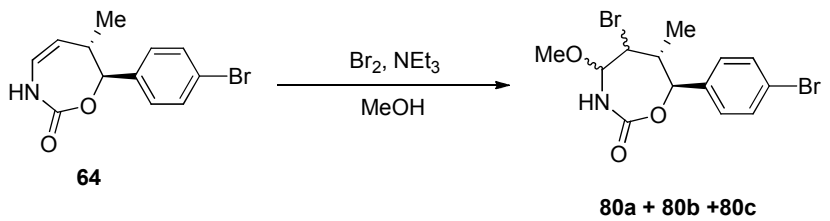


$C_{12}H_{14}BrNO_3$
M = 300.15 g/mol
Colorless oil

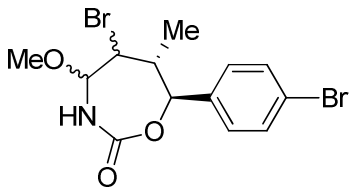
To a solution of **64** (0.18 mmol, 50 mg, 1.0 eq.) in tetrahydrofuran (1 mL) was added a solution of 1M HCl in tetrahydrofuran (0.36 mmol, 0.36 mL, 2 eq.). The solution was stirred at r.t. during 15h and diluted with AcOEt and a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The two phases was separated and the organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 40%) to give **79** as a colorless oil (42.0 mg, 78%).

$[\alpha]_D$ = -4.7 (589 nm, *c* = 0.03, THF)
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 9.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_4), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_8), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_7), 5.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_1), 4.64 (s, 2H, NH_2), 2.66-2.52 (m, 2H, H_3), 2.41-2.27 (m, 1H, H_2), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{10}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 201.4 (C_4), 155.7 (C_5), 138.2 (C_6), 131.8 (C_8), 128.7 (C_7), 122.3 (C_9), 79.9 (C_1), 47.3 (C_3), 33.9 (C_2), 17.0 (C_{10}).
HRMS (ESI) *m/z* calcd. for $C_{12}H_{14}NO_3BrNa$ $[M+Na]^+$ 322.00547; found 322.0057.

D. Halogenation



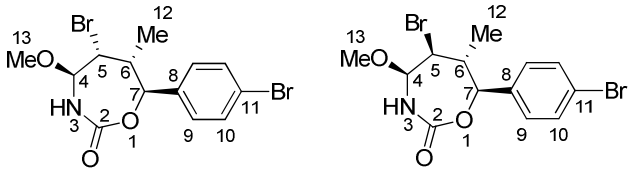
(4S,5R and 5S,6R,7S) and (4R,5R,6R,7S)-5-Bromo-7-(4-bromophenyl)-4-methoxy-6-methyl-1,3-oxazepan-2-one 80a+80b and 80c



$C_{13}H_{15}Br_2NO_3$
M = 393.07 g/mol
Colorless oils

To a solution of **64** (0.11 mmol, 30 mg, 1 eq.) in dry methanol (1 mL), under argon atmosphere, was added triethylamine (0.11 mmol, 15 µL, 1 eq.) and bromine (0.11 mmol, 5.5 µL, 1 eq.) at r.t.. The solution was stirred during 15h and concentrated in vacuo. The crude product was diluted with dichloromethane and a solution of HCl 1N. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 30%) to afford 2 fractions:7.8 mg of **80c** and 12.8 mg of **80a** and **80b** as colorless oils (49%, d.r. 53/18/29 **80a**/**80b**/**80c**).

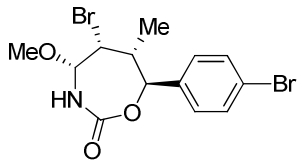
Diastereoisomers **80a** *and* **80b**



80a **80b**

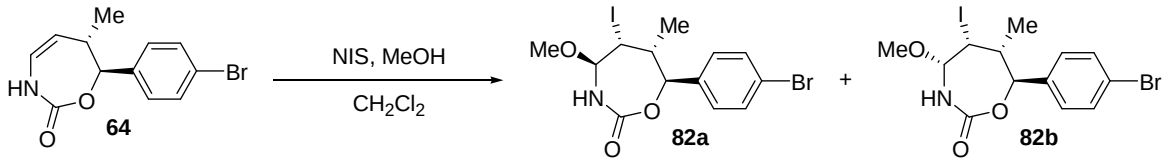
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, $2H_{10}$ **80a** + $2H_{10}$ **80b**), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, $2H_9$ **80a**), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, $2H_9$ **80b**), 6.92 (d, *J* = 5.7 Hz, 1NH **80a**), 6.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 1NH **80b**), 5.53 (d, *J* = 10.8 Hz, $1H_7$ **80a**), 4.77 (d, *J* = 10.0 Hz, $1H_7$ **80b**), 4.59 (dd, *J* = 5.7, 4.4 Hz, $1H_4$ **80a**), 4.53 (dd, *J* = 6.1, 2.3 Hz, $1H_4$ **80b**), 4.24 (dd, *J* = 4.4, 2.6 Hz, $1H_5$ **80a**), 3.92 (dd, *J* = 10.7, 2.3 Hz, $1H_5$ **80b**), 3.53 (s, $3H_{13}$ **80b**), 3.48 (s, $3H_{13}$ **80a**), 2.87-2.73 (m, $1H_6$ **80a** + $1H_6$ **80b**), 0.91 (d, *J* = 7.3 Hz, $3H_{12}$ **80a**), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, $3H_{12}$ **80b**).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 156.8 (C_2 **80a** + C_2 **80b**), 138.0 (C_8 **80b**), 137.1 (C_8 **80a**), 131.9 (C_{10} **80b**), 131.8 (C_{10} **80a**), 129.1 (C_9 **80a**), 128.8 (C_9 **80b**), 123.5 (C_{11} **80b**), 122.8 (C_{11} **80a**), 87.2 (C_4 **80a**), 86.5 (C_4 **80b**), 85.9 (C_7 **80b**), 83.7 (C_7 **80a**), 57.4 (C_5 **80b**), 56.3 (C_{13} **80a** + C_{13} **80b**), 51.8 (C_5 **80a**), 46.8 (C_6 **80a**), 40.6 (C_6 **80b**), 18.9 (C_{12} **80a**), 18.8 (C_{12} **80b**).

Single diastereoisomer **80c**



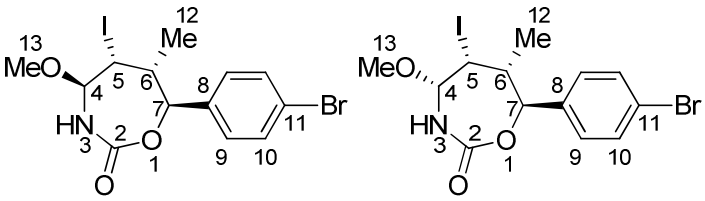
80c

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{10}), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_9), 6.20 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, NH), 5.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_7), 4.45 (dd, *J* = 3.0, 2.3 Hz, 1H, H_5), 4.42 (dd, *J* = 5.9, 3.0 Hz, 1H, H_4), 3.49 (s, 3H, H_{13}), 2.76 (dqd, *J* = 9.2, 7.0, 2.3 Hz, 1H, H_6), 0.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_{12}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 157.4 (C_2), 137.2 (C_8), 131.8 (C_{10}), 129.1 (C_9), 122.7 (C_{11}), 86.7 (C_4), 81.7 (C_7), 59.0 (C_5), 56.6 (C_{13}), 37.9 (C_6), 18.1 (C_{12}).
HRMS (ESI) *m/z* calcd. for $C_{13}H_{15}NO_3Br_2Na$ $[M+Na]^+$ 413.93164; found 413.9317.



64 **82a** **82b**

(4R and 4S,5R,6R,7S)-7-(4-Bromophenyl)-5-iodo-4-methoxy-6-methyl-1,3-oxazepan-2-one 82a and 82b



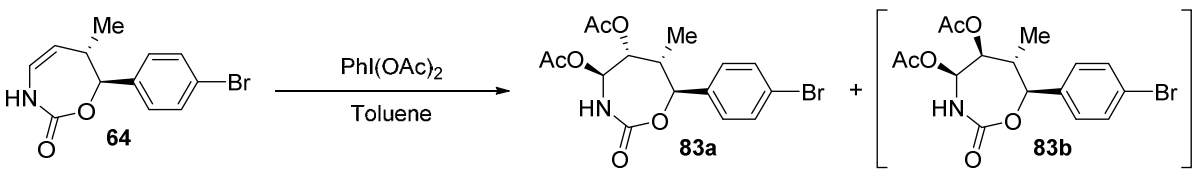
$C_{13}H_{15}BrINO_3$
M = 440.08 g/mol
Yellow oils
Rf = 0.25 and 0.30 (cyclohexane/EtOAc 70/30)

To a solution of *N*-iodosuccinimide (0.26 mmol, 58 mg, 1.2 eq.) and dry methanol (0.26 mmol, 7.4 µL, 1.2 eq.) in dichloromethane (0.5 mL), under argon atmosphere, at -78°C was added dropwise **64** (0.21 mmol, 60 mg, 1 eq.) in dichloromethane (1 mL). The solution was stirred at -78°C during 20 min and diluted with water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography (eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 30%) to afford 15.3 mg of **82b** and 35.6 mg of **82a** as yellow oils (55%, d.r. 70/30).

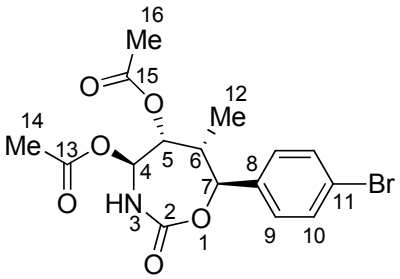
Major diastereoisomer **82a**
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{10}), 7.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, NH), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_9), 5.55 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H_7), 4.64 (dd, *J* = 6.0, 4.4 Hz, 1H, H_4), 4.36 (dd, *J* = 4.4, 2.6 Hz, 1H, H_5), 3.46 (s, 3H, H_{13}), 2.94 (dqd, *J* = 10.9, 7.3, 2.6 Hz, 1H, H_6), 0.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_{12}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 157.2 (C_2), 137.4 (C_8), 131.9 (C_{10}), 129.1 (C_9), 122.9 (C_{11}), 88.6 (C_4), 84.3 (C_7), 56.4 (C_{13}), 48.4 (C_5), 29.2 (C_6), 20.1 (C_{12}).

Minor diastereoisomer **82b**
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{10}), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_9), 6.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 5.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_7), 4.61 (dd, *J* = 3.0, 2.8 Hz, 1H, H_5), 4.53 (dd, *J* = 6.1, 3.0 Hz, 1H, H_4), 3.47 (s, 3H, H_{13}), 2.03 (dqd, *J* = 8.9, 6.9, 2.8 Hz, 1H, H_6), 0.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{12}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 157.4 (C_2), 137.3 (C_8), 131.9(C_{10}), 129.1(C_9), 122.6 (C_{11}), 88.0 (C_4), 83.8 (C_7), 56.6 (C_{13}), 44.5 (C_5), 37.2 (C_6), 21.0 (C_{12}).
HRMS (ESI) *m/z* calcd. for $C_{13}H_{15}NO_3BrINa$ $[M+Na]^+$ 461.91778; found 461.9182.

E. <u>Dioxygenation</u>



(4S,5R,6R,7S)-7-(4-Bromophenyl)-6-methyl-2-oxo-1,3-oxazepane-4,5-diyl diacetate 83a



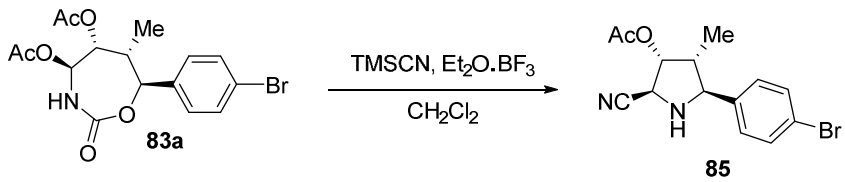
$C_{16}H_{18}BrNO_6$
M = 400.23 g/mol
White solid
Mp = 57°C
Rf = 0.20 (cyclohexane/EtOAc 70/30)

To a solution of **64** (0.18 mmol, 50 mg, 1.0 eq.) in dry toluene (2 mL) was added (diacetoxyiodo)benzene (0.36 mmol, 115 mg, 2 eq.). The solution was stirred at r.t. during 24h and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 30%) to afford **83a** as a white solid (42.7 mg, 60%).

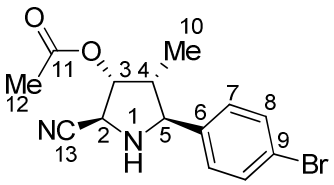
$[\alpha]_D$ = -171.4 (365 nm, *c* = 0.03, MeOH)
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{10}), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_9), 6.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, NH), 5.63 (dd, *J* = 6.7, 4.4 Hz, 1H, H_4), 5.16 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_7), 5.06 (dd, *J* = 4.4, 2.5 Hz, 1H, H_5), 2.75 (dqd, *J* = 9.8, 7.2, 2.5 Hz, 1H, H_6), 2.18 (s, 3H, $H_{14\ or\ 16}$), 2.15 (s, 3H, $H_{14\ or\ 16}$), 0.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{12}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 170.1 ($C_{13\ or\ 15}$), 169.6 ($C_{13\ or\ 15}$), 156.7 (C_2), 137.2 (C_8), 131.9 (C_{10}), 128.9 (C_9), 122.8 (C_{11}), 81.2 (C_7), 74.9 (C_4), 70.8 (C_5), 38.0 (C_6), 20.9 ($C_{14\ or\ 16}$), 20.8 ($C_{14\ or\ 16}$), 14.7 (C_{12}).
HRMS (ESI) *m/z* calcd. for $C_{16}H_{18}NO_6BrNa$ $[M+Na]^+$ 422.02097; found 422.0210.

*Minor diastereoisomer **83b***
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{10}), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_9), 6.63 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, NH), 5.85 (dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 1H, H_4), 5.43 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H, H_5), 5.21 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H_7), 2.96-2.78 (m, 1H, H_6), 2.20 (s, 3H, $H_{14\ or\ 16}$), 2.14 (s, 3H, $H_{14\ or\ 16}$), 0.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{12}).

V. Access to pyrrolidines



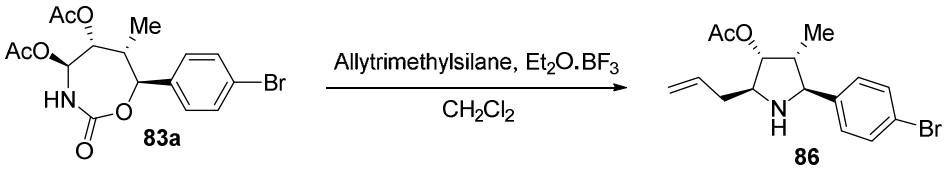
(2S,3R,4R,5S)-5-(4-Bromophenyl)-2-cyano-4-methylpyrrolidin-3-yl acetate 85



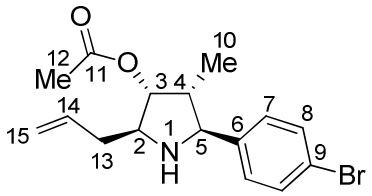
$C_{14}H_{15}BrN_2O_2$
M = 323.19 g/mol
White solid
Mp = 95°C
Rf = 0.40 (cyclohexane/EtOAc 70/30)

To a solution of **83a** (0.18 mmol, 70 mg, 1.0 eq.) in dry dichloromethane (1 mL) was added trimethylsilyl cyanide (0.88 mmol, 110 µL, 5.0 eq.) and boron trifluoride diethyl etherate (0.26 mmol, 32 µL, 1.5 eq.) at 0°C. The solution was stirred at 0°C during 10mn and 15h at r.t.. The mixture was diluted with a phosphate buffer solution. The two phases was separated and the organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 20%) to afford **85** as a white solid (40 mg, 71%).

$[\alpha]_D$ = +77.0 (365 nm, *c* = 0.02, MeOH)
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_8), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_7), 5.43 (dd, *J* = 4.6, 1.2 Hz, 1H, H_3), 4.13 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_2), 3.99 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_5), 2.26 (dqd, *J* = 10.3, 6.8, 4.6 Hz, 1H, H_4), 2.16 (s, 3H, H_{12}), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{10}).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 170.0 (C_{11}), 140.5 (C_6), 131.9 (C_8), 128.9 (C_7), 121.8 (C_9), 119.2 (C_{13}), 79.3 (C_3), 67.2 (C_5), 53.7 (C_2), 45.9 (C_4), 20.9 (C_{12}), 9.7 (C_{10}).
HRMS (ESI) *m/z* calcd. for $C_{14}H_{15}N_2O_2BrNa$ $[M+Na]^+$ 345.02146; found 345.0214.



(2S,3R,4R,5S)-2-Allyl-5-(4-bromophenyl)-4-methylpyrrolidin-3-yl acetate 86



$C_{16}H_{20}BrNO_2$
M = 338.24 g/mol
Colorless oil
Rf = 0.50 (cyclohexane/EtOAc 70/30)

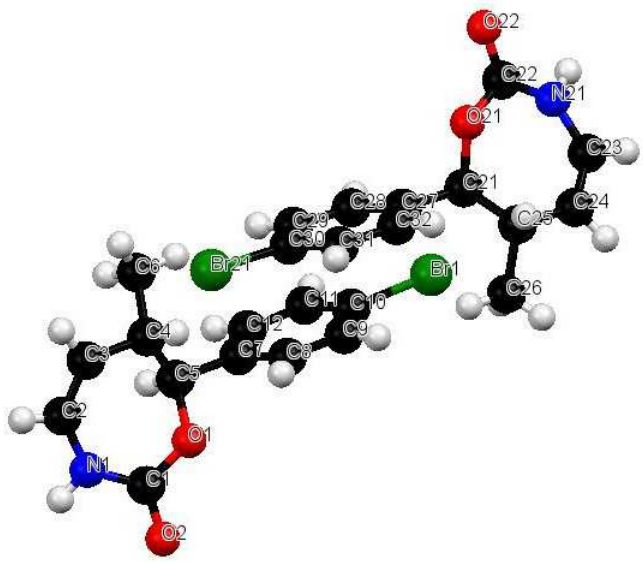
To a solution of **83a** (0.20 mmol, 80 mg, 1.0 eq.) in dry dichloromethane (2 mL) was added allyltrimethylsilane (1.00 mmol, 159 µL, 5.0 eq.) and boron trifluoride diethyl etherate (0.30 mmol, 37 µL, 1.5 eq.) at 0°C. The solution was stirred at 0°C during 10mn and 15h at

r.t.. The mixture was diluted with a phosphate buffer solution. The two phases was separated and the organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: cyclohexane/EtOAc 0% to 10%) to afford **86** as a colorless oil (35.2 mg, 52%).

$[\alpha]_D$ = -7.0 (365 nm, *c* = 0.01, MeOH)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_8), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_7), 5.88 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H, H_{14}), 5.15 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H_{15}), 5.10 (dd, *J* = 10.1, 1.7 Hz, 1H, H_{15}), 5.04 (dd, *J* = 6.1, 2.4 Hz, 1H, H_3), 3.86 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_5), 3.30 (td, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H, H_2), 2.51-2.26 (m, 3H, $H_{4\ and\ 13}$), 2.11 (s, 3H, H_{12}), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{10}).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 170.7 (C_{11}), 134.9 (C_6), 131.7 (C_8), 132.3 (C_{14}), 129.2 (C_7), 121.6 (C_9), 117.8 (C_{15}), 80.0 (C_3), 67.4 (C_5), 63.4 (C_2), 44.8 ($C_{4\ or\ 13}$), 39.6 ($C_{4\ or\ 13}$), 21.2 (C_{12}), 10.2 (C_{10}).
HRMS (ESI) *m/z* calcd. for $C_{16}H_{21}NO_2Br$ $[M+H]^+$ 338.07557; found 338.0754.

VI. X-ray crystallographic data

A. Crystal data of 64



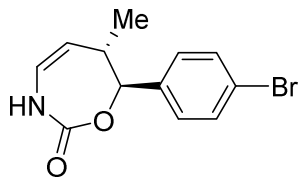


Table 1. Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C24 H24 Br2 N2 O4
Formula weight	564.27
Temperature	140(2) K
Wavelength	0.71073 A
Crystal system, space group	Monoclinic, P21
Unit cell dimensions	a = 13.1190(10) A alpha = 90 deg.
	b = 6.9319(5) A beta = 108.710(10) deg.
	c = 13.4090(10) A gamma = 90 deg.
Volume	1154.97(15) A^3
Z	2
Calculated density	1.623 Mg/m^3
Absorption coefficient	3.543 mm^-1
F(000)	568
Crystal size	0.20 x 0.20 x 0.12 mm
Theta range for data collection	2.64 to 27.00 deg.
Limiting indices	-16<=h<=16, -8<=k<=8, -17<=l<=17
Reflections collected / unique	16737 / 5040 [R(int) = 0.1061]
Completeness to theta = 27.00	99.9 %
Absorption correction	Analytical
Max. and min. transmission	0.8401 and 0.5158
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	5040 / 1 / 289
Goodness-of-fit on F^2	0.887
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0492, wR2 = 0.0923
R indices (all data)	R1 = 0.0870, wR2 = 0.0977

Absolute structure parameter	-0.016(13)
Largest diff. peak and hole	1.055 and -0.701 e.A^-3

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

atom	x	y	z	U(eq)
Br(1)	-554(1)	-4678(1)	5108(1)	41(1)
O(1)	-5140(3)	-1328(7)	1693(3)	32(1)
O(2)	-6548(4)	-2659(6)	522(4)	38(1)
N(1)	-6311(4)	554(8)	379(4)	30(1)
C(1)	-6013(6)	-1204(11)	824(6)	31(2)
C(2)	-5986(6)	2414(10)	740(6)	32(2)
C(3)	-5149(6)	2991(8)	1518(6)	33(2)
C(4)	-4236(5)	1811(9)	2225(5)	27(1)
C(5)	-4168(5)	-181(8)	1812(5)	23(2)
C(6)	-3182(6)	2924(10)	2392(6)	39(2)
C(7)	-3278(4)	-1369(9)	2582(4)	20(1)
C(8)	-3405(5)	-1960(8)	3521(5)	28(2)
C(9)	-2614(5)	-2966(9)	4248(5)	27(2)
C(10)	-1660(6)	-3317(11)	4049(6)	30(2)
C(11)	-1499(6)	-2756(10)	3140(6)	30(2)
C(12)	-2321(5)	-1766(10)	2393(6)	31(2)
Br(21)	-4512(1)	3585(1)	4969(1)	37(1)
O(21)	-202(4)	-268(6)	8520(4)	35(1)
O(22)	1444(4)	796(6)	9244(4)	35(1)
N(21)	1213(4)	-2442(8)	9198(5)	33(2)
C(21)	-910(5)	-1639(9)	7771(5)	27(2)
C(22)	870(6)	-596(10)	9000(6)	27(2)
C(23)	694(6)	-4188(10)	9176(6)	37(2)
C(24)	-351(5)	-4614(10)	8810(5)	35(2)
C(25)	-1260(5)	-3260(9)	8295(6)	36(2)
C(26)	-2160(6)	-4428(12)	7506(6)	47(2)
C(27)	-1794(5)	-360(8)	7095(5)	25(2)
C(28)	-1741(5)	322(10)	6157(5)	27(2)
C(29)	-2556(5)	1511(9)	5512(6)	29(2)
C(30)	-3411(5)	1969(9)	5829(5)	24(2)
C(31)	-3492(5)	1335(9)	6785(5)	27(2)
C(32)	-2657(5)	177(10)	7425(5)	29(2)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg.].

Br(1)-C(10)	1.921(7)
O(1)-C(1)	1.350(8)
O(1)-C(5)	1.468(7)
O(2)-C(1)	1.221(8)
N(1)-C(1)	1.358(9)
N(1)-C(2)	1.396(8)
N(1)-H(1)	0.8800
C(2)-C(3)	1.311(9)
C(2)-H(2)	0.9500
C(3)-C(4)	1.508(9)
C(3)-H(3)	0.9500
C(4)-C(5)	1.501(8)
C(4)-C(6)	1.536(8)
C(4)-H(4)	1.0000
C(5)-C(7)	1.529(8)
C(5)-H(5)	1.0000
C(6)-H(6A)	0.9800
C(6)-H(6B)	0.9800
C(6)-H(6C)	0.9800
C(7)-C(12)	1.385(8)
C(7)-C(8)	1.384(8)
C(8)-C(9)	1.365(9)

C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-C(10)	1.381(9)
C(9)-H(9)	0.9500
C(10)-C(11)	1.360(9)
C(11)-C(12)	1.395(9)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-H(12)	0.9500
Br(21)-C(30)	1.897(7)
O(21)-C(22)	1.366(8)
O(21)-C(21)	1.475(7)
O(22)-C(22)	1.203(8)
N(21)-C(22)	1.354(8)
N(21)-C(23)	1.383(8)
N(21)-H(21)	0.8800
C(21)-C(27)	1.509(9)
C(21)-C(25)	1.474(9)
C(21)-H(21A)	1.0000
C(23)-C(24)	1.333(9)
C(23)-H(23)	0.9500
C(24)-C(25)	1.500(9)
C(24)-H(24)	0.9500
C(25)-C(26)	1.539(9)

C(25)-H(25)	1.0000
C(26)-H(26A)	0.9800
C(26)-H(26B)	0.9800
C(26)-H(26C)	0.9800
C(27)-C(28)	1.366(8)
C(27)-C(32)	1.393(8)
C(28)-C(29)	1.406(9)
C(28)-H(28)	0.9500
C(29)-C(30)	1.358(8)
C(29)-H(29)	0.9500
C(30)-C(31)	1.392(9)
C(31)-C(32)	1.406(9)
C(31)-H(31)	0.9500
C(32)-H(32)	0.9500
C(1)-O(1)-C(5)	121.7(5)
C(1)-N(1)-C(2)	131.6(6)
C(1)-N(1)-H(1)	114.2
C(2)-N(1)-H(1)	114.2
O(2)-C(1)-O(1)	118.1(7)
O(2)-C(1)-N(1)	122.8(7)
O(1)-C(1)-N(1)	118.8(6)
C(3)-C(2)-N(1)	130.0(7)
C(3)-C(2)-H(2)	115.0
N(1)-C(2)-H(2)	115.0
C(2)-C(3)-C(4)	128.9(6)
C(2)-C(3)-H(3)	115.5
C(4)-C(3)-H(3)	115.5
C(3)-C(4)-C(5)	113.3(5)
C(3)-C(4)-C(6)	108.4(5)
C(5)-C(4)-C(6)	111.0(5)
C(3)-C(4)-H(4)	108.0
C(5)-C(4)-H(4)	108.0
C(6)-C(4)-H(4)	108.0
O(1)-C(5)-C(7)	103.3(4)
O(1)-C(5)-C(4)	112.7(5)
C(7)-C(5)-C(4)	111.6(5)
O(1)-C(5)-H(5)	109.7
C(7)-C(5)-H(5)	109.7
C(4)-C(5)-H(5)	109.7
C(4)-C(6)-H(6A)	109.5
C(4)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
C(4)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(12)-C(7)-C(8)	119.3(6)
C(12)-C(7)-C(5)	121.6(5)
C(8)-C(7)-C(5)	119.0(5)
C(9)-C(8)-C(7)	120.9(6)
C(9)-C(8)-H(8)	119.5
C(7)-C(8)-H(8)	119.5
C(8)-C(9)-C(10)	118.8(6)
C(8)-C(9)-H(9)	120.6
C(10)-C(9)-H(9)	120.6
C(11)-C(10)-C(9)	122.3(7)
C(11)-C(10)-Br(1)	120.3(6)
C(9)-C(10)-Br(1)	117.4(5)
C(10)-C(11)-C(12)	118.5(7)

C(10)-C(11)-H(11)	120.8
C(12)-C(11)-H(11)	120.8
C(7)-C(12)-C(11)	120.2(6)
C(7)-C(12)-H(12)	119.9
C(11)-C(12)-H(12)	119.9
C(22)-O(21)-C(21)	122.8(5)
C(22)-N(21)-C(23)	133.8(6)
C(22)-N(21)-H(21)	113.1
C(23)-N(21)-H(21)	113.1
O(21)-C(21)-C(27)	103.0(5)
O(21)-C(21)-C(25)	113.0(5)
C(27)-C(21)-C(25)	116.0(5)
O(21)-C(21)-H(21A)	108.2
C(27)-C(21)-H(21A)	108.2
C(25)-C(21)-H(21A)	108.2
O(22)-C(22)-O(21)	117.0(6)
O(22)-C(22)-N(21)	124.5(7)
O(21)-C(22)-N(21)	118.5(6)
C(24)-C(23)-N(21)	129.9(7)
C(24)-C(23)-H(23)	115.0
N(21)-C(23)-H(23)	115.0
C(23)-C(24)-C(25)	127.1(7)
C(23)-C(24)-H(24)	116.5
C(25)-C(24)-H(24)	116.5
C(24)-C(25)-C(21)	111.9(5)
C(24)-C(25)-C(26)	108.0(6)
C(21)-C(25)-C(26)	111.2(6)
C(24)-C(25)-H(25)	108.6
C(21)-C(25)-H(25)	108.6
C(26)-C(25)-H(25)	108.6
C(25)-C(26)-H(26A)	109.5
C(25)-C(26)-H(26B)	109.5
H(26A)-C(26)-H(26B)	109.5
C(25)-C(26)-H(26C)	109.5
H(26A)-C(26)-H(26C)	109.5
H(26B)-C(26)-H(26C)	109.5
C(28)-C(27)-C(32)	119.1(6)
C(28)-C(27)-C(21)	120.1(6)
C(32)-C(27)-C(21)	120.8(6)
C(27)-C(28)-C(29)	121.1(6)
C(27)-C(28)-H(28)	119.5
C(29)-C(28)-H(28)	119.5
C(30)-C(29)-C(28)	119.1(6)
C(30)-C(29)-H(29)	120.4
C(28)-C(29)-H(29)	120.4
C(29)-C(30)-C(31)	121.9(7)
C(29)-C(30)-Br(21)	119.5(5)
C(31)-C(30)-Br(21)	118.6(5)
C(30)-C(31)-C(32)	118.0(6)
C(30)-C(31)-H(31)	121.0
C(32)-C(31)-H(31)	121.0
C(31)-C(32)-C(27)	120.8(6)
C(31)-C(32)-H(32)	119.6
C(27)-C(32)-H(32)	119.6

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters (A^2 x 10^3). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: -2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12].

atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br(1)	32(1)	35(1)	54(1)	11(1)	12(1)	5(1)
O(1)	26(2)	29(2)	38(3)	5(2)	6(2)	-10(2)
O(2)	27(3)	23(3)	55(3)	5(2)	-1(3)	-6(2)
N(1)	35(3)	16(3)	31(3)	5(3)	1(3)	-4(3)

C(1)	33(4)	23(4)	39(4)	-2(4)	14(4)	3(4)
C(2)	30(4)	30(4)	37(5)	1(4)	13(4)	8(4)
C(3)	42(4)	19(4)	41(5)	-1(3)	19(4)	3(3)
C(4)	31(4)	16(3)	34(4)	-2(3)	10(3)	2(3)
C(5)	26(4)	16(3)	28(4)	1(3)	10(3)	-7(2)
C(6)	36(5)	26(4)	51(5)	-3(3)	10(4)	-10(3)
C(7)	23(3)	10(3)	26(3)	-13(3)	8(3)	-1(3)
C(8)	17(3)	29(4)	39(4)	-10(3)	11(3)	-6(3)
C(9)	29(4)	25(4)	27(4)	5(3)	9(3)	-5(3)
C(10)	31(4)	27(4)	27(4)	1(3)	4(4)	-3(3)
C(11)	28(4)	25(4)	44(5)	-1(3)	19(4)	2(3)
C(12)	31(4)	29(4)	38(4)	-4(3)	-18(4)	1(3)
Br(21)	33(1)	32(1)	48(1)	9(1)	14(1)	5(1)
O(21)	25(3)	32(3)	39(3)	-5(2)	-1(2)	-3(2)
O(22)	26(3)	25(3)	47(3)	10(2)	3(3)	-8(2)
N(21)	19(3)	25(4)	50(4)	-2(3)	7(3)	1(3)
C(21)	24(3)	21(4)	30(4)	-6(3)	2(3)	-3(3)
C(22)	34(4)	28(4)	26(4)	3(3)	19(4)	-2(3)
C(23)	45(5)	29(5)	37(4)	1(3)	15(4)	6(4)
C(24)	44(4)	21(3)	43(4)	1(3)	17(4)	-3(4)
C(25)	36(4)	25(4)	47(5)	-5(3)	14(4)	-8(3)
C(26)	34(4)	38(4)	63(5)	-14(4)	6(4)	-7(4)
C(27)	27(4)	12(3)	32(4)	-13(3)	5(3)	-6(3)
C(28)	27(3)	26(3)	32(4)	-5(3)	16(3)	-1(3)
C(29)	28(4)	22(4)	34(4)	-6(3)	5(4)	-6(3)
C(30)	23(4)	16(3)	32(4)	-5(3)	10(4)	0(3)
C(31)	18(4)	30(4)	32(4)	-7(3)	8(4)	3(3)
C(32)	33(4)	30(4)	26(4)	5(3)	11(3)	-1(3)

Table 5. Hydrogen coordinates (x 10^4) and isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3).

atom	x	y	z	U(eq)
H(1)	-6797	512	-251	36
H(2)	-6442	3418	364	39
H(3)	-5113	4339	1655	39
H(4)	-4352	1682	2924	32
H(5)	-4035	-94	1119	27
H(6A)	-2580	2180	2856	58
H(6B)	-3224	4176	2716	58
H(6C)	-3069	3125	1712	58
H(8)	-4052	-1660	3663	33
H(9)	-2717	-3416	4877	32
H(11)	-840	-3033	3016	36
H(12)	-2226	-1363	1751	37
H(21)	1917	-2557	9379	39
H(21A)	-503	-2179	7319	32
H(23)	1154	-5245	9467	44
H(24)	-541	-5916	8884	42
H(25)	-1543	-2728	8848	43
H(26A)	-2764	-3572	7158	71
H(26B)	-2406	-5449	7881	71
H(26C)	-1884	-5009	6978	71
H(28)	-1145	-12	5937	32
H(29)	-2510	1988	4864	35
H(31)	-4092	1673	6999	32
H(32)	-2683	-244	8091	35

Table 6. Torsion angles [deg.].

C(5)-O(1)-C(1)-O(2)	146.1(6)
C(5)-O(1)-C(1)-N(1)	-39.6(8)

C(2)-N(1)-C(1)-O(2)	162.0(7)
C(2)-N(1)-C(1)-O(1)	-12.0(10)

C(1)-N(1)-C(2)-C(3)	15.4(11)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	4.2(12)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	15.2(10)
C(2)-C(3)-C(4)-C(6)	138.9(7)
C(1)-O(1)-C(5)-C(7)	-155.0(5)
C(1)-O(1)-C(5)-C(4)	84.4(7)
C(3)-C(4)-C(5)-O(1)	-60.8(7)
C(6)-C(4)-C(5)-O(1)	177.0(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(7)	-176.5(5)
C(6)-C(4)-C(5)-C(7)	61.3(7)
O(1)-C(5)-C(7)-C(12)	132.4(6)
C(4)-C(5)-C(7)-C(12)	-106.3(6)
O(1)-C(5)-C(7)-C(8)	-51.7(7)
C(4)-C(5)-C(7)-C(8)	69.7(7)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.6(9)
C(5)-C(7)-C(8)-C(9)	-177.7(5)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	2.7(10)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-2.5(10)
C(8)-C(9)-C(10)-Br(1)	178.4(5)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	1.1(11)
Br(1)-C(10)-C(11)-C(12)	-179.8(5)
C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	0.2(10)
C(5)-C(7)-C(12)-C(11)	176.2(6)
C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	0.1(10)
C(22)-O(21)-C(21)-C(27)	-153.9(6)
C(22)-O(21)-C(21)-C(25)	80.2(7)
C(21)-O(21)-C(22)-O(22)	151.6(6)

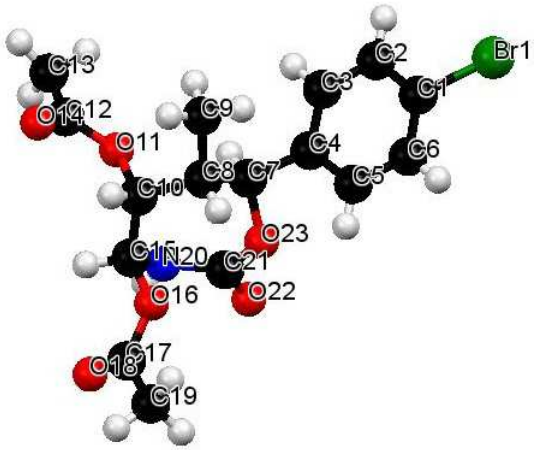
C(21)-O(21)-C(22)-N(21)	-30.5(9)
C(23)-N(21)-C(22)-O(22)	165.4(7)
C(23)-N(21)-C(22)-O(21)	-12.4(13)
C(22)-N(21)-C(23)-C(24)	10.0(14)
N(21)-C(23)-C(24)-C(25)	1.1(12)
C(23)-C(24)-C(25)-C(21)	27.1(10)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	149.7(7)
O(21)-C(21)-C(25)-C(24)	-70.1(7)
C(27)-C(21)-C(25)-C(24)	171.3(5)
O(21)-C(21)-C(25)-C(26)	169.0(5)
C(27)-C(21)-C(25)-C(26)	50.4(7)
O(21)-C(21)-C(27)-C(28)	95.8(6)
C(25)-C(21)-C(27)-C(28)	-140.3(6)
O(21)-C(21)-C(27)-C(32)	-82.8(6)
C(25)-C(21)-C(27)-C(32)	41.2(8)
C(32)-C(27)-C(28)-C(29)	-1.6(9)
C(21)-C(27)-C(28)-C(29)	179.8(6)
C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	-0.6(10)
C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	1.6(10)
C(28)-C(29)-C(30)-Br(21)	179.6(5)
C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	-0.4(10)
Br(21)-C(30)-C(31)-C(32)	-178.5(5)
C(30)-C(31)-C(32)-C(27)	-1.8(10)
C(28)-C(27)-C(32)-C(31)	2.8(10)
C(21)-C(27)-C(32)-C(31)	-178.6(6)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds [A and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)

B. **Crystal data of 83a**



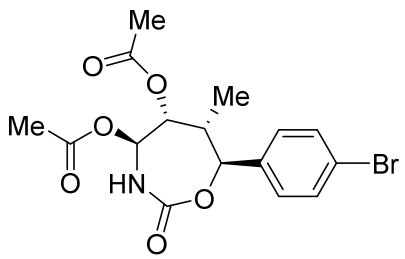


Table 1. Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C16 H18 Br N O6
Formula weight	400.22

Temperature	150(2) *K*
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/a
Unit cell dimensions	a = 15.3735(4) A alpha = 90 deg.
	b = 6.7466(2) A beta = 103.8590(10)
	c = 17.0776(5) A gamma = 90 deg.
Volume	1719.70(8) A^3
Z	4
Calculated density	1.546 Mg/m^3
Absorption coefficient	2.421 mm^-1
F(000)	816
Crystal size	0.35 x 0.11 x 0.08 mm
Theta range for data collection	3.21 to 27.48 deg.
Limiting indices	-15<=h<=19, -8<=k<=8, -22<=l<=22
Reflections collected / unique	14751 / 3941 [R(int) = 0.0513]
Completeness to theta = 27.00	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.824 and 0.619
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3941 / 0 / 223
Goodness-of-fit on F^2	1.051
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0390, wR2 = 0.0794
R indices (all data)	R1 = 0.0594, wR2 = 0.0854
Largest diff. peak and hole	0.356 and -0.445 e.A^-3

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

atom	x	y	z	U(eq)
Br(1)	8910(1)	-3414(1)	4156(1)	33(1)
C(1)	9022(2)	-2120(4)	5165(1)	21(1)
C(2)	8263(2)	-1583(4)	5408(1)	22(1)
C(3)	8362(2)	-674(4)	6153(1)	20(1)
C(4)	9201(2)	-257(3)	6640(1)	16(1)
C(5)	9951(2)	-829(4)	6380(1)	21(1)
C(6)	9868(2)	-1768(4)	5641(1)	22(1)
C(7)	9282(2)	913(3)	7409(1)	15(1)
C(8)	9476(2)	3110(3)	7296(1)	16(1)
C(9)	8849(2)	3961(4)	6536(1)	23(1)
C(10)	9394(2)	4339(4)	8022(1)	16(1)
O(11)	8480(1)	4186(2)	8107(1)	18(1)
C(12)	7991(2)	5873(4)	8062(1)	20(1)
C(13)	7081(2)	5447(4)	8183(2)	28(1)
O(14)	8261(1)	7482(3)	7939(1)	35(1)
C(15)	9985(2)	3721(4)	8832(1)	17(1)
O(16)	10893(1)	3926(2)	8736(1)	19(1)
C(17)	11534(2)	4301(4)	9421(2)	22(1)

O(18)	11374(1)	4428(3)	10073(1)	33(1)
C(19)	12445(2)	4498(4)	9252(2)	29(1)
N(20)	9821(1)	1772(3)	9105(1)	17(1)
C(21)	10035(2)	32(4)	8796(1)	17(1)
O(22)	10250(1)	-1457(2)	9193(1)	25(1)
O(23)	10022(1)	-4(2)	7999(1)	17(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg.].

Br(1)-C(1)	1.903(2)	C(1)-C(6)-H(6)	120.6
C(1)-C(2)	1.377(3)	C(5)-C(6)-H(6)	120.6
C(1)-C(6)	1.379(3)	O(23)-C(7)-C(4)	105.45(17)
C(2)-C(3)	1.387(3)	O(23)-C(7)-C(8)	110.67(18)
C(2)-H(2)	0.9500	C(4)-C(7)-C(8)	111.97(18)
C(3)-C(4)	1.386(3)	O(23)-C(7)-H(7)	109.6
C(3)-H(3)	0.9500	C(4)-C(7)-H(7)	109.6
C(4)-C(5)	1.386(3)	C(8)-C(7)-H(7)	109.6
C(4)-C(7)	1.512(3)	C(10)-C(8)-C(9)	109.21(19)
C(5)-C(6)	1.389(3)	C(10)-C(8)-C(7)	111.61(18)
C(5)-H(5)	0.9500	C(9)-C(8)-C(7)	111.56(19)
C(6)-H(6)	0.9500	C(10)-C(8)-H(8)	108.1
C(7)-O(23)	1.463(3)	C(9)-C(8)-H(8)	108.1
C(7)-C(8)	1.533(3)	C(7)-C(8)-H(8)	108.1
C(7)-H(7)	1.0000	C(8)-C(9)-H(9A)	109.5
C(8)-C(10)	1.522(3)	C(8)-C(9)-H(9B)	109.5
C(8)-C(9)	1.531(3)	H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5
C(8)-H(8)	1.0000	C(8)-C(9)-H(9C)	109.5
C(9)-H(9A)	0.9800	H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5
C(9)-H(9B)	0.9800	H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5
C(9)-H(9C)	0.9800	O(11)-C(10)-C(15)	105.78(17)
C(10)-O(11)	1.449(3)	O(11)-C(10)-C(8)	108.25(18)
C(10)-C(15)	1.520(3)	C(15)-C(10)-C(8)	116.39(19)
C(10)-H(10)	1.0000	O(11)-C(10)-H(10)	108.7
O(11)-C(12)	1.356(3)	C(15)-C(10)-H(10)	108.7
C(12)-O(14)	1.199(3)	C(8)-C(10)-H(10)	108.7
C(12)-C(13)	1.490(3)	C(12)-O(11)-C(10)	118.22(18)
C(13)-H(13A)	0.9800	O(14)-C(12)-O(11)	124.0(2)
C(13)-H(13B)	0.9800	O(14)-C(12)-C(13)	125.1(2)
C(13)-H(13C)	0.9800	O(11)-C(12)-C(13)	110.9(2)
C(15)-N(20)	1.437(3)	C(12)-C(13)-H(13A)	109.5
C(15)-O(16)	1.451(3)	C(12)-C(13)-H(13B)	109.5
C(15)-H(15)	1.0000	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
O(16)-C(17)	1.361(3)	C(12)-C(13)-H(13C)	109.5
C(17)-O(18)	1.200(3)	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
C(17)-C(19)	1.502(3)	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(19)-H(19A)	0.9800	N(20)-C(15)-O(16)	111.78(19)
C(19)-H(19B)	0.9800	N(20)-C(15)-C(10)	115.7(2)
C(19)-H(19C)	0.9800	O(16)-C(15)-C(10)	104.57(17)
N(20)-C(21)	1.359(3)	N(20)-C(15)-H(15)	108.2
N(20)-H(20)	0.77(3)	O(16)-C(15)-H(15)	108.2
C(21)-O(22)	1.213(3)	C(10)-C(15)-H(15)	108.2
C(21)-O(23)	1.357(3)	C(17)-O(16)-C(15)	116.01(17)

C(2)-C(1)-C(6)	121.6(2)	O(18)-C(17)-O(16)	122.9(2)
C(2)-C(1)-Br(1)	119.60(18)	O(18)-C(17)-C(19)	125.4(2)
C(6)-C(1)-Br(1)	118.77(18)	O(16)-C(17)-C(19)	111.6(2)
C(1)-C(2)-C(3)	118.5(2)	C(17)-C(19)-H(19A)	109.5
C(1)-C(2)-H(2)	120.7	C(17)-C(19)-H(19B)	109.5
C(3)-C(2)-H(2)	120.7	H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(4)-C(3)-C(2)	121.4(2)	C(17)-C(19)-H(19C)	109.5
C(4)-C(3)-H(3)	119.3	H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
C(2)-C(3)-H(3)	119.3	H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(5)-C(4)-C(3)	118.5(2)	C(21)-N(20)-C(15)	125.97(19)
C(5)-C(4)-C(7)	121.5(2)	C(21)-N(20)-H(20)	112(2)
C(3)-C(4)-C(7)	119.9(2)	C(15)-N(20)-H(20)	114(2)
C(4)-C(5)-C(6)	121.0(2)	O(22)-C(21)-O(23)	118.9(2)
C(4)-C(5)-H(5)	119.5	O(22)-C(21)-N(20)	123.8(2)
C(6)-C(5)-H(5)	119.5	O(23)-C(21)-N(20)	117.3(2)
C(1)-C(6)-C(5)	118.9(2)	C(21)-O(23)-C(7)	120.38(17)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters (A^2 x 10^3). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: -2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12].

atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br(1)	37(1)	40(1)	24(1)	-14(1)	12(1)	-14(1)
C(1)	30(1)	16(1)	16(1)	-2(1)	7(1)	-5(1)
C(2)	19(1)	22(1)	21(1)	2(1)	0(1)	-2(1)
C(3)	19(1)	21(1)	21(1)	2(1)	6(1)	2(1)
C(4)	22(1)	11(1)	14(1)	4(1)	3(1)	2(1)
C(5)	17(1)	22(1)	22(1)	-1(1)	4(1)	-2(1)
C(6)	21(1)	23(2)	26(1)	-3(1)	11(1)	-2(1)
C(7)	16(1)	12(1)	16(1)	4(1)	3(1)	2(1)
C(8)	18(1)	15(1)	16(1)	2(1)	5(1)	-1(1)
C(9)	34(2)	16(1)	17(1)	3(1)	5(1)	0(1)
C(10)	16(1)	14(1)	19(1)	0(1)	6(1)	-2(1)
O(11)	17(1)	14(1)	24(1)	0(1)	8(1)	-2(1)
C(12)	21(1)	21(1)	19(1)	1(1)	5(1)	2(1)
C(13)	18(1)	29(2)	35(2)	2(1)	6(1)	0(1)
O(14)	32(1)	19(1)	63(1)	7(1)	26(1)	6(1)
C(15)	18(1)	18(1)	17(1)	-2(1)	5(1)	-2(1)
O(16)	16(1)	20(1)	20(1)	-3(1)	4(1)	-2(1)
C(17)	20(1)	17(1)	27(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
O(18)	25(1)	51(1)	21(1)	-5(1)	3(1)	1(1)
C(19)	22(1)	28(2)	34(1)	-2(1)	5(1)	-5(1)
N(20)	23(1)	16(1)	13(1)	1(1)	6(1)	0(1)
C(21)	13(1)	22(1)	16(1)	-1(1)	4(1)	-5(1)
O(22)	37(1)	18(1)	18(1)	5(1)	5(1)	5(1)
O(23)	19(1)	18(1)	13(1)	2(1)	4(1)	5(1)

Table 5. Torsion angles [deg.].

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.2(4)
Br(1)-C(1)-C(2)-C(3)	178.87(18)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.6(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-2.1(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	174.0(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	1.1(4)
C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	-174.9(2)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0.7(4)
Br(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-179.79(19)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.3(4)
C(5)-C(4)-C(7)-O(23)	-42.7(3)
C(3)-C(4)-C(7)-O(23)	141.4(2)
C(5)-C(4)-C(7)-C(8)	77.8(3)
C(3)-C(4)-C(7)-C(8)	-98.2(3)
O(23)-C(7)-C(8)-C(10)	-72.7(2)
C(4)-C(7)-C(8)-C(10)	169.98(18)
O(23)-C(7)-C(8)-C(9)	164.84(18)
C(4)-C(7)-C(8)-C(9)	47.5(3)
C(9)-C(8)-C(10)-O(11)	62.1(2)
C(7)-C(8)-C(10)-O(11)	-61.7(2)
C(9)-C(8)-C(10)-C(15)	-179.02(19)
C(7)-C(8)-C(10)-C(15)	57.2(3)
C(15)-C(10)-O(11)-C(12)	114.7(2)
C(8)-C(10)-O(11)-C(12)	-119.8(2)
C(10)-O(11)-C(12)-O(14)	1.8(3)
C(10)-O(11)-C(12)-C(13)	-178.44(19)
O(11)-C(10)-C(15)-N(20)	57.7(2)
C(8)-C(10)-C(15)-N(20)	-62.5(3)
O(11)-C(10)-C(15)-O(16)	-178.91(17)
C(8)-C(10)-C(15)-O(16)	60.9(2)
N(20)-C(15)-O(16)-C(17)	-81.4(2)
C(10)-C(15)-O(16)-C(17)	152.68(19)
C(15)-O(16)-C(17)-O(18)	1.3(3)
C(15)-O(16)-C(17)-C(19)	-179.6(2)
O(16)-C(15)-N(20)-C(21)	-47.4(3)
C(10)-C(15)-N(20)-C(21)	72.1(3)
C(15)-N(20)-C(21)-O(22)	147.5(2)
C(15)-N(20)-C(21)-O(23)	-31.0(3)
O(22)-C(21)-O(23)-C(7)	137.1(2)
N(20)-C(21)-O(23)-C(7)	-44.3(3)
C(4)-C(7)-O(23)-C(21)	-150.6(2)
C(8)-C(7)-O(23)-C(21)	88.1(2

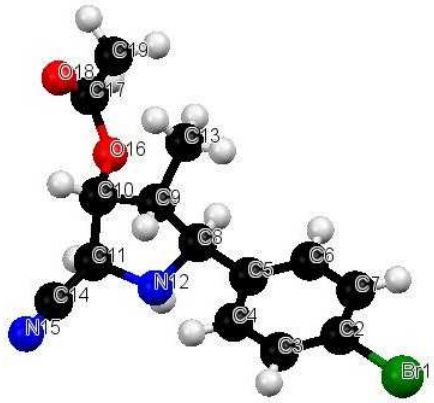
Table 7. Hydrogen bonds [A and deg.].

N20 - H20 .. O22 _#1 0.77(3) 2.18(3) 2.942(2) 171(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x, -y, -z T = [2, 0, 2]

C. **Crystal data of 85**



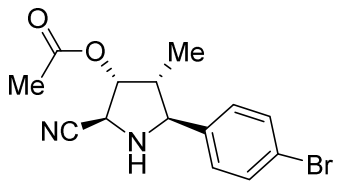


Table 1. Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C14 H15 Br N2 O2
Formula weight	323.19
Temperature	150(2) *K*
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 1 21 1
Unit cell dimensions	a = 5.792(4) A alpha = 90 deg.
	b = 7.272(4) A beta = 99.15(3) deg..
	c = 16.680(9) A gamma = 90 deg.
Volume	693.6(7) A^3
Z	2
Calculated density	1.547 Mg/m^3
Absorption coefficient	2.963 mm^-1
F(000)	328
Crystal size	0.57 x 0.43 x 0.08 mm
Theta range for data collection	3.06 to 27.48 deg.
Limiting indices	-7<=h<=6, -9<=k<=6, -21<=l<=21
Reflections collected / unique	5382 / 2773 [R(int) = 0.0613]
Completeness to theta = 27.00	99.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.789 and 0.468
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2773 / 1 / 178
Goodness-of-fit on F^2	0.916
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0425, wR2 = 0.0878
R indices (all data)	R1 = 0.0538, wR2 = 0.0929
Absolute structure parameter	0.045(13)
Largest diff. peak and hole	0.585 and -0.634 e.A^-3

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

atom	x	y	z	U(eq)
Br(1)	7457(1)	2509(1)	3525(1)	32(1)

C(2)	7289(6)	2458(9)	4658(2)	22(1)
C(3)	9124(8)	1723(6)	5183(3)	23(1)
C(4)	9018(8)	1670(6)	6006(3)	23(1)
C(5)	7057(6)	2345(8)	6307(2)	19(1)
C(6)	5245(8)	3072(5)	5767(3)	25(1)
C(7)	5345(8)	3131(5)	4940(3)	23(1)
C(8)	6970(7)	2328(8)	7219(2)	21(1)
C(9)	8765(8)	3574(6)	7709(3)	21(1)
C(10)	8945(7)	2757(7)	8572(2)	20(1)
C(11)	8800(7)	680(6)	8390(3)	21(1)
N(12)	7535(7)	475(5)	7564(2)	23(1)
C(13)	8184(9)	5603(6)	7646(3)	31(1)
C(14)	11180(9)	-83(6)	8405(3)	25(1)
N(15)	12989(8)	-689(6)	8378(3)	36(1)
O(16)	6880(5)	3210(4)	8916(2)	24(1)
C(17)	7057(9)	4635(6)	9444(3)	27(1)
O(18)	8821(6)	5420(4)	9688(2)	38(1)
C(19)	4696(8)	5104(7)	9651(3)	34(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg.].

Br(1)-C(2)	1.909(4)	C(7)-C(6)-H(6)	119.5
C(2)-C(3)	1.373(6)	C(2)-C(7)-C(6)	119.5(4)
C(2)-C(7)	1.377(6)	C(2)-C(7)-H(7)	120.3
C(3)-C(4)	1.385(6)	C(6)-C(7)-H(7)	120.3
C(3)-H(3)	0.9500	N(12)-C(8)-C(9)	104.1(3)
C(4)-C(5)	1.402(6)	N(12)-C(8)-C(5)	110.7(4)
C(4)-H(4)	0.9500	C(9)-C(8)-C(5)	113.8(4)
C(5)-C(6)	1.375(6)	N(12)-C(8)-H(8)	109.4
C(5)-C(8)	1.529(5)	C(9)-C(8)-H(8)	109.4
C(6)-C(7)	1.391(6)	C(5)-C(8)-H(8)	109.4
C(6)-H(6)	0.9500	C(13)-C(9)-C(8)	114.8(4)
C(7)-H(7)	0.9500	C(13)-C(9)-C(10)	114.9(4)
C(8)-N(12)	1.482(6)	C(8)-C(9)-C(10)	102.2(4)
C(8)-C(9)	1.516(6)	C(13)-C(9)-H(9)	108.2
C(8)-H(8)	1.0000	C(8)-C(9)-H(9)	108.2
C(9)-C(13)	1.513(6)	C(10)-C(9)-H(9)	108.2
C(9)-C(10)	1.546(6)	O(16)-C(10)-C(11)	106.2(3)
C(9)-H(9)	1.0000	O(16)-C(10)-C(9)	110.1(4)
C(10)-O(16)	1.445(5)	C(11)-C(10)-C(9)	101.5(3)
C(10)-C(11)	1.540(6)	O(16)-C(10)-H(10)	112.7
C(10)-H(10)	1.0000	C(11)-C(10)-H(10)	112.7
C(11)-N(12)	1.462(5)	C(9)-C(10)-H(10)	112.7
C(11)-C(14)	1.482(6)	N(12)-C(11)-C(14)	107.6(3)
C(11)-H(11)	1.0000	N(12)-C(11)-C(10)	106.8(3)
N(12)-H(12)	0.84(5)	C(14)-C(11)-C(10)	110.0(4)
C(13)-H(13A)	0.9800	N(12)-C(11)-H(11)	110.8
C(13)-H(13B)	0.9800	C(14)-C(11)-H(11)	110.8
C(13)-H(13C)	0.9800	C(10)-C(11)-H(11)	110.8
C(14)-N(15)	1.144(6)	C(11)-N(12)-C(8)	108.7(3)
O(16)-C(17)	1.353(5)	C(11)-N(12)-H(12)	107(3)
C(17)-O(18)	1.184(6)	C(8)-N(12)-H(12)	119(3)
C(17)-C(19)	1.502(6)	C(9)-C(13)-H(13A)	109.5
C(19)-H(19A)	0.9800	C(9)-C(13)-H(13B)	109.5

C(19)-H(19B)	0.9800	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(19)-H(19C)	0.9800	C(9)-C(13)-H(13C)	109.5
C(3)-C(2)-C(7)	120.9(4)	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
C(3)-C(2)-Br(1)	118.8(3)	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(7)-C(2)-Br(1)	120.3(3)	N(15)-C(14)-C(11)	176.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)	119.4(4)	C(17)-O(16)-C(10)	116.8(3)
C(2)-C(3)-H(3)	120.3	O(18)-C(17)-O(16)	124.4(5)
C(4)-C(3)-H(3)	120.3	O(18)-C(17)-C(19)	125.4(4)
C(3)-C(4)-C(5)	120.8(4)	O(16)-C(17)-C(19)	110.2(4)
C(3)-C(4)-H(4)	119.6	C(17)-C(19)-H(19A)	109.5
C(5)-C(4)-H(4)	119.6	C(17)-C(19)-H(19B)	109.5
C(6)-C(5)-C(4)	118.5(4)	H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(6)-C(5)-C(8)	120.8(4)	C(17)-C(19)-H(19C)	109.5
C(4)-C(5)-C(8)	120.7(4)	H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
C(5)-C(6)-C(7)	121.0(4)	H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(5)-C(6)-H(6)	119.5		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters (A^2 x 10^3). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: -2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12].

atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br(1)	41(1)	35(1)	20(1)	-1(1)	8(1)	-8(1)
C(2)	26(2)	22(2)	18(2)	-1(3)	0(1)	-2(3)
C(3)	19(2)	25(2)	28(2)	-6(2)	13(2)	-2(2)
C(4)	24(2)	20(2)	26(2)	0(2)	3(2)	3(2)
C(5)	21(2)	15(2)	21(2)	2(3)	3(1)	-1(2)
C(6)	22(2)	21(2)	31(3)	-2(2)	6(2)	2(2)
C(7)	23(2)	21(2)	24(2)	6(2)	-2(2)	1(2)
C(8)	20(2)	23(2)	20(2)	-4(2)	4(2)	0(2)
C(9)	24(2)	21(2)	19(2)	-2(2)	2(2)	-5(2)
C(10)	19(2)	24(3)	17(2)	-3(2)	2(2)	1(2)
C(11)	24(2)	23(2)	17(2)	-4(2)	4(2)	-2(2)
N(12)	30(2)	15(2)	22(2)	-1(2)	-3(2)	-4(2)
C(13)	42(3)	20(3)	32(3)	-1(2)	8(2)	-3(2)
C(14)	31(3)	25(3)	18(2)	-2(2)	5(2)	-7(2)
N(15)	36(3)	40(3)	30(2)	-4(2)	6(2)	1(2)
O(16)	25(2)	26(2)	22(2)	-2(1)	5(1)	-2(1)
C(17)	30(3)	27(3)	23(2)	-2(2)	2(2)	-5(2)
O(18)	36(2)	39(2)	39(2)	-19(2)	8(2)	-7(2)
C(19)	34(3)	40(3)	30(3)	-11(2)	8(2)	4(2)

Table 6. Torsion angles [deg.].

C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.4(8)
Br(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-179.7(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.4(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.3(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(8)	-178.5(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.2(7)
C(8)-C(5)-C(6)-C(7)	178.4(4)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	0.3(7)
Br(1)-C(2)-C(7)-C(6)	179.6(3)

C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	-0.2(6)
C(6)-C(5)-C(8)-N(12)	130.4(5)
C(4)-C(5)-C(8)-N(12)	-51.5(6)
C(6)-C(5)-C(8)-C(9)	-112.7(5)
C(4)-C(5)-C(8)-C(9)	65.4(7)
N(12)-C(8)-C(9)-C(13)	-163.6(4)
C(5)-C(8)-C(9)-C(13)	75.8(6)
N(12)-C(8)-C(9)-C(10)	-38.5(4)
C(5)-C(8)-C(9)-C(10)	-159.1(4)
C(13)-C(9)-C(10)-O(16)	51.6(5)
C(8)-C(9)-C(10)-O(16)	-73.4(5)
C(13)-C(9)-C(10)-C(11)	163.8(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	38.8(4)
O(16)-C(10)-C(11)-N(12)	89.6(4)
C(9)-C(10)-C(11)-N(12)	-25.5(4)
O(16)-C(10)-C(11)-C(14)	-153.8(3)
C(9)-C(10)-C(11)-C(14)	91.0(4)
C(14)-C(11)-N(12)-C(8)	-116.1(4)
C(10)-C(11)-N(12)-C(8)	2.0(5)
C(9)-C(8)-N(12)-C(11)	23.1(4)
C(5)-C(8)-N(12)-C(11)	145.7(3)
N(12)-C(11)-C(14)-N(15)	1(9)
C(10)-C(11)-C(14)-N(15)	-115(9)
C(11)-C(10)-O(16)-C(17)	151.0(4)
C(9)-C(10)-O(16)-C(17)	-99.9(4)
C(10)-O(16)-C(17)-O(18)	-6.3(6)
C(10)-O(16)-C(17)-C(19)	171.8(4)

Bibliographie

Introduction générale

1. Mikhailov, B. M.; Bubnov, Y. N. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1964**, *13*, 1774–1776.

2. Favre, E.; Gaudemar, M. *C. R. Acad. Sci. Série C* **1966**, *263*, 1543.

3. a) Hoffmann, R. W.; Zeiss, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 306–307. b) Hoffmann, R. W.; Zeiss, H. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1309–1314.

4. a) Kennedy, J. W.; Hall, D. G. In *Boronic Acids*, Wiley-VCH, D.G. Hall Ed, **2005,** 241–277. b) Lachance, H.; Hall, D. G. Allylboration of Carbonyl Compounds. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2008**, 1–573. c) Elford, T. G.; Hall, D. G. In *Boronic Acids*, Wiley-VCH, D.G. Hall Ed, **2011,** 393–426.

5. a) Schuster, C. H.; Coombs, J. R.; Kasun, Z. A.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4420–4423. b) Le, H.; Batten, A.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2096–2099. c) Yang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10642–10645. d) Farmer, J. L.; Hunter, H. N.; Organ, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17470–17473. e) Zhang, P.; Le, H.; Kyne, R. E.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9716–9719 et références citées.

6. Winbush, S. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4344–4347 et références citées.

7. Micalizio, G. C.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 152–154.

8. Jazouli, M.; Baba, S.; Carboni, B.; Carrié, R.; Soufiaoui, M. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *498*, 229–235.

9. a) Vaultier, M.; Louzi, A. E.; Titouani, S. L.; Soufiaoui, M. *Synlett* **1991**, 267–268. b) Matteson, D. S.; Michnick, T. J.; Willett, R. D.; Patterson, C. D. *Organometallics* **1989**, *8*, 726–729.

Chapitre 1

10. a) Hoffmann, R. W.; Landmann, B. *Tetrahe*dron *Lett.* **1983**, *24*, 3209–3212. b) Hoffmann, R. W.; Landmann, B. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1039–1053. c) Hoffmann, R. W. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 123–130. d) Hercouet, A.; Baudet, C.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8749–8751. e) Carosi, L.; Lachance, H.; Hall, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8981–8985.

11. R. W. Hoffmann, S. Dresely, J. W. Lanz *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1501–1507.

12. a) Stürmer, R.; Hoffmann, R. W. *Synlett* **1990**, 759–761. b) Matteson, D. S.; Kandil, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3831–3834. c) Hoffmann, R. W.; Landmann, B. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2013–2024. d) Hoffmann, R. W.; Landmann, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 437–438.

13. Moret, E.; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4491–4494.

14. Brown, H. C.; Rangaishenvi, M. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7113–7114.

15. Shimizu, M.; Kitagawa, H.; Kurahashi, T.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4283–4286.

16. Beckmann, E.; Hoppe, D. *Synthesis* **2005**, 217–222.

17. Schlapbach, A.; Hoffmann, R. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 323–328.

18. a) Hoffmann, R. W.; Dresely, S. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 903–909. b) Hoffmann, R. W.; Dresely, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5303–5306.

19. Nziengui, R. Thèse de l'Université de Rennes 1, 2001.

20. Berrée, F.; Gernigon, N.; Hercouet, A.; Lin, C. H.; Carboni, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 329–333.

21. a) Hoffmann, R. W.; Dresely, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 189–190. b) Hoffmann, R. W.; Dresely, S. *Synthesis* **1988**, 103–106.

22. Pietruszka, J.; Schoene, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5638–5641.

23. Pietruszka, J.; Schöne, N.; Frey, W.; Grundl, L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5178–5197.

24. a) Matteson, D. S.; Erdik, E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1083–1088. b) Matteson, D. S.; Sadhu, K. M.; Peterson, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 810–819. c) Matteson, D. S. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 233–246.

25. a) Matteson, D. S.; Ray, R.; Rocks, R. R.; Tsai, D. J. S. *Organometallics* **1983**, *2*, 1536–1543. b) Chen, M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2706–2709.

26. a) Matteson, D. S.; Majumdar, D. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *184*, C41–C43. b) Matteson, D. S.; Majumdar, D. *Organometallics* **1983**, *2*, 230–236. c) Tsai, D. J. S.; Matteson, D. S. *Organometallics* **1983**, *2*, 236–241.

27. Ishiyama, T.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2357–2360.

28. Zhang, A.; Kan, Y.; Jiang, B. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2305–2309.

29. Tripoteau, F.; Verdelet, T.; Hercouet, A.; Carreaux, F.; Carboni, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13670–13675.

30. Tripoteau, F.; Eberlin, L; Fox, M. A.; Carboni, B.; Whiting, A. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 5414–5416.

31. Li, H.; Shangguan, X.; Zhang, Z.; Huang, S.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 448–451.

32. a) Kobayashi, S.; Endo, T.; Ueno, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12262–12265. b) Kobayashi, S.; Endo, T.; Yoshino, T.; Schneider, U.; Ueno, M. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2033–2045.

33. Chakrabarti, A.; Konishi, H.; Yamaguchi, M.; Schneider, U.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1838–1841.

34. Andersen, M. W.; Hildebrandt, B.; Dahmann, G.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2127–2139.

35. Hoffmann, R. W.; Haeberlin, E.; Rohde, T. *Synthesis* **2002**, 207–212.

Chapitre 2

36. Pour des revues récentes sur les allylboronates, voir: a) Kennedy, J. W.; Hall, D. G. In *Boronic Acids*, Wiley-VCH, D.G. Hall Ed, **2005,** 241–277. b) Lachance, H.; Hall, D. G. Allylboration of Carbonyl Compounds. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2008**, 1–573. c) Hall, D. G. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 913–927. Pour les allylsilanes, voir: a) Masse, C. E.;. Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293–1316. b) Jacques, T.; Markó, I. E.; Pospíšil, J. In *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Zhu, J.; Bienaymé, H. Ed, **2005**, 398–452.

37. Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173–3199.

38. Pour les α-silylallylboronates **4**, voir: a) Tsai, D. J.; Matteson, D. S. *Organometallics* **1983**, *2*, 236–241. b) Shimizu, M.; Kitagawa, H.; Kurahashi, T.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4283–4286.

39. Pour les β-silylallylboronates **5**, voir: a) Wu, J. Y.; Moreau, B.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12915-12917. b) Chang, K-J; Rayabarapu, D. K.; Yang, F. Y.; Cheng, C-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 126–131.

40. Pour les β-borylallylsilanes **6**, voir: a) Endo, K.; Sakamoto, A.; Ohkubo, T.; Shibata, T. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1440–1442. b) Ohmura, T.; Oshima, K., Suginome, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12501–12504. c). Ohmura, T.; Suginome, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 29–49.

41. Pour les γ-silylallylboronates 7, voir: a) Zhang, P.; Roundtree, I. A., Morken, J. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1416–1419. b) Selander, **N**.; Szabó, K. J.; Aggarwal. V. K. *Synthesis* **2008**,

2293–2297. c) Lira, R.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4315–4318. d) Jankowska, M.; Pietraszuk, C.; Marciniec, B.; Zaidlewicz, M. *Synlett* **2006**, 1695–1698. e) Dutheuil, G.; Hoffmann, R. W., Brinkmann, H.; Frenking, G. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2387–2394.

42. Pour les γ-borylallylsilanes **8**, voir: a) Takaya, J.; Kirai, N.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12980–12983. b) Selander, N., Willy, B.; Szabo, K. J. *Angew Chem Int. Ed.* **2010**, *49*, 4051–4053. c) Jankowska, M.; Pietraszuk, C.; Marciniec, B.; Zaidlewicz, M. *Synlett* **2006**, 1695–1698. d) Morill, C.; Funk, T.W.; Grubbs, R.H. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45***,** 7733–7736. e) Yamamoto, Y.; Fujita, M.; Miyaura, N. *Synlett* **2002**, 767–768. f) Pereira, S.; Srebnik, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3127–3128.

43. Yamamoto, Y.; Fujita, M.; Miyaura, N. *Synlett* **2002**, 767–768.

44. Va, P.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15960–15961.

45. Zakarian, A.; Batch, A.; Holton, R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7822–7824.

46. Marron, T.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 1581–1584.

47. Shimp, H. L.; Micalizio, G. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5908–5915.

48. Tinsley, J. M.; Mertz, E.; Chong, P. Y.; Rarig, R. A; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4245–4248.

49. Pour quelques exemples, voir : a) Carosi, L.; D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5913–5915. b) Lombardo, M.; Morganti, S.; Tozzi, M.; Trombini, C. *Eur. J. Org. Chem*. **2002**, 2823–2830. c) Schlapbach, A.; Hoffmann, R. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 323–328. d) Hoffmann, R. W.; Wolff, J. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 563–569.

50. Jervis, P. J.; Kariuki, B. M.; Cox, L. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4649–4652.

51. Wang, Y. D.; Kimball, G.; Prashad, A. S.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777–8780.

52. Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482–3485.

53. Kirkhama, J. D.; Leach, A. G.; Rowc, E. C.; Harrity, J P. *Synthesis* **2012**, 1964–1973.

54. Srebnik, M.; Bhat, N. G.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2635–2638.

55. Wang, C.; Tobrman, T.; Xu, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4092–4095.

56. Yalagala, R. S.; Yan, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4830–4832.

57. a) Ishiyama, T.; Matsuda, N.; Murata, M.; Ozawa, F.; Suzuki, A.; Miyaura, N. *Organometallics* **1996**, *15*, 713–720. b) Ishiyama, T.; Matsuda, N.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11018–11019.

58. Singulet à 5.62 ppm pour (*E*) et 6.07 ppm pour (*Z*), en accord avec la littérature: Kirai, N.; Iguchi, S.; Ito, T.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2013**, *86*, 784–799.

59. Uno, B. E.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3130–3138.

60. a) *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Ojima, I., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd, **2009**. b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. c) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319. d) *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Kirsch, P., Wiley-VCH, **2005**.

61. Pour une revue récente, voir: Landelle, G.; Bergeron, M.; Turcotte-Savard, M.-O.; Paquin, J.-F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867–2908.

62. Bergeron, M.; Johnson, T.; Paquin, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11112–11116.

63. Pour une revue sur ce type de réactions, voir: Pacheco, M. C.; Purser, S.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1943–1981.

64. Koenig, K. E.; Weber, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3416–3418.

65. Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094–1096.

66. L'addition directe de 1.5 équivalents de Sélectfluor au début de la réaction conduit au composé **12** avec un rendement de 60%. Il reste alors environ 25% de produit de départ.

67. Boxer, M. B.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 453–455.

68. Hoffmann, R. W.; Landmann, B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3209–3212.

69. Présence d'un seul singulet en RMN ^{19}F.

70. He, Z.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13770–13773.

71. Ishiyama, T.; Yamamoto, M.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 1117–1118.

72. Boukerb, A.; Grée, D.; Laabassi, M.; Grée, R. *J. Fluor. Chem.* **1998**, *88*, 23–27.

73. Le dérivé chloré **39** peut être stocké à t.a., tandis que le bromure correspondant s'est rapidement détérioré, Hoffmann, R. W.; Landmann,B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3209–3212.

74. a) Emer, E., Sinisi, R., Capdevila, M. G., Petruzziello, D., De Vincentiis, F., Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 647–666. b) Bandini, M., Tragni, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 1501–1507.

75. Hesse, M. J., Butts, C. P., Willis, C. L.; Aggarwal, V. K. *Angew Chem Int. Ed.* **2012**, *51*, 12444–12448.

76. Wenkert, E.; Ferreira, T. W. *Organometallics* **1982**, *1*, 1670–1673.

77. Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763–2794.

78. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Niranjan, N. *J. Mol. Catal. Chem.* **2004**, *210*, 99–103.

79. Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 631–634.

80. Kriek, N. M. A. J.; van der Hout, E.; Kelly, P.; van Meijgaarden, K. E.; Geluk, A.; Ottenhoff, T. H. M.; van der Marel, G. A.; Overhand, M.; van Boom, J. H.; Valentijn, A. R. P. M.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 2418–2427.

81. Revues récentes: a) Candeias, N. R.; Montalbano, F.; Cal, P. M. S. D.; Gois, P. M. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169–6193. b) Batey, R. A. In *Boronic Acids*, Wiley-VCH, D.G. Hall Ed, **2011,** 427−477. c) Carboni, B.; Berrée, F. In *Science of Synthesis: Multicomponent Reactions*; Müller, T. J. G., Ed; Thieme, **2013**; Vol 5, 219−259.

82. Jego, J.M.; Carboni, B.; Vaultier, M. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *435*, 1–8.

83. Linder, J.; Blake, A. J.; Moody, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3908–3916.

84. Leighton, J.L. *Aldrichimica Acta*, **2010**, *43*, 3–12.

85. Denmark, S.E.; Fu, J.; Lawler, M.J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523–1536.

86. Brak, K.; Ellman, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3147–3150.

87. Nativi, C.; Taddei, M.; Mann, A. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1131–1144.

88. Selander, N.; Willy, B.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4051–4053.

89. Evans, D. A.; Aye, Y.; Wu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2071–2073.

Chapitre 3

90. Touchet, S.; Macé, A.; Roisnel, T.; Carreaux, F.; Bouillon, A.; Carboni, B. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2712–2715.

91. He, Z.; Zajdlik, A.; St. Denis, J. D.; Assem, N.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9926–9929.

92. a) Christophersen, C.; Holm, A. *Acta. Chem. Scand.* **1970**, *24*, 1512–1526. b) Christophersen, C.; Holm, A. *Acta. Chem. Scand.* **1970**, *24*, 1852–1854.

93. Overman, L. E.; Kakimoto, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4564–4567.

94. a) Ichikawa, Y. *Synlett* **1991**, 238–240.

95. Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Isobe, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2791–2796.

96. a) Ichikawa, Y.; Yamazaki, M.; Isobe, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2429–32. b) Ichikawa, Y.; Kobayashi, C.; Isobe, M. *Synlett* **1994**, 919–921. b) Ichikawa, Y.; Osada, M.; Ohtani, I. I.; Isobe, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1449–1455. c) Ichikawa, Y. *Synlett* **2007**, 2927–2936. d) Ichikawa, Y.; Yamauchi, E.; Isobe, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2005**, *69*, 939–943. e) Ichikawa, Y.; Matsuda, Y.; Okumura, K.; Nakamura, M.; Masuda, T.; Kotsuki, H.; Nakano, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2520–2523. f) Ichikawa, Y.;

Matsunaga, K.; Masuda, T.; Kotsuki, H.; Nakano, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11313–11318. g) Ichikawa, Y.; Yamaoka, T.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2989–2992.

97. Autres publication concernant l'utilisation du réarrangement d'allylcyanate en allylisocyanate en synthèse: a) Liu, Z.; Bittman, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 620–623. b) Toma, T.; Kita, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10233–10235. c) Yokoyama, T.; Yokoyama, R.; Nomura, S.; Matsumoto, S.; Fujiyama, R.; Kiyooka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 1528–1532. d) Yokoyama, R.; Matsumoto, S.; Nomura, S.; Higaki, T.; Yokoyama, T.; Kiyooka, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5181–5191. e) Roy, S.; Spino, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 939–942.

98. Touchet, S. Thèse de l'Université de Rennes 1, 2010.

99. Pour des revues sur l'intérêt de ces composés comme inhibiteurs d'enzymes, voir: a) Touchet, S.; Carreaux, F.; Carboni, B.; Bouillon, A.; Boucher, J.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3895–3914. b) Baker, S. J.; Tomsho, J. W.; Benkovic, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4279–4285.

100. Nakamura, K.; Takenaka, K.; Ohno, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 4429–4439.

101. Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129–6139.

102. Mohamed, M.; Brook, M. A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4165–4181.

103. Bahadoor, A. B.; Flyer, A.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3694–3695.

104. Marshall, J. A.; Chobanian, H. *Organic Syntheses* **2005**, *82*, 43–54.

105. a) Kalek, M.; Johansson, T.; Jezowska, M.; Stawinski, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4702–4704. b) Abad, J.-L.; Soldevila, C.; Camps, F.; Clapés, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5351–5356.

106. Si l'alcool **53c** et l'acétate **54c** sont décrits dans la littérature, il existe un certain nombre d'incohérences concernant la valeur absolue des pouvoirs rotatoires des espèces optiquement actives. En effet, dans la publication de Burgess (ref 101), l'$[\alpha]_D$ du (*R*)-1-phényl-3-buyn-2-ol est de signe +, celui que nous avons mesuré est de signe -, tandis que dans la publication de Chen (*J. Mol. Catal. B Enzym.* **2013**, *97*, 184–188), l'$[\alpha]_D$ de l'acétate *S* est de signe -, celui que nous avons mesuré est également de signe -.

107. a) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441–1457. b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17–118.

108. Ziffer, H.; Kawai, K.; Kasai, M.; Imuta, M.; Froussios, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3017–3021.

109. a) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev*. **2011**, *111* , 4599–4657. b) D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455–3460. c) R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292–301.

110. Boralsky, L. A.; Marston, D.; Grigg, R. D.; Hershberger, J. C.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1924–1927.

111. Bekkaye, M.; Su, Y.; Masson, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3978–3982**.**

112. a) Yazici, A.; Pyne, S. *Synthesis* **2009**, 339–368. b) Yazici, A.; Pyne, S. *Synthesis* **2009**, 513–541.

113. Références récentes : a) Nocquet-Thibault, S.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1842–1845. b) Gigant, N.; Dequirez, G.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 90–94. c) Dagousset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546–5549.

114. Robinson, J. E.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2572–2582.

115. Abad, J.-L.; Villorbina, G.; Fabriàs, G.; Camps, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7108–7113.

116. Jiang, X.; Fu, C.; Ma, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9656–9664.

117. Cmrecki, V.; Eichenauer, N. C.; Frey, W.; Pietruszka, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6550–6564.

118. Chen, P.; Zhu, X. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2013**, *97*, 184–188.

119. Zushi, S.; Kodama, Y.; Fukuda, Y.; Nishihata, K.; Nishio, M.; Hirota, M.; Uzawa, *J. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2113–2119.

120. Movassaghi, M.; Hunt, D. K.; Tjandra, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8126–8127.

121. Kawai, N.; Abe, R.; Matsuda, M.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2102–2114.

Résumé

Au cours de ces trente dernières années, les allylboranes, une classe particulière de composés organoborés, ont pris une place particulièrement importante en synthèse organique, principalement dans la synthèse stéréocontrôlée d'alcools homoallyliques par addition sur un aldéhyde. C'est dans ce contexte que s'inscrit mon travail de thèse qui a pour objectif la mise au point de voies d'accès originales à deux familles d'allylboronates α-hétérosubstitués et à l'étude de leur réactivité. Pour cela, nous nous sommes intéressés dans un premier temps au comportement de γ-borylallylsilanes vis à vis de diverses espèces électrophiles, ce qui a permis d'accéder notamment à des α-fluoroallylboronates, précurseurs de (*Z*)-1-fluoro-1-alcènes et à des fluorures allyliques. D'autres électrophiles, hétéroatomiques ou carbonés, peuvent être utilisés pour conduire après refonctionnalisation par addition sur des aldéhydes à des alcools insaturés de structures variées. Dans une seconde partie, nous avons synthétisé des α-isocyanatoallylboronates par réarrangement sigmatropique [3,3] d'allylcyanates borylés. Ces intermédiaires réactionnels, particulièrement intéressants pour accéder en série optiquement active à des ènecarbamates cycliques à sept chaînons, sont également précurseurs de pyrrolidines tétrasubstituées selon un réarrangement jusqu'alors non décrit dans la littérature.

Mots clés
Allylboronates / Allylboration / Allylsilanes / Addition électrophile/ Molécules fluorées / Réarrangement sigmatropique / Isocyanate / Enecarbamates / Pyrrolidines

Abstract

Over the last thirty years, allylboranes, a particular class of organoboron compounds, have found many valuable applications in organic synthesis, mainly in the stereoselective synthesis of homoallylic alcohols via addition to aldehydes. In this context, we have developed two novel families of α-heterosubstituted allylboronates. We first studied the behavior of γ-borylallylsilanes towards various electrophilic species in order to access to α-fluoroallylboronates which are versatile precursors of various fluorinated molecules. Other heteroatom or carbon electrophiles could also be used to afford after refunctionalization with aldehydes structurally diverse unsaturated alcohols. In the second part of this thesis, we studied the reactivity of α-isocyanatoallylboronates prepared by [3,3] sigmatropic rearrangement of borylated allylcyanates. These intermediates have proven to be particularly useful to synthesize optically active cyclic seven membered enecarbamates and tetrasubstituted pyrrolidines.

Keywords
Allylboronates / Allylboration / Allylsilanes / Electrophilic addition / Fluorinated molecules / Sigmatropic rearrangement / Isocyanate / Enecarbamates/ Pyrrolidines