Interactions d'espèces anioniques avec des insaturations C-C : études de réactions de cyclisation et développement de nouvelles réactions de fonctionnalisation de substrats allyliques catalysées au cuivre

Nicolas Fincias Aguilera

▶ **To cite this version:**

Nicolas Fincias Aguilera. Interactions d'espèces anioniques avec des insaturations C-C : études de réactions de cyclisation et développement de nouvelles réactions de fonctionnalisation de substrats allyliques catalysées au cuivre. Chimie organique. Institut Polytechnique de Paris, 2022. Français. NNT : 2022IPPAX010 . tel-03968925

HAL Id: tel-03968925
https://theses.hal.science/tel-03968925

Submitted on 2 Feb 2023

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.

INSTITUT POLYTECHNIQUE DE PARIS

NNT : 2022IPPAX010

Thèse de doctorat

Interactions d'espèces anioniques avec des insaturations C-C : études de réactions de cyclisation et développement de nouvelles réactions de fonctionnalisation catalysées au cuivre

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

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

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 16/02/2022, par

Nicolas Fincias Aguilera

Composition du Jury :

Christophe Meyer Directeur de Recherche, ESPCI Paris	Rapporteur
Jérôme Hannedouche Directeur de recherche, Université Paris Saclay (ICMMO)	Rapporteur
Laurence Grimaud Directeur de Recherche, ENS Paris (département chimie)	Président du jury
Gilles Frison Chargé de Recherche, Sorbonne Université (LCT)	Examinateur
Laurent El Kaïm Directeur de Recherche, Ecole Polytechnique (LSO)	Directeur de thèse
Julian Garrec Maître de conférences, ENSTA Paris (UCP)	Co-Directeur de thèse
Stellios Arseniyadis Directeur de Recherche, Queen Mary University of London	Invité

Remerciements

Je souhaiterais en premier lieu remercier le Professeur Christophe Meyer, le Professeur Jérôme Hannedouche, le Professeur Laurence Grimaud, le Professeur Stellios Arseniyadis ainsi que le Docteur Gilles Frison d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je voudrais par la suite remercier mes deux directeurs de thèses :
Le docteur Julian Garrec que j'ai connu dès ma deuxième année à l'ENSTA Paris et qui a su, dès les premières minutes de son cours, éveiller ma curiosité concernant le domaine de la modélisation. Je le remercie d'avoir accepté de co-encadrer ma thèse, de m'avoir formé tout au long de ces années et de m'avoir accordé sa confiance. Je le remercie pour sa grande disponibilité et pour avoir su trouver les mots qui m'ont motivé à poursuivre mes efforts, et ce même dans les moments les plus difficiles de cette grande aventure qu'est la thèse.
Le professeur Laurent El Kaïm, que j'ai rencontré il y a maintenant 8 ans alors que je n'étais qu'un petit étudiant en première année à l'ENSTA qui souhaitait faire de la chimie qui m'a permis de continuer dans le monde de la chimie. Je te suis reconnaissant de m'avoir accueilli dans ton laboratoire et d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Merci de m'avoir soutenu toutes ces années, merci pour ta confiance, ton humanité et ta gentillesse !

Je veux remercier le Docteur Sébastien Prévost pour sa gentillesse et son accessibilité, qui a toujours été disponible pour répondre à mes interrogations, que ce soit à la paillasse ou lorsque je m'interrogeais sur l'avenir.

Je souhaiterai dire un grand merci à toutes ces personnes que j'ai rencontré durant ces 3 années de thèse.
Merci au Docteur Mansour Dolé Kérim, tu as toujours su mettre l'ambiance dans le laboratoire, et même si les réactions ne marchaient pas toujours, je ne t'ai jamais vu perdre ton sourire et ta bonne humeur. Tu as toujours propagé cette positivité aux autres membres du labo, merci encore pour tout, et j'espère qu'on se reverra prochainement 😊.
Merci à Mlle Cristina Cheibas, qui est l'étudiante la plus gentille du labo. Je dois reconnaitre que j'ai pu être un peu lourd avec ma musique Métal (en plus en allemand !), néanmoins je ne garde que de bons souvenirs de ces trois années. Je dois encore te remercier pour les

dégustations de gâteaux que tu as pu faire, ces bonnes doses de fou rire lors des parties de Tarot ainsi que pour tes graines de Piment Habanero (promis je prendrai soin de mes plants !) Louis, j'ai adoré cette année passée au laboratoire à tes côtés : nos discussions sur la science, la politique, notre passion du *meme* et ta bonne humeur constante me manqueront sûrement. *Quencher* une distillation de THF ne sera pas aussi amusant sans toi !

Je souhaiterai remercier tous les autres membres des laboratoires de L'UCP et du LSO en particulier Ghizlene Zenasni, Jean Michalland, Quentin Ronzon, Antoine Escola, Anaïs Scuiller, Antoine Roblin, Valentin Dorokhov, Benjamin Joyeux, Dr Alexandra Bosnidou, Dr Bruce Walters, Xianzhu Zeng, Dr Bartosz Bieszczad, Simon Thuillier, Clément Rein, Guanghui Han et Hui Qiao pour leur sympathie.

Enfin, je souhaiterai remercier ma famille pour leur soutien indéfectible tout au long de cette thèse, notamment mes parents qui m'ont accompagné et soutenu lors des périodes stressantes et ma petite sœur Raquel qui m'a encouragé tout au long de cette aventure.
Je souhaiterai remercier Paula, qui a toujours été là pour moi, dans les moments joyeux comme dans les moments difficiles et qui a toujours cru en moi. Merci pour tout.

A Paula,

A ma famille,

A mes grands-parents,

A mon grand-père Narciso

Résumé

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la réactivité de différents systèmes présentant une fonction alcyne ou alcène. Ce travail est constitué de trois études.

La première étude est consacrée aux α-O-propargyloxy-acétamides substitués. Ces produits, synthétisés à partir d'une réaction de Passerini, présentent diverses positions acides, qui une fois déprotonés, peuvent interagir avec l'alcyne, générant différentes structures cycliques. Lors de cette étude, une majorité des produits synthétisés ont conduit à la formation quasi exclusive de 2,5 dihydrofuranes. Toutefois, un autre mode de cyclisation a été observé pour quelques substrats, se traduisant par la formation d'une oxazolidinone. Des essais expérimentaux et computationnels ont été réalisés afin de rationaliser cette différence de réactivité. Ces essais ont permis de mettre en évidence un équilibre entre les deux anions présents dans le milieu : l'énolate d'amide et l'anion amidure. Afin de compléter le modèle, les profils énergétiques de cyclisation directe de ces deux anions sur l'alcyne ont été modélisés et nous avons pu conclure que l'addition 5-endo dig de l'énolate d'amide était cinétiquement et thermodynamiquement plus favorable que l'addition par voie 6-exo dig de l'amidure sur l'alcyne.

La deuxième étude est consacrée à la modélisation de deux séquences réactionnelles à partir d'adduits de Passerini-Smiles issus d' α-céto-phosphonates.
Une première modélisation a été effectuée sur les produits de Passerini-Smiles issu du 4-nitrophénol. Lors de l'évaluation du scope, nous avons pu remarquer de fortes chutes de rendements qui ne semblaient a priori pas corrélée à des effets stéréo-électroniques des substituants présents sur les réactifs. Un mécanisme a été proposé permettant d'expliquer la formation du produit final. Une étude plus approfondie des deux dernières étapes de la séquence réactionnelle a permis de mettre en évidence le lien entre la structure des produits de départ et l'efficacité de la transformation et ainsi d'étendre le scope de la réaction.
La deuxième partie de cette étude s'est concentrée sur la réactivité des adduits de Passerini-Smiles synthétisés à partir du 2-nitrophénol. En effet, lorsque ces derniers ont été engagés dans les conditions de la réaction précédente, une tout autre structure a pu être isolée, correspondant à une N-benzoyloxy-benzimidazolone. Ce type de transformation n'ayant jamais été décrite auparavant, des essais expérimentaux ont été effectué afin d'observer des intermédiaires réactionnels. Malheureusement, ces suivis n'ont pas pu apporter

d'informations concluantes. Une modélisation de cette séquence a été réalisé afin de proposer un mécanisme plausible pour la formation de ces benzimidazolones.

La dernière étude s'est axée sur la réactivité des nitroalcanes allyliques : leur réactivité en présence de sels de cuivre et de différents nucléophiles a été étudiée. Après avoir démontré qu'il était possible d'additionner sélectivement des organomagnésiens sur des nitro allyliques via un mécanisme de type SN2', une nouvelle synthèse d'allylboranes catalysée au cuivre a été développée. Une libraire d'allylboranes hautement fonctionnalisés a été générée, avec notamment la synthèse d'allylboranes mono-fluorés. Cette étude expérimentale a été complétée par une modélisation du mécanisme réactionnel et, dans le cas des 3-nitro, 3-fluoroprop-1-ènes, la chimio-sélectivité de la réaction de borylation a été discuté en étudiant les profils énergétiques liés au départ du nitrite et de l'anion fluorure par DFT.

Abstract

In the context of this PhD, the reactivity of different systems bearing an alkene, or an alkyne moiety was investigated: this work is divided into three different projects.

In a first part, reactivity of O-propargylated mandelamide derivatives synthesized by a Passerini reaction was studied.
Preliminary results showed that, despite having several acidic positions, most of these compounds afforded 2,5- dihydrofurans through an anionic 5-endo dig cyclization. It was also observed that few compounds had a completely different reactivity leading to the formation of oxazolidinones. Intrigued by this result, we aimed to rationalize this difference. To do so, deuteration experiments and DFT calculations were performed to determine the most acidic positions in the molecule. These calculations highlighted the substitution's influence of the enolic position on the relative stability of different anions present in the reaction medium. Additionally, the energy profiles for two different anionic cyclizations were computed, which allowed a better understanding of the regioselectivity of this cyclization reaction.

In a second part, a complete DFT study on two different sequences was performed.
The first family studied was the Passerini-Smiles adducts arising from 4-nitrophenol and α-keto-phosphonate derivatives: under basic conditions, theses substrates underwent a cascade of 3 rearrangements: a Smiles and a Phospha-Brook rearrangement, followed by a final anionic 1,3 Truce-Smiles rearrangement. During the reaction scope, yield discrepancies were noticed with subtle changes in the substituents, which incited to investigate more deeply the sequence. The unusual 1,3 anionic Truce-Smiles rearrangement was determined to be the key step of this cascade. Different energy profiles for diversly substituted Passerini-Smiles were computed, which highlighted one major conformational parameter directly linked to the efficiency of the cascade. As a result, the scope of the transformation could be extended by a careful tuning of the starting material geometry.
The second family studied was the Passerini-Smiles adducts arising from 2-nitrophenol and α-keto-phosphonates. Contrary to the first family, a completely different rearrangement was observed, generating N-benzoyloxy-benzimidazolones. As no precedents of such transformation were ever reported, and no facile experiment could confirm the mechanism of this sequence, part of the cascade was modelled in order to suggest a plausible reaction mechanism for the transformation.

In the last part, we focused on the reactivity of allylic nitroalkanes: apart from palladium-catalyzed transformations, little is known on the reactivity of these compounds with other metals. Hence, the development of novel Cu-catalyzed allylic functionalization of allylic nitro compounds with diverse nucleophiles was attempted. Promising results with Grignard reagents incited us to study more challenging nucleophiles such as diboranes. After reaction optimization, a library of highly functionalized allylboranes was synthesized with excellent yields and good diastereoselectivity, particularly with the syntheses of monofluorinated allylboranes. An extension of the reaction to prochiral allylic nitro compounds was explored. Unfortunately, strong variations in terms of conversion were noticed. This project was concluded with an additional DFT study for this novel Cu-catalyzed borylation of allylic nitroalkanes: in the case 3-nitro, 3-fluoroprop-1-enes, the chemo-selectivity of the transformation was evaluated by comparing the energy profiles for the nitrite anion and the fluoride anion departures.

Table des matières

Chapitre I. Utilisation de la DFT comme outil pour l'étude de réactions _____ 13

I. Généralités sur la théorie de la fonctionnelle densité _____ 14

I.1 Densité électronique – théorèmes de Hohenberg-Kohn[1–3] _____ 14

I.2 Ansatz de Kohn et Sham[4] _____ 15

I.3 Implémentation computationnelle : les équations de Kohn-Sham _____ 15

II. Le choix de la méthode _____ 18

II.1 Choix de la base _____ 18

II.2 Choix de la fonctionnelle _____ 19

II.2.a. La fonctionnelle M06-2X _____ 20

II.2.b. La fonctionnelle ωB97X-D _____ 21

III. Références Bibliographiques _____ 22

Chapitre II. Synthèse d'hydrofuranes par réaction de cyclisation 5-endo dig___ 23

I. Généralités sur les règles de cyclisation anionique sur des alcynes _____ 26

I.1 De l'observation expérimentale aux règles de Baldwin _____ 26

I.1.a. Première version des règles de Baldwin _____ 26

I.1.b. Révision des règles de Baldwin pour les alcynes _____ 29

I.2 Un premier exemple de cyclisation : la réaction de Conia-ene _____ 31

I.3 Réaction de type Conia-ene catalysée par des métaux de transitions : développement de procédures plus douces _____ 34

I.3.a. Un Métal de prédilection pour l'activation des alcynes : l'Or _____ 34

I.3.b. Développement de nouvelles réactions de type Conia-ene par d'autres métaux de transition 36

I.4 Généralités sur la synthèse des 2,5-dihydrofuranes _____ 40

I.4.a. Synthèse d'hydrofuranes par métathèse cyclisante _____ 41

I.4.b. Cyclisation d'allenyl-alcools catalysées par des métaux de transition _____ 42

I.4.c. Synthèse d'hydrofuranes par réaction [4+1] catalysée par des métaux de transition 43

II. Résultats et discussion _____ 45

II.1 Résultat préliminaire _____ 45

II.2 Optimisation de la réaction _____ 46

II.3 Portée synthétique de la réaction _____ 48

II.3.a. Préparation des produits de départ _____ 48

II.3.b. Synthèse de 2,5-dihydrofuranes par une séquence monotope _____ 49

III. Etude du mécanisme de la réaction de cyclisation _____ 51

III.1 Position du problème _____ 51

III.2 Etude de la stabilité de l'espèce anionique _____ 53

III.2.a. Expérience de deutération _____ 53

III.2.b. Influence de la substitution de l'amide sur la stabilité des anions _____ 54

III.3 Brève étude du phénomène d'isomérisation alcyne/allène _____ 56

III.4 Modélisation de la réaction : accès à l'énergie d'activation de la réaction _____ 58

IV. Extension de la méthodologie : vers la synthèse de diènes par cyclisation anionique 61

IV.1 Résultats préliminaires 61
IV.2 Optimisation de la réaction 64
IV.3 Scope de la réaction – Conclusion 67

V. Références bibliographiques 69

Chapitre III. Etudes de réarrangements en cascade par des méthodes de DFT 71

I. Etude d'un rare réarrangement anionique de 1,3 Truce-Smiles 74

I.1 Introductions aux réarrangements de Smiles et Truce-Smiles 74
I.1.a. Observations expérimentales – proposition d'un mécanisme réactionnel 74
I.1.b. Rappels sur les réarrangements de Smiles et de Truce-Smiles 75
I.2 Modélisation de la séquence réactionnelle 81
I.2.a. Choix du substrat modèle et modélisation de la séquence 81
I.2.b. Comparaison aux réarrangements de 1,3 Truce-Smiles existants 84
I.3 Influence de la structure des substrats sur leur réactivité 89
I.3.a. Mise en contexte : analyse des observations expérimentales 89
I.3.b. Etude computationnelle du système : relation entre structure et réactivité des adduits 90

II. Proposition d'un mécanisme réactionnel supporté par étude DFT 94

II.1 Un résultat inattendu : le cas des *o*-nitroaryle-amides 94
II.2 Analyse des précédents bibliographiques et proposition d'un premier mécanisme 96
II.2.a. Observation d'un intermédiaire réactionnel : première hypothèse 96
II.2.b. Interactions du groupement nitro avec des anions 96
II.3 Confrontation du modèle proposé au modèle obtenu par DFT 101
II.3.a. Proposition de plusieurs mécanismes 101
II.3.b. Séquence réactionnelle obtenue 103

III. Références Bibliographiques 106

Chapitre IV. Nouvelle réactivité des composés nitroallyliques : développement d'une méthodologie de fonctionnalisation catalysée au cuivre 108

I. Les nitroalcanes allyliques : des substrats hautement fonctionnalisables 111

I.1 Méthodes de synthèse des nitroallyliques 111
I.1.a. Synthèses de nitro allyliques à partir de dérivés carbonylés 111
I.1.b. Synthèses de nitro allyliques à partir d'alcènes 113
I.2 Réactivité en présence de métaux de transition 116
I.2.a. Les travaux pionniers de Tamura – mécanisme de la réaction 116
I.2.b. Extension du scope de la réaction : synthèses de diènes et de lactames 118
I.2.c. Réactivité des nitroalcanes allyliques en présence d'autres métaux de transition 120

II. Développement de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation catalysées au cuivre 121

II.1 Premiers essais : utilisation d'organomagnésiens comme nucléophiles 121
II.1.a. Résultat préliminaire 121
II.1.b. Synthèse du substrat modèle et recherche des conditions optimales 121
II.1.c. Le cas des alcènes 1,2 disubstitués 124
II.2 Rappels sur la synthèse des allylboranes 127
II.2.a. Réaction de borylation catalysée au palladium : les travaux pionniers de Miyaura 128

II.2.b. Renaissance de la réaction de borylation : développement d'une méthodologie catalysée au cuivre par Ito 131
II.3 Vers une nouvelle synthèse d'allylboranes hautement fonctionnalisés 136
II.3.a. Optimisation de la réaction 136
II.3.b. Cas des nitroalcènes 1,2 disubstitués 139

III. Etude du mécanisme de borylation des nitroallyliques 144
III.1 Un résultat inattendu : le cas des 3-nitro, 3-fluoropro-1-ènes 144
III.1.a. Synthèse du produit de départ et scope de la réaction 144
III.1.b. Vers la synthèse d'α-halogéno- et α-selényle nitroalcanes allyliques 146
III.2 Etude DFT de la transformation et de sa chimio-sélectivité 149
III.2.a. Vérification du mécanisme de borylation des nitroalcanes allyliques 149
III.2.b. Cas des fluoro-nitroalcanes : étude de la chimio-sélectivité de la réaction 152

IV. Références Bibliographiques 156

Chapitre V. Conclusion générale et perspectives 158

I. Synthèse d'hydrofuranes par cyclisation 5-*endo dig* 159

II. Etudes de réarrangements en cascade par des méthodes de DFT 160

III. Nouvelle réactivité des composés nitroallyliques : développement d'une méthodologie de fonctionnalisation catalysée au cuivre 161

Chapitre VI. Partie Expérimentale 162

I. Partie expérimentale du chapitre I 162
I.1 Computational methods: 162
I.2 General Considerations: 162
I.3 General procedure for the synthesis of α-hydroxyamides: 164
I.4 General procedure for the synthesis of O-propargyloxy-acetamides: 164
I.5 General procedure for the one-pot synthesis of 2,5 dihydrofurans and isoxazoles: 164
I.6 General procedure for the allylation of O-propargyloxy-acetamides: 165

II. Partie expérimentale du chapitre IV 184
II.1 General sequence 1 (GS1) 184
II.2 General sequence 2 (GS2) 186
II.3 General sequence 3 (GS3) 187
II.4 General sequence 4 (GS4) 189
II.5 General procedure for the synthesis of Allylboranes 191
II.6 List of allylic nitro-compounds and sequence employed for their synthesis 192

Liste des abréviations

Ac :	Acétyle
Ar :	aryle
BARF :	Tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
Bn :	benzyle
Cy :	cyclohexyle
dba :	Dibenzylidene acetone
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undèc-1,4-ène
DCM :	dichlorométhane
DFT :	Density Functional Theory
DME :	diméthoxyéthane
DMF :	Diméthyle formamide
DMSO :	diméthylesulfoxide
dppe :	Diphosphinophenyle éthane
dppf :	Diphosphinophényle ferrocène
Et :	éthyle
EWG :	Electron withdrawing group
Hal :	halogénure
*i*Pr :	isopropyle
LDA :	Lithium diisopropylamide
Me :	méthyle
MeCN :	acetonitrile
Ms :	Méthane sulfonyle
NBS :	*N* bromo-succinimide
n-Bu :	*n* butyle
NCS :	*N* chloro-succinimide
NIS :	*N* iodo-succinimide
Nu :	nucléophile
Ph :	phényle
Pin :	pinacol
RMN :	Résonancemagnétique nucléaire
TBDMS :	*Tert*-butyl-diméthylsilyle
TBDPS :	*Tert*-butyl-diphénhylsilyle

t-Bu :	*tert*-butyle
TEMPO :	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
Tf :	trifluorométhanesulfonyle
TFE :	trifluoroéthanol
THF :	tétrahyrofurane
TMG :	Tétraméthyle guanidine
tpy :	*Tert* pyridine
Xantphos :	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene

Chapitre I. Utilisation de la DFT comme outil pour l'étude de réactions

I. Généralités sur la théorie de la fonctionnelle densité

I.1 Densité électronique – théorèmes de Hohenberg-Kohn[1-3]

Au cours de cette thèse nous avons voulu étudier et développer de nouvelles réactions qui mettaient en jeu des systèmes insaturés, des espèces anioniques et des métaux. Tout au long de ces études nous nous sommes non seulement intéressés au *scope* des réactions mais aussi à leurs mécanismes. Pour ce faire, nous avons choisi d'utiliser une méthode de chimique quantique pour étudier les propriétés des différents systèmes chimique, la théorie de la fonctionnelle densité (DFT). Contrairement aux méthodes Hartree-Fock ou post Hartree-Fock, qui emploient uniquement des orbitales moléculaires afin de déterminer la fonction d'onde d'un système et ainsi en déduire ses propriétés, la DFT est construite à partir d'une grandeur plus « physique » qui est la densité électronique du système, $\rho(\vec{r})$. Pour un système à N électrons, cette grandeur peut se définir comme la probabilité de rencontrer un électron quelconque dans une région $d\vec{r}$ de l'espace :

$$\rho(\vec{r}) = N \int |\Psi(\overrightarrow{x_1}, \overrightarrow{x_2}, \dots, \overrightarrow{x_3})|^2 ds_1 d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N \qquad (1)$$

Avec $\Psi(\overrightarrow{x_1}, \overrightarrow{x_2}, \dots, \overrightarrow{x_N})$ la fonction d'onde associée au système de N électrons et $\vec{x}_i = \vec{r}_i, s_i$ sont les variables d'espaces et de spin.

L'emploi de la densité électronique comme variable pour la construction de la fonction d'onde du système est assuré par les deux théorèmes de Hohenberg-Kohn qui assurent que :

- à l'état fondamental, la fonction d'onde d'un système est déterminée (à une constante près) par la densité électronique du système (1er théorème de Hohenberg-Kohn),
- quel que soit le système à N électrons plongés dans un potentiel externe, il existe une fonctionnelle de la densité électronique $E_{HK}[\rho(\vec{r})]$ et que cette fonctionnelle est minimale et égale à l'énergie à l'état fondamental du système lorsque la densité $\rho(\vec{r})$ est égale à la densité électronique à l'état fondamental $\rho_0(\vec{r})$ (2ème théorème de Hohenberg-Kohn) :

$$E_0 = E[\rho_0(\vec{r})] \leq E_{HK}[\rho(\vec{r})] \qquad (2)$$

I.2 Ansatz de Kohn et Sham[4]

Grâce au 1er théorème de Hohenberg Kohn, il est ainsi possible de décrire l'énergie d'un système à N électrons plongés dans un potentiel externe comme une fonctionnelle de la densité électronique. Cette énergie du système électronique peut être décomposée en différentes contributions :

$$E_{HK}[\rho(\vec{r})] = T_e[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})] \; + \; V_{Ne}[\rho(\vec{r})] \qquad (3)$$

Avec $T_e[\rho]$ l'énergie cinétique des électrons, $\mathrm{V}_{ee}[\rho]$ le potentiel d'intéraction interélectronique et $\mathrm{V}_{\mathrm{N}e}[\rho]$ le potentiel externe créé par les noyaux.

Si l'expression exacte de ces trois termes était connue, trouver l'énergie E_0 de l'état fondamental du système reviendrait à construire une densité électronique $\rho(\vec{r})$ qui minimiserait $\mathrm{E}_{HK}[\rho(\vec{r})]$. La densité ainsi obtenue serait alors la densité électronique de l'état fondamental.
Malheureusement, en raison des termes de couplages interélectroniques, les expressions de T_e et V_{ee} ne sont pas connues analytiquement.
A partir de ce constat, Kohn et Sham proposèrent de décomposer chacun de ces termes en deux contributions, une contribution associée à un système d'électrons non-interagissant (noté J_S pour le potentiel de répulsion électrostatique classique des électrons, et T_S pour l'énergie cinétique des électrons) et un terme correctif permettant de tenir compte de l'interaction entre les électrons, conduisant à une nouvelle équation :

$$\begin{aligned} E_S[\rho(\vec{r})] &= T_S[\rho(\vec{r})] + J_S[\rho(\vec{r})] + V_{Ne}[\rho(\vec{r})] + (T_e - T_S)[\rho(\vec{r})] + (V_{ee} - J_S)[\rho(\vec{r})] \\ &= T_S[\rho(\vec{r})] + J_S[\rho(\vec{r})] + V_{Ne}[\rho(\vec{r})] + V_{XC}[\rho(\vec{r})] \end{aligned} \qquad (4)$$

Où V_{XC} est le potentiel d'échange-corrélation qui regroupe l'ensemble des termes d'interactions interélectroniques et qui est inconnu.

Ainsi l'objectif des différentes fonctionnelles développées en DFT consiste à proposer différentes formes approchées V_{XC} permettant de décrire au mieux le système étudié.

I.3 Implémentation computationnelle : les équations de Kohn-Sham

L'interêt de cette décomposition effectuée par Kohn et Sham est qu'elle permet le passage d'une équation liée à un système à N électrons corrélés qui est insoluble à une équation liée à un système de N électrons non-interagissant que l'on sait résoudre. En effet, depuis les

modèles proposés par Hartree et Fock,[5] nous savons que pour un système à N électrons non-interagissant, la fonction d'onde Ψ solution de l'équation de Schrödinger indépendante du temps peut s'écrire comme une combinaison linéaire de produits de Hartree (plus précisément un déterminant de Slater) de N fonctions d'onde monoélectroniques χ.
Puisqu'il existe un lien entre la fonction d'onde et la densité électronique du système (voir équation 1), il est possible d'exploiter les résultats obtenus dans la théorie de Hartree-Fock et de rechercher une solution sous la forme d'un déterminant de Slater (noté Θ_S) de N fonctions d'onde monoélectroniques χ_i :

$$\Theta_S = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(\overrightarrow{x_1}) & \chi_2(\overrightarrow{x_1}) & \cdots & \chi_N(\overrightarrow{x_1}) \\ \chi_1(\overrightarrow{x_2}) & \chi_2(\overrightarrow{x_2}) & \cdots & \chi_N(\overrightarrow{x_2}) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(\overrightarrow{x_N}) & \chi_2(\overrightarrow{x_N}) & \cdots & \chi_N(\overrightarrow{x_N}) \end{vmatrix} \tag{4}$$

Où les $\chi_\mathrm{i}(\overrightarrow{x_\mathrm{i}})$ correspondent aux spins-orbitales du système, définie par :

$$\chi_\mathrm{i}(\overrightarrow{x_\mathrm{i}}) = \begin{cases} \phi_\mathrm{i}(\overrightarrow{\mathrm{r_i}})\alpha(\mathrm{s_1}) \\ \phi_\mathrm{i}(\overrightarrow{\mathrm{r_i}})\beta(\mathrm{s_1}) \end{cases} \tag{5}$$

Avec ϕ_i la fonction d'espace et α et β les fonctions de spin.

Ces fonctions d'onde monoélectroniques doivent alors vérifier les équations dites de Kohn-Sham :

$$\widehat{f}_i^{KS}\phi_i = \left(-\frac{1}{2}\nabla_i^2 + V_s\right)\phi_i = \varepsilon_i\phi_i \;\; i = 1 \ldots N \tag{6}$$

Où $\widehat{f}_i^{KS}$ est l'opérateur de Kohn-Sham constitué de deux composantes, la composante d'énergie cinétique des électrons et de V_s qui est le potentiel effectif ressenti par les électrons, directement relié au potentiel externe $V_{Ne}[\rho(\vec{\mathrm{r}})]$, au potentiel de répulsion des électrons $J_S[\rho(\vec{\mathrm{r}})]$ et au potentiel d'échange-corrélation $V_{XC}[\rho(\vec{\mathrm{r}})]$.

L'obtention d'une solution aux équations de Kohn-Sham s'obtient alors de façon itérative :

- Une densité électronique de départ $\rho^{SCF=0}(\vec{r})$ est choisie et le potentiel effectif V_s est calculé à partir de cette densité,
- Une fois les $\widehat{f}_i^{KS}$ construits, on résout les N équations de Kohn-Sham ce qui nous donne un jeu de N fonctions d'onde monoélectroniques $\phi_\mathrm{i}^{\mathrm{SCF=1}}$,
- Une fois les orbitale obtenues, on calcule la nouvelle densité électronique *via* :

$$\rho^{\mathrm{SCF=1}}(\vec{r}) = \sum_i \left|\phi_\mathrm{i}^{\mathrm{SCF=1}}(\vec{r})\right|^2 \tag{7}$$

- Si cette nouvelle densité électronique diffère trop de la précédente, le potentiel effectif est de nouveau calculé à partir de $\rho^{\mathrm{SCF=1}}$,
- Les équations de Kohn-Sham sont à nouveau résolues, donnant un nouveau jeu de fonction d'ondes monoélectronique $\phi_i^{SCF=2}$,
- La nouvelle densité électronique $\rho^{SCF=2}(\vec{r})$ est calculée à partir des $\phi_i^{SCF=2}$ et est comparé à la précédente etc…

Le processus est ainsi répété jusqu'à ce qu'un critère de convergence prédéfini soit satisfait.

Maintenant que nous avons expliqué les bases de la DFT est expliqué comment celle-ci est calculée au travers des équations de Kohn-Sham, nous allons aborder le choix de la fonctionnelle et de la base à partir desquelles cette densité est calculée.

II. Le choix de la méthode

II.1 Choix de la base

Maintenant que nous avons décrit comment il est possible d'accéder à la densité électronique d'un système à partir des équations de Kohn-Sham, il est nécessaire de comprendre comment sont construites les fonctions d'ondes monoélectroniques, aussi appelées orbitales moléculaires. Parmi les différentes méthodes permettant de décrire ces objets, l'une d'entre elle est la décomposition de ces orbitales moléculaires en une combinaison linéaire d'orbitales atomiques : c'est la théorie CLOA (équation 8).

$$\phi = \sum_{i}^{N} c_i \varphi_i \tag{8}$$

Où les coefficients c_i sont des inconnues qu'il faudra déterminer lors de la résolution itérative des équations de Kohn-Sham et où les φ_i sont les orbitales atomiques de chaque atome du système et sont des paramètres choisis par l'utilisateur.

Ainsi, en fonction de la représentation plus ou moins fine de ces orbitales atomiques il est possible d'obtenir une meilleure description des orbitales moléculaires et de la densité électronique du système. Au sein des différentes méthodes de construction de ces orbitales atomiques, nous avons choisi les bases de Pople pour nos différentes études.[6,7] Bien que cette méthode de construction soit la plus ancienne à avoir été développée, elle présente l'avantage de fournir des résultats robustes sur des systèmes organiques simples en un temps de calcul modéré. Tout d'abord, afin de faciliter l'implémentation numérique, les orbitales atomiques sont approchées par une combinaison linéaire de fonctions gaussiennes. Puis, dans le cas des bases de Pople, qui appartiennent à la famille des bases à valence séparée, une distinction est faite entre les électrons de cœur et ceux de valence qui sont à l'origine de la réactivité et des propriétés du système.

La notation générale de ces bases est X-YZG où X correspond au nombre de gaussiennes utilisées pour modéliser chaque orbitale atomique de cœur et Y et Z correspondent aux deux jeux de gaussiennes utilisées pour décrire chaque orbitale atomique de valence. Deux types de fonctions additionnelles peuvent être ajoutées sur ce jeu de gaussiennes afin de mieux décrire le système :

- Des fonctions de polarisation (représentées par le symbole *) : ce sont des orbitales de moment angulaire supérieur qui sont rajoutées dans la combinaison linéaire de gaussienne. L'incorporation de ces fonctions aux orbitales rend possible leur déformation, ce qui permet de mieux caractériser les interactions entre les orbitales de deux atomes différents, permettant ainsi de mieux décrire la réorganisation des liaisons lors d'une transformation chimique.
- Des fonctions diffuses (représentées par le symbole +) : ce sont des gaussiennes supplémentaires permettant une meilleure description des orbitales dans lesquelles les électrons se situent loin des noyaux ; ces fonctions diffuses sont notamment utilisées dans des systèmes avec des anions ou des charges très délocalisées.

Dans nos études nous avons choisi la base 6-31G* comme référence.[8] Ce choix se justifie par le fait que nos études se concentre sur l'évaluation de barrières d'activations d'étapes élémentaires. Nos études se focalisant sur la détermination de barrières d'activation et l'étude des géométries des composés, nous avons choisi de rajouter par défaut des fonctions de polarisation sur tous les atomes exceptés l'hydrogène. afin de mieux décrire les interactions orbitalaires lors des réactions d'additions des espèces nucléophiles sur les insaturations.
Dans les deux premiers projets, des fonctions de polarisation supplémentaires ont été rajoutées sur les atomes d'hydrogène (6-31G**) afin de mieux décrire les liaisons hydrogène intramoléculaires.

II.2 Choix de la fonctionnelle

Un autre choix important lors de la modélisation d'un système moléculaire est celui du choix de la fonctionnelle, car celle-ci peut exercer une forte influence sur les résultats obtenus lors de la modélisation.
Tout d'abord il est important de remarquer qu'il est difficile d'évaluer l'efficacité globale d'une fonctionnelle pour la modélisation d'un système chimiques car toute ces fonctionnelles présentent une composante de l'énergie (la composante d'échange corrélation) qui est approximée numériquement. Ainsi, il est possible qu'une fonctionnelle dont l'énergie d'échange-corrélation soit mieux modélisée décrive moins bien certains aspects thermodynamiques d'une transformation qu'une fonctionnelle proposant un modèle plus « simpliste ».

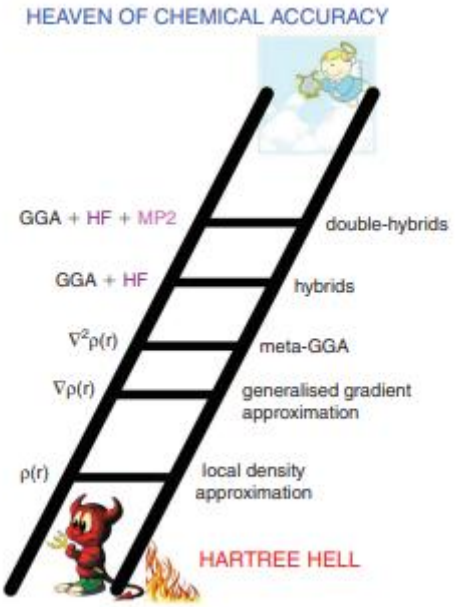


Figure I-1. Echelle de Jacob classant les différentes méthodes de DFT en fonction de leur précision[9]

Néanmoins, il existe une tendance générale, représentée par l'échelle de Jacob, qui permet de classer les différentes fonctionnelles DFT en fonction de la construction du terme d'échange-corrélation (Figure 0-1).
Il est ainsi admis que les fonctionnelles dont le terme d'échange-corrélation est uniquement construit à partir de la densité électronique sont moins performantes que celles exploitant la densité électronique et ses dérivées successives.

Nous allons présenter succinctement les deux fonctionnelles utilisées dans ces travaux et justifier brièvement ce choix ; nous n'étudierons toutefois pas dans le détail le mode de construction de la composante d'échange-corrélation de ces deux fonctionnelles.

II.2.a. La fonctionnelle M06-2X

Les deux premières études étant liées à l'interaction intramoléculaire d'anions sur des insaturations, la fonctionnelle M06-2X a été choisie.

La fonctionnelle M06-2X fait partie de la famille des fonctionnelles M06 (pour Minnesota 2006) développée par le groupe de Truhlar.[10] Celle-ci est classée comme une fonctionnelle *meta* hybride à gradient généralisé (*meta* hybrid GGA) ce qui signifie que le terme d'échange

corrélation $V_{XC}[\rho(\vec{r})]$ est construit numériquement à partir de la densité électronique, de son gradient et de son laplacien (ce qui correspond aux termes *meta* GGA). De plus, une partie de ce potentiel d'échange corrélation est décrit en utilisant la théorie de Hartree-Fock, d'où le terme de fonctionnelle hybride.
La fiabilité de cette fonctionnelle a été testée sur différentes bases de données afin d'évaluer la performance de celle-ci sur plusieurs aspects.[11] Cette évaluation a notamment montré que cette fonctionnelle peut être utilisée pour modéliser des systèmes constitués d'éléments du groupe principal du tableau périodique et obtenir des barrières d'activations, des données thermodynamiques et cinétiques associées à des transformations du système.

II.2.b. La fonctionnelle ωB97X-D

La fonctionnelle ωB97X-D a été développée par le groupe de Head-Gordon en 2008.[12]
Celle-ci fait partie de la famille des fonctionnelles hybrides à gradient généralisé, c'est-à-dire que l'expression numérique du potentiel d'échange-corrélation est définie à partir de la densité électronique, de son gradient et qu'elle inclut une part de l'énergie d'échange de Hartree-Fock. L'une des forces de cette fonctionnelle est lié à sa construction. En effet, celle-ci a été construite de sorte que le poids des différents termes constituant le potentiel $V_{XC}[\rho(\vec{r})]$ varient selon la distance interélectronique. De plus, elle présente une composante supplémentaire permettant de mieux modéliser les forces de dispersion au sein du système (liaison H, π-stacking, …)
Cette fonctionnelle a elle aussi été évaluée sur plusieurs bases de données afin de mesurer la précision de celle-ci lors du calcul de différentes grandeurs,[11] montrant que celle-ci peut être utilisée lors de l'étude de systèmes chimiques constitués d'éléments du groupe principal du tableau périodique mais aussi pour l'étude de certaines réactions catalysées par des métaux de transitions, notamment pour l'obtention de données thermodynamiques et l'estimation des barrières d'activation des réactions.[13]

III. Références Bibliographiques

[1] In *Chem. Guide Density Funct. Theory*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**, pp. 19–28.

[2] In *Chem. Guide Density Funct. Theory*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**, pp. 29–32.

[3] In *Chem. Guide Density Funct. Theory*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**, pp. 33–40.

[4] In *Chem. Guide Density Funct. Theory*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**, pp. 41–64.

[5] A. Szabo, N. S. Ostlund, Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory, Courier Corporation, **1996**.

[6] R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724–728.

[7] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261.

[8] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222.

[9] L. Goerigk, N. Mehta, L. Goerigk, N. Mehta, *Aust. J. Chem.* **2019**, *72*, 563–573.

[10] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.

[11] N. Mardirossian, M. Head-Gordon, *Mol. Phys.* **2017**, *115*, 2315–2372.

[12] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615–6620.

[13] H. Iwamoto, Y. Ozawa, Y. Takenouchi, T. Imamoto, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6413–6422.

Chapitre II. Synthèse d'hydrofuranes par réaction de cyclisation 5-endo *dig*

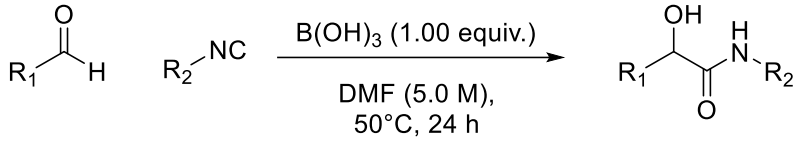
Cette étude a conduit à la publication d'un article :

L. B. Gaied, N. Fincias, J. Garrec, L. E. Kaïm, *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, *2019*, 7656–7665.

Objectifs du projet

L'intérêt porté par notre groupe sur la réactivité des produits obtenus par réaction multicomposants nous a conduit à étudier la famille des α hydroxy-acétamides qui sont des produits facilement obtenus à partir d'une réaction de Passerini (Schéma II-1, A). De précédentes études réalisées dans notre groupe ont montré que ces produits pouvaient être fonctionnalisés de manière régiosélective en conditions basiques, malgré la présence de différentes positions acides dans la molécule. Les conditions précédemment développées ont été exploitées afin de propargyler sélectivement ces substrats (Schéma II-1, B).

A. Réaction de Passerini utilisant l'acide borique comme réactif



B. Alkylation sélective des adduits de Passerini

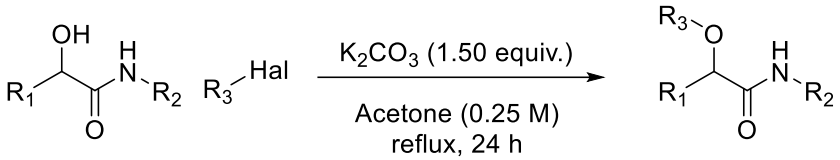
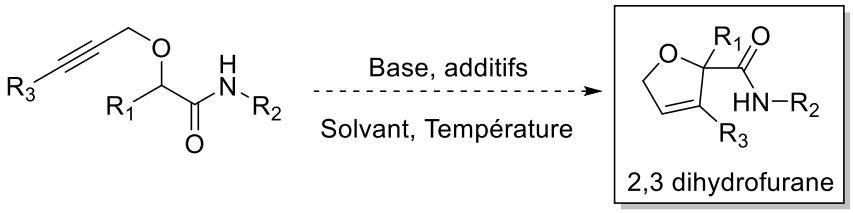


Schéma II-1. Synthèse des produits de Passerini et fonctionnalisation régioselective

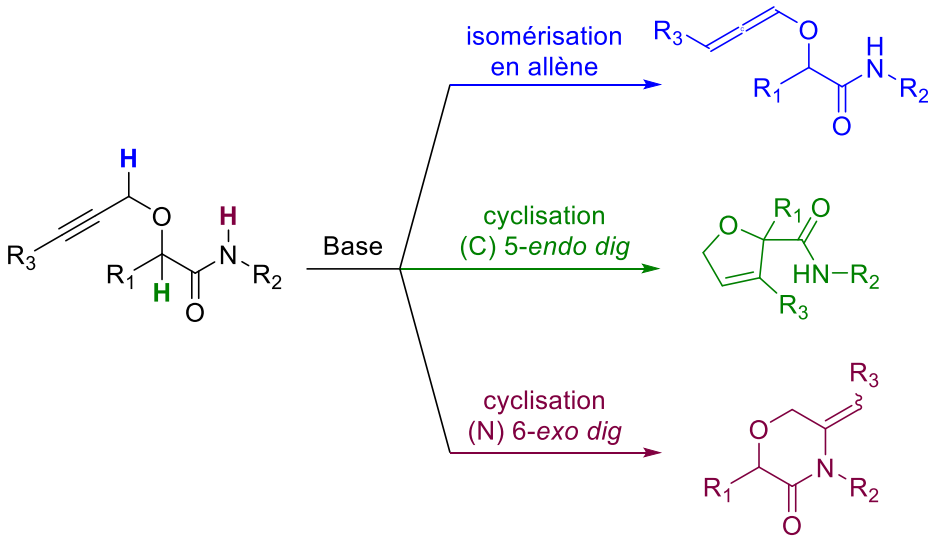
Dans ce projet nous nous sommes intéressés aux interactions possibles entre l'alcyne présent dans ces molécules et les différents anions qu'il est possible d'obtenir en conditions basiques, avec pour objectif principal de développer une méthodologie de synthèse d'hydrofuranes efficace (Schéma II-2, A). En effet, en raison des différentes positions acides de ces substrats, différentes réactions peuvent être envisagées conduisant à une grande diversité de structures, comme cela a déjà pu être observé sur les adduits de Ugi (Schéma II-2, B).

De plus, des précédents bibliographiques ont mis en évidence l'existence d'une problématique mécanistique intéressante associée à une compétition entre le réarrangement de 2,3-Wittig (Schéma II-2, C) et la cyclisation 5-endo.[8]

A. Objectif du projet



B. Problématique de déprotonation et sélectivité de la réaction appliqué aux produits de Passerini



C.Réarrangement de [2,3] Wittig des propargyloxy-amides

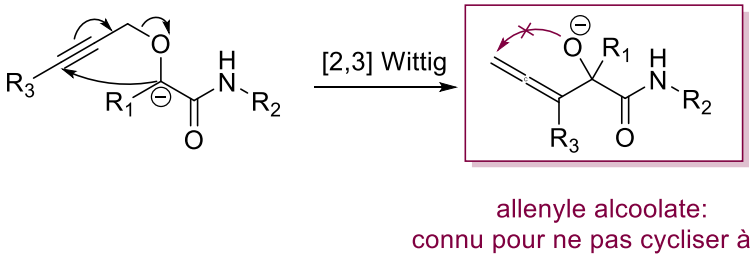


Schéma II-2. Objectif du projet et différentes poblématiques associées aux dérivés *O*-propargylés

C'est pourquoi, en raison de ces considérations mécanistiques intéressantes et de l'intérêt des hydrofuranes en synthèse organique, nous avons souhaité approfondir cette étude, liée à la cyclisation de composés anioniques sur des insaturations.

I. Généralités sur les règles de cyclisation anionique sur des alcynes

I.1 De l'observation expérimentale aux règles de Baldwin

I.1.a. Première version des règles de Baldwin

La première tentative de classification des réactions de cyclisation a été réalisée par J. E. Baldwin en 1976[1]. Son travail s'est concentré sur la cyclisation électrophile, radicalaire et anionique pour former des cycles à 3, 4, 5, 6 et même 7 chaînons. Les réactions ont été classées en fonction de la taille du cycle, du type d'électrophile impliqué et du mode d'approche du nucléophile, ce qui permet une terminologie spécifique pour décrire ces différentes cyclisations.
En effet, les nucléophiles peuvent interagir avec un atome de carbone présentant une hybridation sp^3, sp^2 ou sp générant ainsi une structure cyclique : ces cyclisations sont respectivement appelées cyclisation tétraédrique (*-tet)*, trigonale (*-trig)* et digonale (*-dig)* (Figure II-1, A). De plus, en fonction de la taille du cycle, deux approches différentes entre le nucléophile et le carbone électrophile existent : si la liaison qui se brise lors de l'étape de cyclisation est exo cyclique au cycle formé lors de la réaction, la cyclisation sera classée comme *exo*. De la même manière, si la liaison est incluse dans le cycle formé, la réaction est qualifiée de cyclisation *endo* (Figure II-1, B). Nous nous limiterons dans le cadre de cette discussion aux cyclisations sur des systèmes insaturés.

Des exemples de cyclisations anioniques, cationiques et radicalaires ont été analysés et tentés d'être rationalisés. Ces résultats ont été rassemblés dans un ensemble de règles en fonction de la taille du cycle, du mode d'approche du nucléophile et de l'hybridation du carbone électrophile impliqué :

- Pour les systèmes trigonaux :
    - 3 à 7-*exo trig* sont tous des processus favorisés,
    - 3 à 5-*endo trig* sont défavorables ; 6 et 7-*endo trig* sont favorisés,

- Pour les systèmes digonaux :
    - 3 à 4-*exo dig* sont des processus défavorables ; 5 à 7-*exo dig* sont favorisés,
    - 3 à 7-*endo dig* sont favorisés.

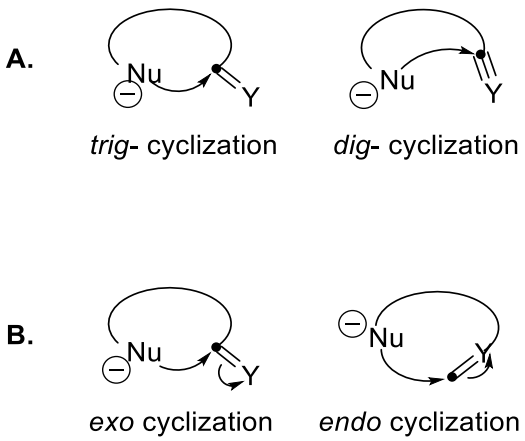


Figure II-1. Terminologie des règles Baldwin

Baldwin essaya de rationaliser l'influence de l'angle d'attaque et de la longueur de la chaîne entre le nucléophile et le carbone électrophile sur l'efficacité de la réaction de cyclisation. C'est en analysant les résultats rapportés par Kandil et Dessy, qui avaient étudié la cyclisation d'une série de diaryle-acétylènes, que l'effet de l'angle d'attaque sur l'efficacité de la transformation put être rationalisé (Schéma II-3). [2,3]

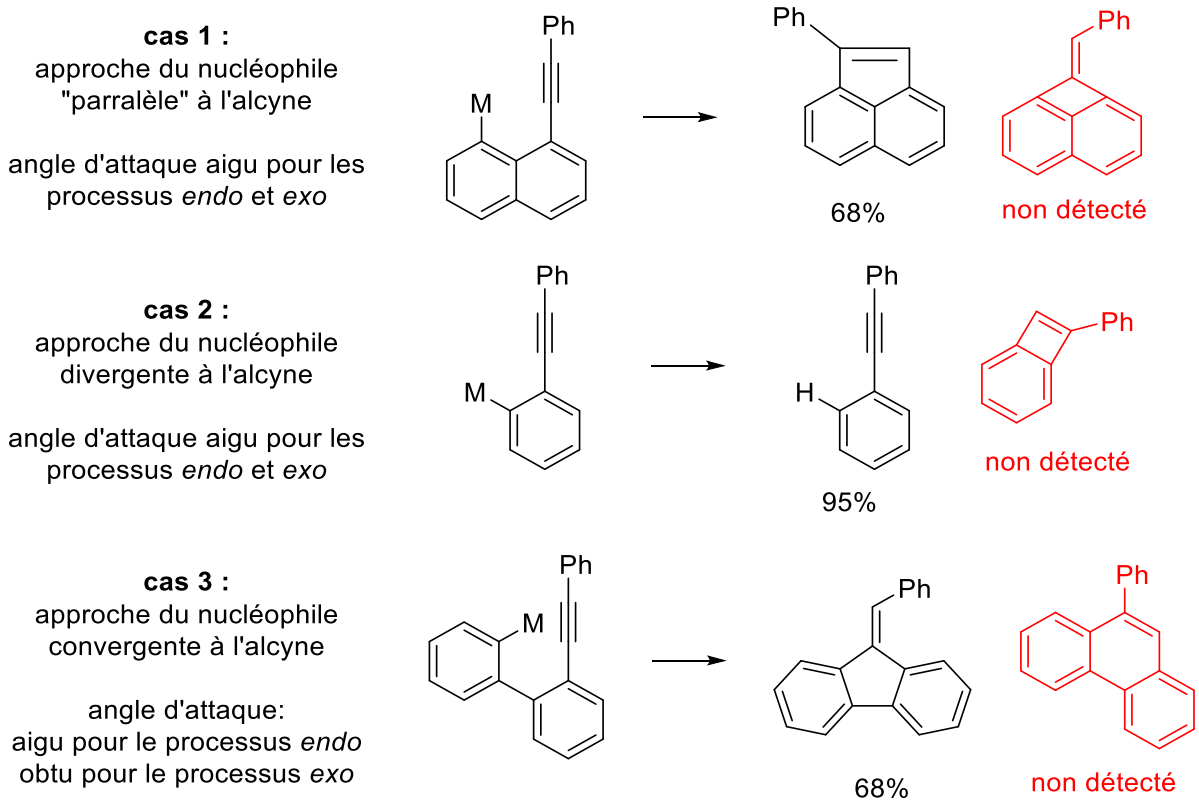


Schéma II-3. Analyse des résultats de Kandil par Baldwin

A partir de ces observations, Baldwin supposa que l'efficacité de la réaction était liée à la distorsion de l'alcyne lors de l'attaque nucléophile ; il relia cette distorsion à un angle d'intérêt noté ß (qui est directement lié à l'angle d'attaque α) et à son évolution au cours de la cyclisation (Figure II-2).

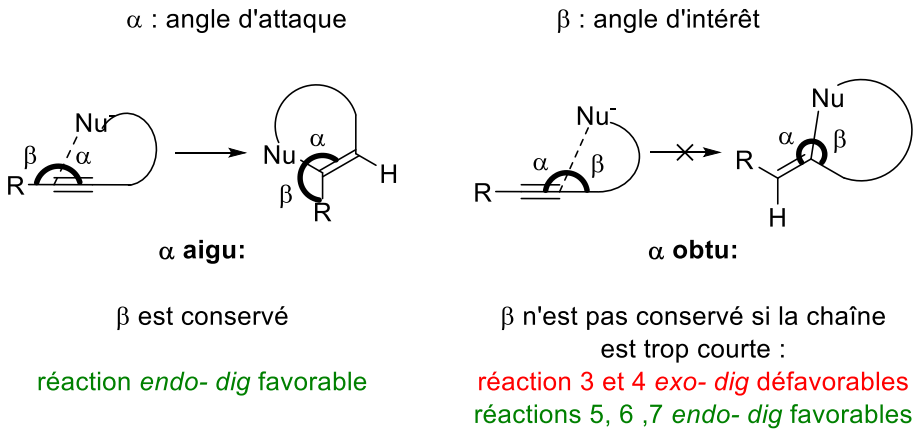


Figure II-2. Premier modèle proposé par Baldwin pour les cyclisations digonales

Malgré le travail de classification réalisé par Baldwin qui permit d'expliquer une grande majorité des réactions de cyclisation sur les alcynes existantes, certains systèmes digonaux échappaient néanmoins à ces règles. Par exemple, lors de leur étude sur la réactivité des alcynyloxy-éthers en milieu acide, le groupe d'Hekkert observa la formation d'esters acryliques et proposa un mécanisme de cyclisation 4-*endo dig* afin d'expliquer leur formation (Schéma II-4)[4].

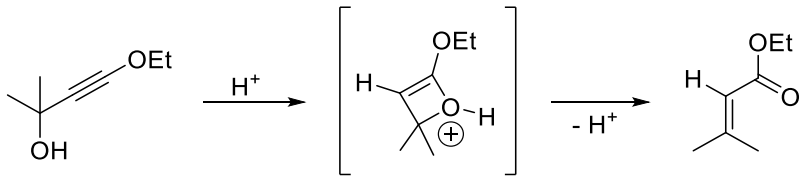


Schéma II-4. Mécanisme proposé pour la formation d'acrylate d'éthyle à partir d'alcynyloxy-éther.

L'existence de ces quelques exceptions aux règles de Baldwin poussa certains groupes à réexaminer ces règles dans l'objectif d'aboutir à un ensemble plus cohérent.

I.1.b. Révision des règles de Baldwin pour les alcynes

La révision de ces règles commença par de nouvelles études des réactions de cyclisation en conditions radicalaires des alcènes et des alcynes, notamment par le groupe de Beckwith.[13-15] Ses travaux sur l'influence de la substitution de l'insaturation ainsi que la taille de cycle formé lors des réactions de cyclisation radicalaire permirent une meilleure compréhension de cette réaction, conduisant à des modifications dès 1980 des règles de cyclisations radicalaires sur les alcènes. Ces premières déviations par rapport aux règles de Baldwin pour la cyclisation trigonale encouragèrent par la suite à de nouveau analyser le modèle proposé pour les cyclisations digonales. Des observations expérimentales supplémentaires ainsi que des modèles de chimie quantique mirent en évidence d'importantes similitudes entre les alcènes et des alcynes en termes de réactivité.

En 1972, le groupe d'Ohnuki remarqua la formation d'adduits de type 5-*exo dig* lors du traitement de différents 6-halohex-1-ynes deutérés dans des conditions anioniques et radicalaire (Schéma II-5)[7].

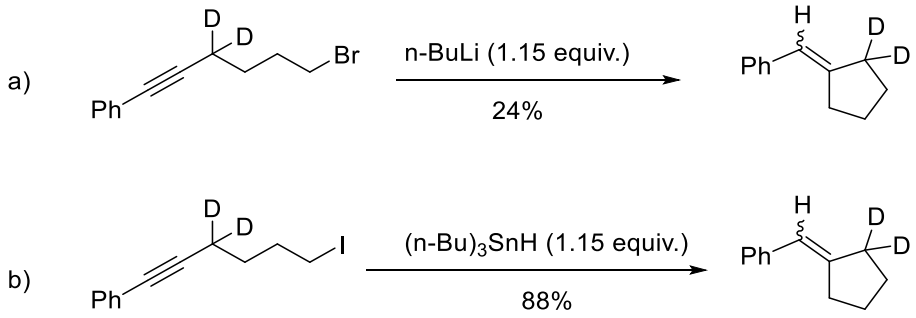


Schéma II-5. Formation de benzylidène cyclopentane par voie anionique (a) ou radicalaire (b)

De plus, il observa la formation de mélanges stœchiométriques des isomères *E* et *Z* lors des réactions de cyclisations : Ohnuki proposa ainsi que même dans les conditions anioniques (*n*-BuLi), il était possible d'envisager un mécanisme de type radicalaire avec *via* deux étapes de transfert monoélectronique (SET). Les résultats furent également confirmés par la cyclisation des 6-halohex-1-ynes en condition électrochimique.

Plus tard, des modélisations de chimie quantique mirent l'accent sur des incohérences du premier modèle proposé par Baldwin. En 1980, Houk observa par exemple des profils énergétiques très similaires pour les réactions d'addition d'hydrure sur les alcènes et les alcynes.[17] En conséquence, de nouveaux systèmes ont été synthétisés avec pour objectif principal de trouver d'autres contre-exemples aux anciennes règles proposées. C'est ainsi qu'en

2008, la première cyclisation 3-*exo dig* fut observée dans le groupe de Johnson, conduisant à la formation irréversible d'un cyclopropane (Schéma II-6)[8].

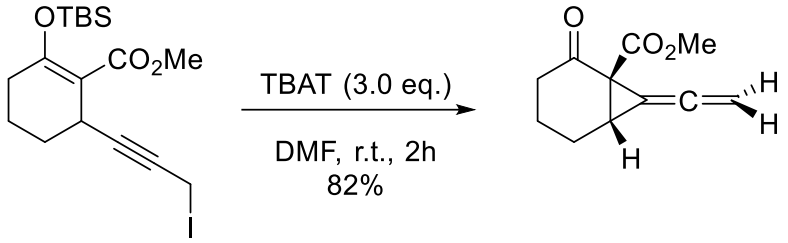


Schéma II-6. Première cyclisation « anti-Baldwin » *3- exo dig*

Cet autre exemple de violation des règles de Baldwin re-suscitât un grand intérêt pour les systèmes digonaux dont la réactivité fut étudiée de façon plus approfondie, à la fois d'un point de vue expérimental et d'un point de vue computationnel. Le travail computationnel exhaustif effectué par le groupe d'Alabugin, corrélés aux exemples ce cyclisation *dig* dans la littérature permit de construire un ensemble de règles plus cohérent, les « règles de Baldwin révisées »[9-13]. Différentes cyclisations digonales furent modélisées et l'influence de la taille du cycle, des hétéroatomes et des substitutions furent analysées. Ces modélisations permirent de mieux comprendre la trajectoire que doit suivre le nucléophile au cours du processus de cyclisation démontrant que ces réactions de cyclisation sont, en partie, sous contrôle orbitalaire. Une analyse des interactions des orbitales du nucléophile et du système π de l'insaturation, démontra que, dans le cas des cyclisation *endo*, l'angle d'attaque du nucléophile avec l'alcyne est en réalité obtus car il minimise les interactions anti-liantes entre l'orbitale du nucléophile et l'orbitale π^*de l'alcyne (Figure II-3).

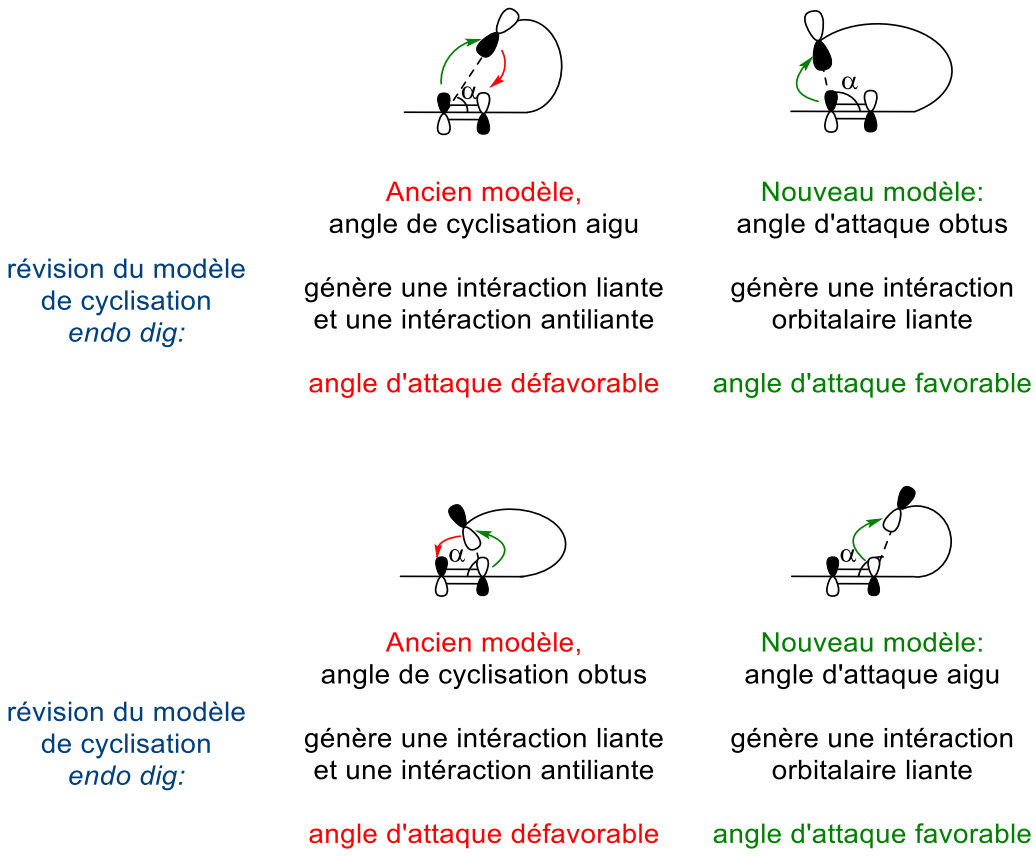


Figure II-3. Explication théorique de la règle révisée de cyclisation *de creusement endo*

I.2 Un premier exemple de cyclisation : la réaction de Conia-ene

La réaction Conia-ene appartient une famille de réaction péricyclique découverte par Kurt Alder en 1943 : la réaction ène [14,15]. Cette réaction fut découverte par J.M. Conia et P. Le Perchec alors que ceux-ci étudiaient la réactivité de nouveaux diènes susceptibles de cycliser *via* une réaction péricyclique intramoléculaire.[26-28] Ils découvrirent que les dérivés carbonylés énolisables pouvaient eux-aussi interagir avec des insaturations de façon intramoléculaire, générant ainsi des systèmes cycliques : c'est ainsi que la réaction de Conia-ene est née. Pour réaliser une telle cyclisation, le substrat est normalement vaporisé à haute température et sous vide : dans ces conditions, l'énolisation du carbonyle se produit, générant l'alcène allylique nécessaire à la réaction ene (Schéma II-7).

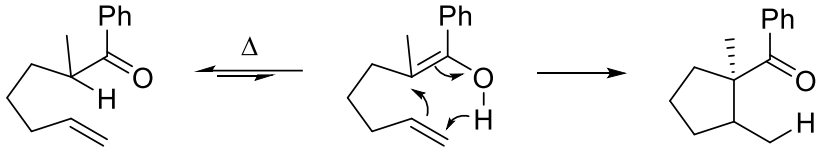


Schéma II-7. Mécanisme général de la réaction de Conia ene.

Le groupe Conia étudia en détail le mécanisme de réaction et les facteurs influençant ces réactions de cyclisation. Dans le cas de composés carbonylés, la longueur de la chaîne carbonée séparant le carbonyle de l'alcène, la substitution en α du carbonyle ainsi que la substitution de l'alcènes jouent un rôle primordial à la fois sur la faisabilité de la réaction que sur sa diastéréosélectivité. En conséquence, lorsque le carbone en α du carbonyle n'est pas substitué, il est possible d'améliorer la diastéréosélectivité de la réaction en jouant sur l'épimérisation à haute température de la cyclo-alcanone formée, obtenant ainsi majoritairement le produit le plus stable (Schéma II-8).

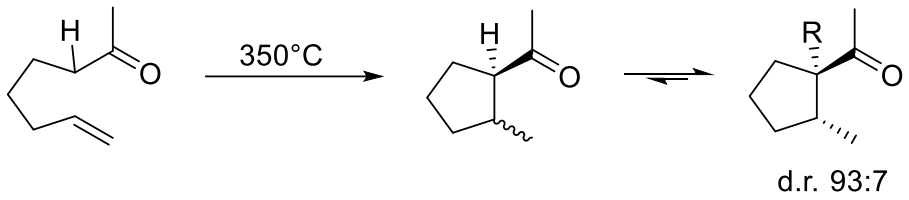


Schéma II-8. Formation diastéréosélective de cyclopentyl cétone par réaction de Conia-ene.

En outre, Conia étudia l'utilisation d'autres énophile dans cette réaction de cyclisation, notamment les alcynes. Il observa deux tendances différentes en fonction de la substitution de l'alcyne. Il remarqua que dans le cas d'alcynes terminaux, les énones formées lors de la réaction étaient des substrats présentant un alcène en position endocyclique, tandis que dans le cas d'alcynes disubstitués le produit présentant un alcène en position exocyclique était le produit majoritaire (Schéma II-9).

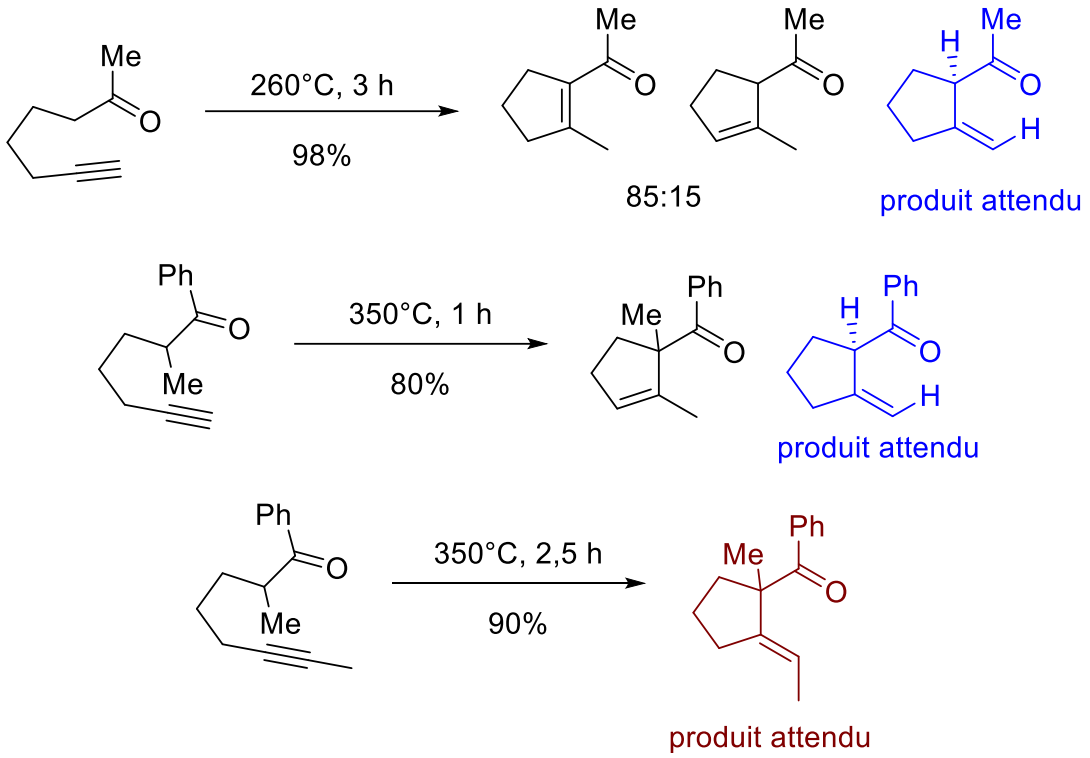


Schéma II-9. Distribution des produits observés lors de la réaction de Conia Ene impliquant des alcynes en fonction des différentes substitutions du substrat.

Il rationalisa cette observation en comparant la stabilité relative de deux alcènes formés. Dans le cas des alcynes vrais, un alcène exo cyclique disubstitué en position géminale est formé. En fonction de la substitution des positions allyliques il est ainsi possible d'observer une isomérisation à haute température conduisant à la formation d'alcènes endocyclique tri- et tétra-substitué plus stable. Dans le cas des alcynes disubstitué, ce réarrangement est moins présent du fait de la plus grande stabilité du produit de cycloaddition.

Toutefois, malgré le potentiel de la réaction de Conia-ene, celle-ci demeure peu utilisée en raison des conditions expérimentales nécessaires pour effectuer cette cycloadditions. Dans le cas des alcynes plus particulièrement, la nécessité d'une température très élevée ainsi que les problématiques d'isomérisation de l'alcène généré limitent l'utilisation d'une telle réaction en synthèse organique. Ainsi, de nouvelles méthodologies virent le jour afin de démocratiser ce type de réaction de cyclisation, notamment par l'utilisation de métaux de transition afin d'exalter l'électrophilie de l'alcyne. Nous allons maintenant nous concentrer sur les cyclisations sur des alcynes.

I.3 Réaction de type Conia-ene catalysée par des métaux de transitions : développement de procédures plus douces

I.3.a. Un Métal de prédilection pour l'activation des alcynes : l'Or

L'un des premiers groupes à avoir travaillé sur le développement de réaction de type Conia-ene catalysée par des métaux de transition fut celui du Pr. Toste qui montra qu'en présence d'une quantité catalytique d'$AuPPh_3Cl$ et d'AgOTf, il était possible de synthétiser des méthylenecyclopentane substitués à partir de ß céto-esters substitués par une chaîne alkynyle[16]. Le produit obtenu, dont la structure provient d'une réaction de cyclisation de type 5-*exo dig*, put être synthétisé dans des conditions beaucoup plus douces par rapport aux conditions de la réaction de Conia-ene. Ce premier exemple mis en évidence l'intérêt de métaux tels que l'or ou l'argent afin d'activer des liaisons insaturées tels que des alcynes. (Schéma II-10).

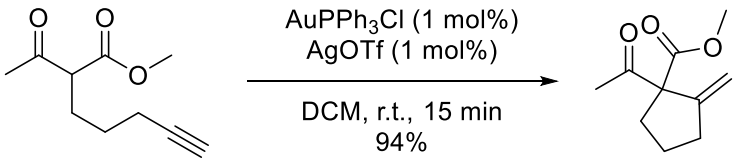


Schéma II-10. Réaction de type Conia-ene catalysée par un complexe aurifère.

Toste proposa ainsi deux mécanismes passant par le même état de transition péricyclique observé lors de la réaction de Conia-ene, avec toutefois des rôles différents pour le complexe d'or cationique (Schéma II-11).

Dans le premier mécanisme proposé par Toste (voie bleue), le complexe d'or, situé en dehors de la zone réactive, agirait comme un acide de Lewis activant l'alcyne et facilitant l'addition du nucléophile. Dans le second mécanisme proposé, le complexe d'or jouerait un rôle plus central en activant à la fois le céto-ester, facilitant la formation de l'énol d'une part, et en activant l'alcyne grâce au caractère π-accepteur de l'or (voie verte).

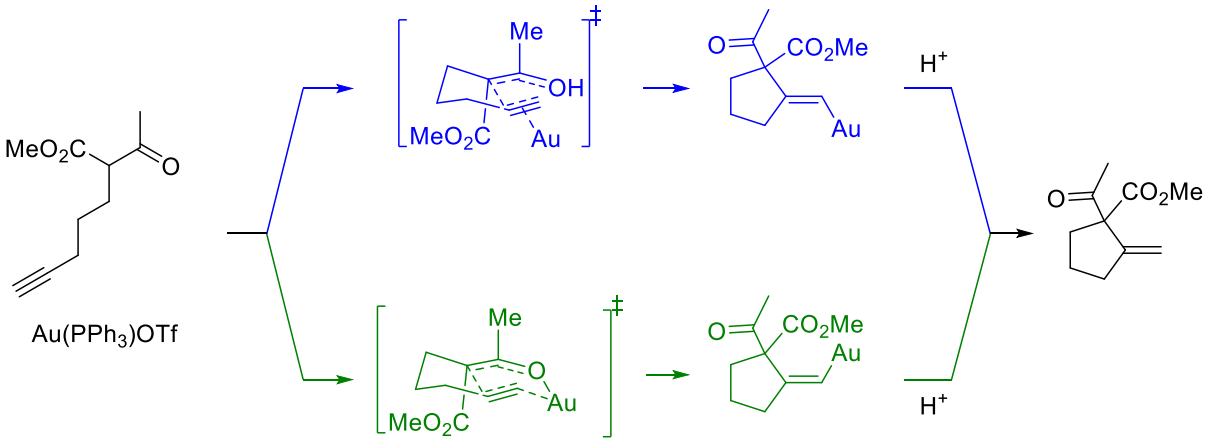
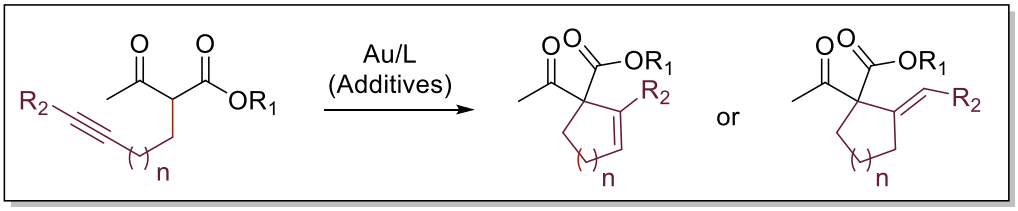
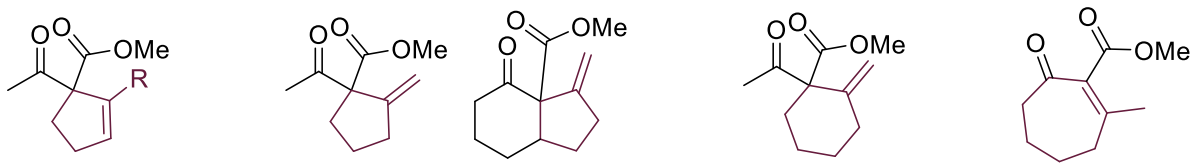


Schéma II-11. Mécanisme proposé pour la réaction Conia-ene catalysée à l'or.

Cette première découverte de Toste mis en évidence le rôle clé des complexes aurifère dans l'activation des alcynes. Ainsi, cette méthodologie a pu être étendue à la synthèse de différent cycles insaturés *via* des réactions de type *endo* et *exo* sur des alcynes avec une excellente régiosélectivité lors de la cyclisation, en jouant sur différents paramètres comme le type de ligand utilisé ainsi que l'encombrement autour de celui-ci (Schéma II-12)[17-19].





5 endo dig	***5 exo dig***	***6 exo dig***	***7 exo dig***
R= H, I, Me 74 - 99%	80 - 99%	100%	100%

Schéma II-12. Cyclisation de 5-*endo dig* catalysée par l'or de ß céto-ester sur les alcynes.

Cette capacité d'activation chimiosélective des insaturations, notamment des alcynes, incita de nombreux groupes à étudier plus en détail l'influence des ligands autour du centre

métallique, conduisant au développement de plusieurs complexes aurifères chiraux et le développement de transformations énantiosélectives catalysées à l'or[20-25]. A titre d'exemple, Toste démontra qu'il est possible d'utiliser des phosphines chirales sur l'or et de transférer cette chiralité lors de la cyclisation de Conia-ene afin d'obtenir diverses cyclopentyl-cétone *via* des cyclisations de type *endo dig* et *exo dig* avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99% (Schéma II- 13).[26]

Toutefois, l'utilisation d'un métal rare et coûteux tel que l'or a incité le développement de nouvelles stratégies d'activation des substrats pour la synthèse, racémique ou énantiosélective, d'adduits de type Conia-ene.

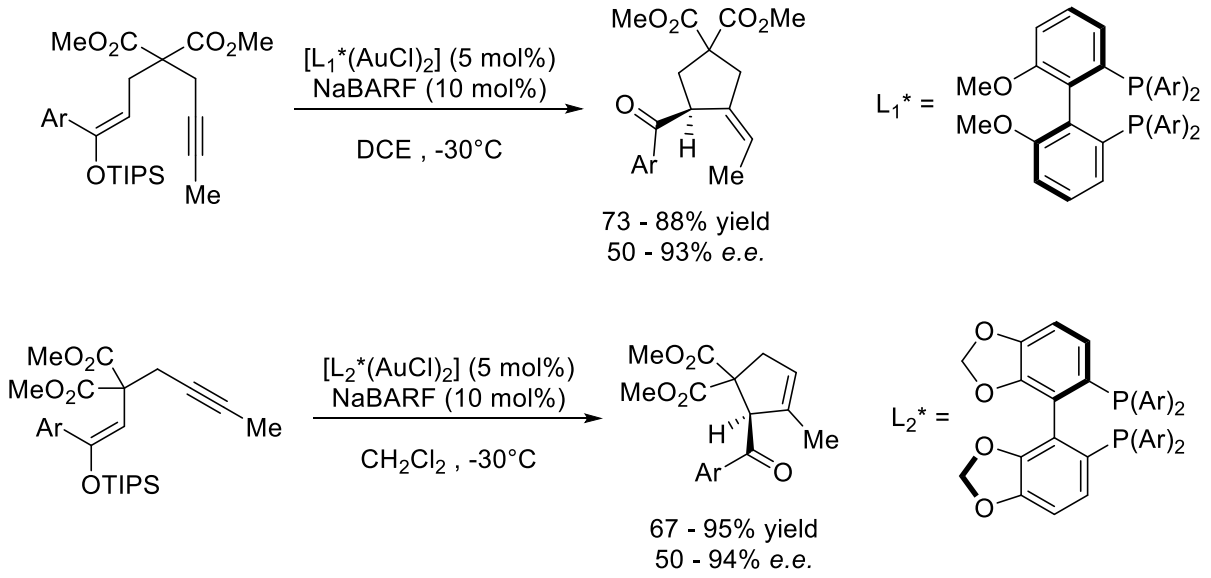


Schéma II-13. Exemples de réactions de Conia-ene énantiosélectives catalysées par des complexes d'or chiraux. Ar= 3,5-(^{t}Bu)$_2$-4-MeO-C$_6$H$_2$

I.3.b. Développement de nouvelles réactions de type Conia-ene par d'autres métaux de transition

Développement de nouvelles stratégies racémiques

Afin de s'affranchir de l'utilisation de l'or comme catalyseur pour ces réactions de type Conia-ene de nouvelles stratégies ont été développées, s'appuyant sur des catalyseurs métalliques plus abondants ou sur des combinaisons d'organocatalyseurs et de catalyseurs métalliques permettant de multiples activations du substrat. Parmi les différents métaux (Co, Re, Cu, Fe, Ni, …) qui ont été utilisés pour remplacer l'or dans ces réactions, l'indium est

l'un de ceux qui a été le plus étudié, notamment par le groupe de Nakamura qui étudia en détail la réactivité des complexes d'$In(OTf)_3$ et d'$In(NTf_2)_3$ envers les alcynes[27-29]. Il démontra ainsi que ces complexes d'Indium ont un très fort caractère π accepteur, facilitant ainsi l'attaque de nucléophiles sur des triples et des doubles liaisons. En effet dans le cas des dérivés de type malonate présentant une chaîne avec un alcyne, ces complexes d'Indium permettent une double activation du substrat, en augmentant l'électrophilie de l'alcyne mais aussi en facilitant la formation de l'énol. Nakamura a ainsi pu synthétiser une large variété de méthylène cyclo-alcanone *via* des réactions de cyclisation *exo dig* sur différents substrats et appliqua cette stratégie à la synthèse de la Salinosporamide A (Schéma II-14).[30]

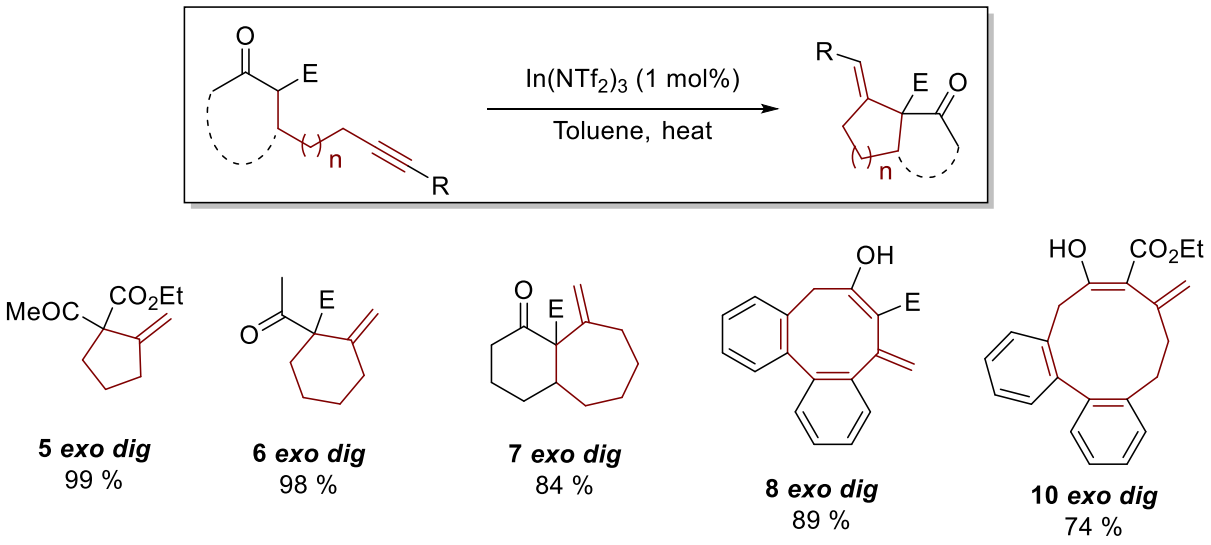


Schéma II-14. Exemples de cycloalcanones obtenues par cyclisation catalysée par $In(NTf_2)_3$.

Le mécanisme proposé est celui d'une double activation du substrat par le catalyseur : grâce à son rôle d'acide de Lewis, il interagit à la fois avec le dérivé dicarbonylé - favorisant ainsi la forme énol - mais aussi en interagissant avec le système π de l'alcyne rendant celui-ci plus électrophile (Figure 4).

Figure 4. Etat de transition proposé pour l'activation des dérivés malonates par le sel d'Indium

Cette méthodologie permit de faire un grand pas en avant en remplaçant l'or par un métal moins coûteux ; malheureusement cette méthodologie ne permet pas de développer une version énantiosélective de la réaction de Conia-ene.

D'autres stratégies envisagées ont été de combiner deux catalyseurs différents pouvant activer chacun de manière sélective le dérivé dicarbonylé et l'alcyne : le groupe de Balme étudia notamment l'utilisation de combinaisons de sels de cuivre et de palladium en présence de quantité catalytique d'alkoxydes métalliques et montra qu'il est possible d'activer les dérivés de type céto-ester conduisant à la formation des adduits de cyclisation de type 5-*exo dig*] (Schéma II-15).[44-48]

Toutefois, cette méthodologie repose sur l'utilisation d'une base non chirale afin d'activer l'énolate, ce qui ne peut engendrer une cyclisation énantiosélective de celui-ci sur l'alcyne. C'est pourquoi d'autres stratégies, la majorité fondée sur une stratégie de double activation de l'alcyne et du nucléophile, ont dû être mise au point afin de développer une version énantiosélective de la réaction de Conia-ene.

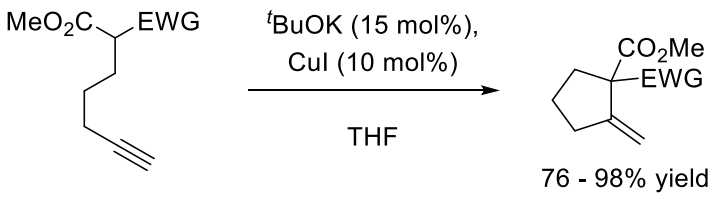


Schéma II-15. Cyclisation d'un énolate par catalyse duale CuI / ^{t}BuOK

Développement de stratégies énantiosélectives

Tout comme dans le cas des réactions racémiques, deux même stratégies ont été envisagées afin d'aboutir à une version énantiosélective de la réaction de Conia-ene :

- l'utilisation d'un unique complexe capable d'activer fortement l'alcyne, comme des complexes de palladium, pouvant générer un environnement dissymétrique, favorisant un mode d'addition du nucléophile ;[31,32]
- l'utilisation d'une catalyse duale, avec un premier catalyseur activant sélectivement le nucléophile et générant un environnement chiral autour de lui, et un deuxième activant l'alcyne, exaltant ainsi l'électrophilie de celui-ci.

Parmi ce type de catalyse coopérative, plusieurs systèmes ont été développés avec l'utilisation de deux complexes métalliques, ou la combinaison d'un organocatalyseur et d'un complexe métallique.[51,52] L'un des premiers exemples rapportant la combinaison d'un

organocatalyseur et d'un complexe métallique est celui du groupe de Dixon qui en 2009, développa la première méthodologie de réaction de Conia-ene énantiosélective par catalyse coopérative en combinant des sels de Cu^{I} avec une urée chirale dérivée de la quinine (Schéma II-16).[33]

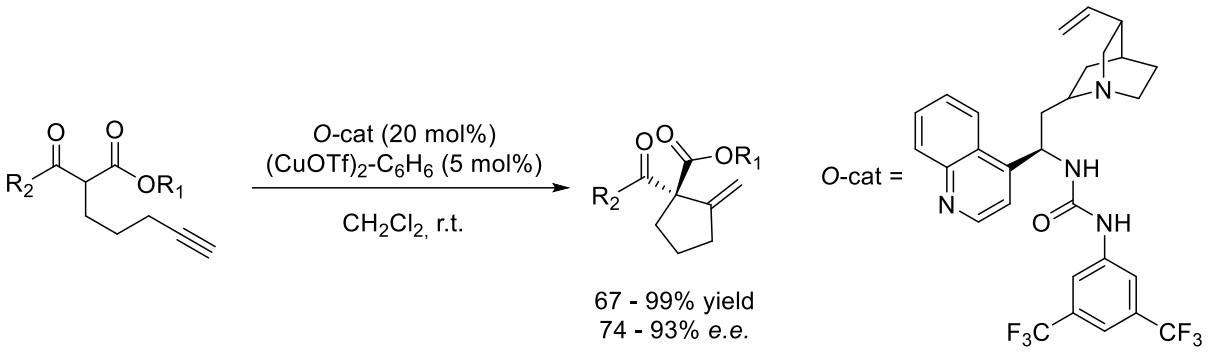


Schéma II-16. Réaction de Conia-ene énantiosélective par catalyse coopérative

Il proposa un modèle pour l'état de transition dans lequel, l'urée joue à la fois le rôle de base dans le milieu, de ligand pour le cuivre et permet d'activer le céto-ester grâce à des liaisons hydrogènes. Il explique ainsi que l'excellent excès énantiomérique obtenu provient de la grande « rigidité » de l'état de transition, permettant ainsi une bonne discrimination entre les deux chemins réactionnels possibles (Figure II-5)

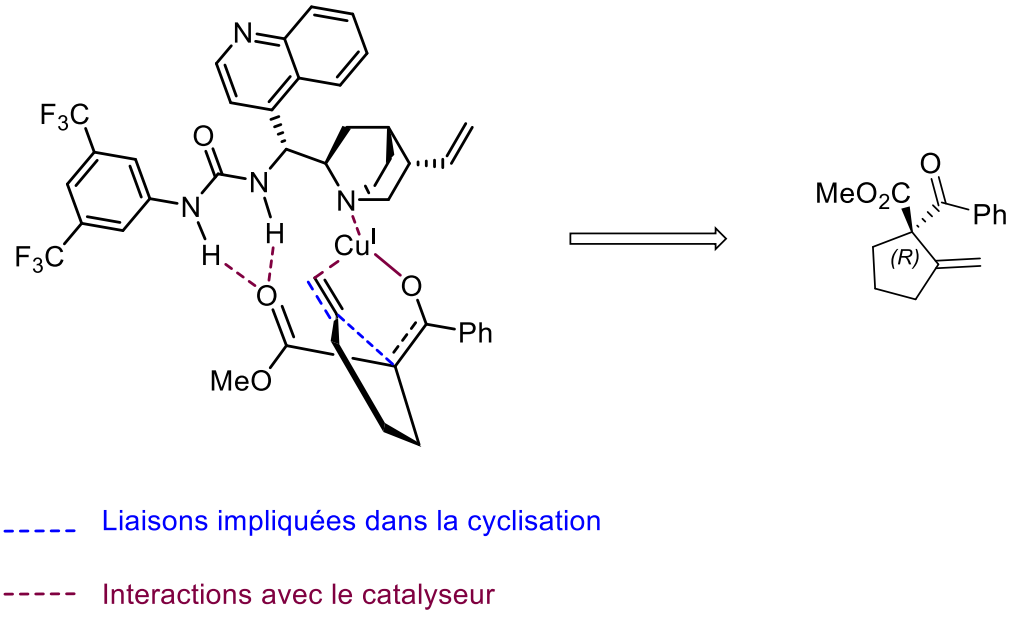


Figure II-5. Etat de transition proposé expliquant l'énantiosélectivité de la transformation.

Depuis ce premier exemple, d'autres systèmes de catalyse coopérative et énantiosélective ont été étudiés avec pour objectif de remplacer certains métaux de transition comme le cuivre ou l'argent :[34] parmi les nouvelles solutions apportées, plusieurs systèmes employant des complexes chiraux de fer ou même zinc ont été développés.[35-37] Toutefois, une grande majorité des systèmes étudiés ne permettent que la formation de cycles *via* une réaction de type *exo dig*.

I.4 Généralités sur la synthèse des 2,5-dihydrofuranes

Contrairement aux 2,3-dihydrofuranes, aux furanes ou aux tétrahydrofuranes, les 2,5-dihydrofuranes sont les composés hétérocycliques de la famille furanique les moins représentés dans les produits naturels. Néanmoins, ces composés présentent un fort intérêt en synthèse organique en tant qu'intermédiaire de synthèse, pour la synthèse des autres hétérocycles de la famille. En effet, l'alcène, situé en position allylique par rapport à l'oxygène, présente une réactivité légèrement différente, facilitant les processus d'oxydations et d'isomérisation conduisant à la formation de butyrolactones, de nucléoside ou de 2,3-dihydrofuranes (Schéma II-17).

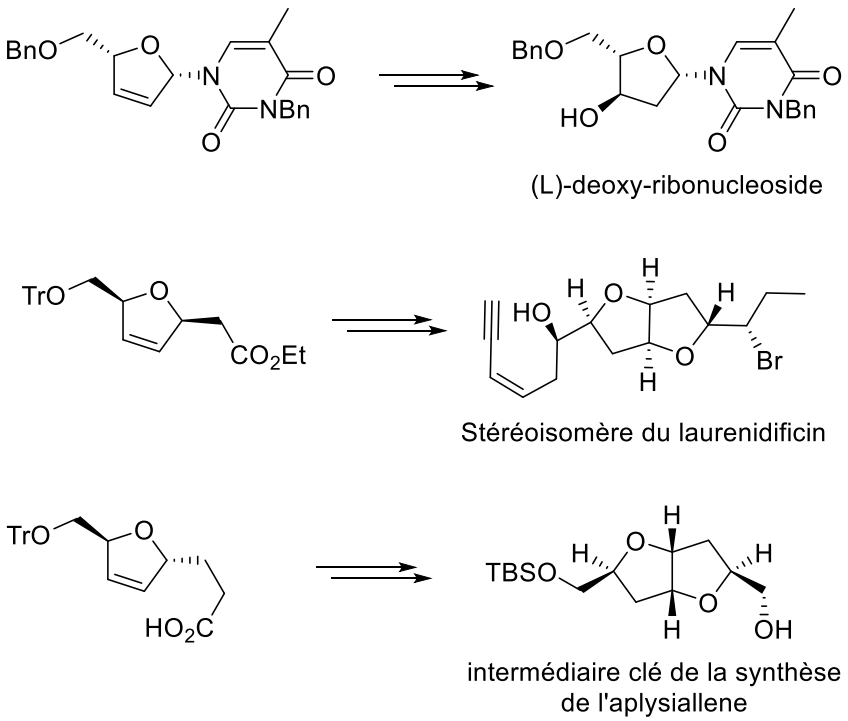


Schéma II-17. Exemple de 2,5-dihydrofuranes utilisés comme intermédiaire dans la synthèse de divers produits naturels

En raison de leur potentiel en tant qu'intermédiaire synthétiques, quelques méthodologies ont été développées afin d'accéder à ces composés.

I.4.a. Synthèse d'hydrofuranes par métathèse cyclisante

Une des stratégies les plus simples permettant la synthèse de ces hydrofuranes est l'utilisation de la réaction de métathèse cyclisante. Cette stratégie s'appuie sur la capacité de certains complexes de ruthénium à interagir avec des insaturations pour former des carbènes qui peuvent à leur tour interagir avec une autre insaturation dans le milieu. Dans le cas de la métathèse cyclisante d'alcènes, en fonction du nombre d'atomes de carbone séparant les deux liaisons, différentes tailles de cycle peuvent être obtenues : nous avons par exemple employé cette stratégie pour la synthèse d'oxa-phosphacycles de différentes tailles dont notamment un 2,5-dihydrofurane (Schéma II-18).

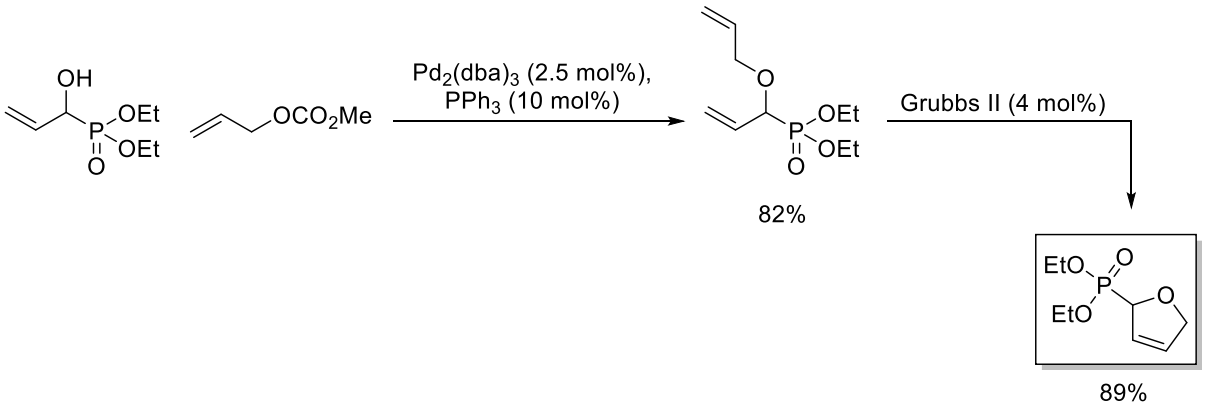
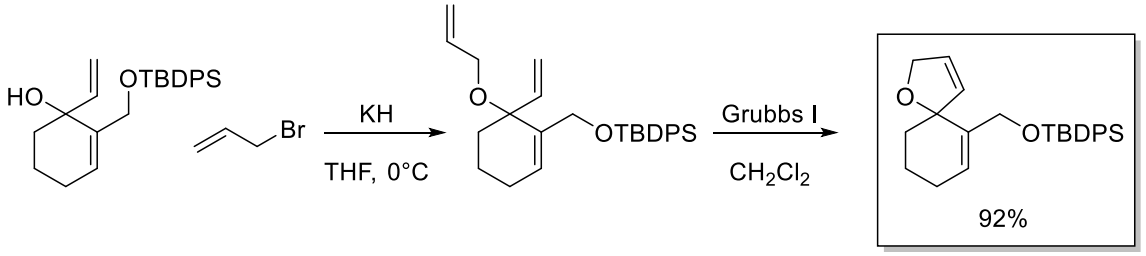


Schéma II-18. Séquence d'allylation/métathèse cyclisante développée par notre groupe et application à la synthèse de 2.5-dihydrofurane

Cette méthodologie a aussi été appliqué par d'autres groupes, conduisant à la formation des hydrofuranes correspondants avec d'excellent rendements (Schéma II-19).[38-40]

A. Synthèse d'hydrofuranes spirocyclique (Lone *et al.* 2013)



B. Synthèse de 2,5 dihydrofuranes hydroxylés (Trost *et al.* 2003)

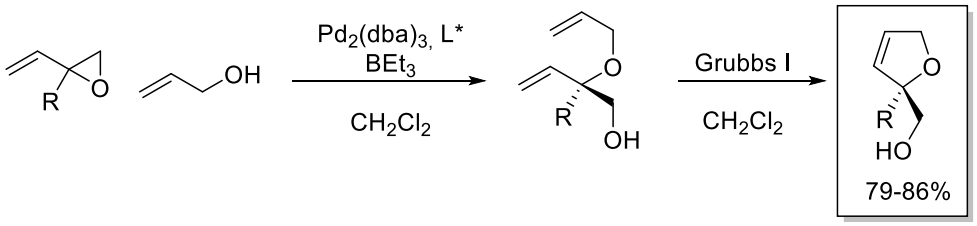


Schéma II-19. Autres exemples de synthèse de 2,5-dihydrofuranes par métathèse cyclisante.

Cette stratégie, bien que très générale, nécessite l'utilisation d'un catalyseur de métathèse relativement coûteux.

I.4.b. Cyclisation d'allenyl-alcools catalysées par des métaux de transition

Une autre stratégie qui a été employée pour la synthèse de ces dihydrofuranes est l'utilisation de métaux de transition π-électrophiles capable d'activer des insaturations et favorisant l'addition d'un hétéroatome sur le système insaturé. Parmi ces métaux π-électrophiles, ceux de la 11ème colonne tels que l'or ou l'argent sont les plus utilisés. L'une des premières synthèses de 2,5-dihydrofuranes exploitant cette méthodologie a été rapporté par Marshall en 1990 qui utilisa des complexes d'argents afin de déclencher la cyclisation d'allénols issus de l'acide glycolique, synthétisés par réarrangement de 2,3-Wittig (Schéma II-20).[41-43]

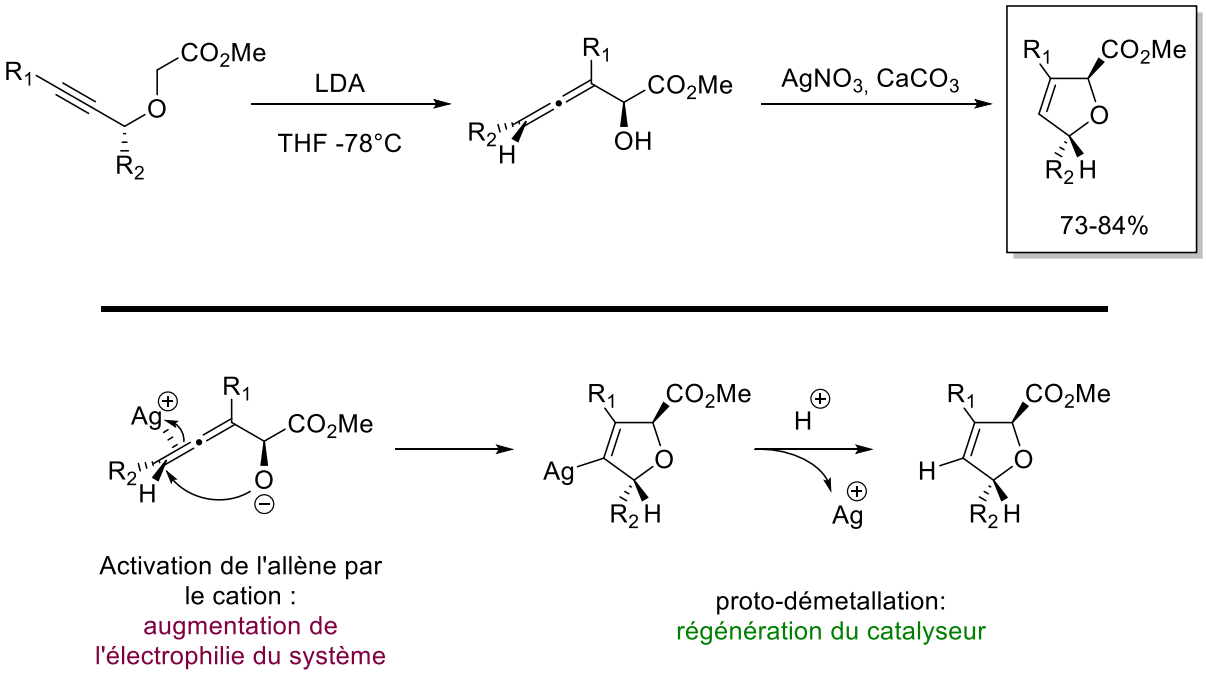
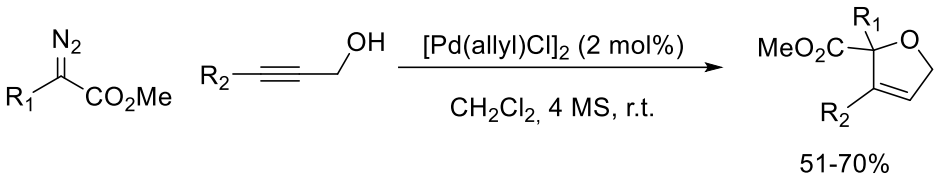


Schéma II-20. Synthèse de 2,5-dihydrofuranes catalysée à l'argent et proposition de mécanisme

Plus tard, d'autres groupes démontrèrent que des complexes d'or pouvaient aussi catalyser cette réaction et étendirent le scope de la réaction en synthétisant des 2,5-dihydrofuranes à partir d'α-aryle et d'α-alkyle allénols.[44,45]

I.4.c. Synthèse d'hydrofuranes par réaction [4+1] catalysée par des métaux de transition

Enfin, un autre procédé employant la réactivité des composés diazo en présence d'alcools propargyliques et de métaux de transition a aussi été exploité afin de synthétiser ces 2,5-dihydrofuranes. En effet, les composés diazo, précurseurs carbènes, sont connus pour se décomposer en présence de métaux de transitions générant le carbène métallique correspondant. Ainsi, les groupes Hu et Zhang ont tous les deux décrit l'utilisation de complexes de palladium et d'or afin de générer ces hétérocycles (Schéma II-21).



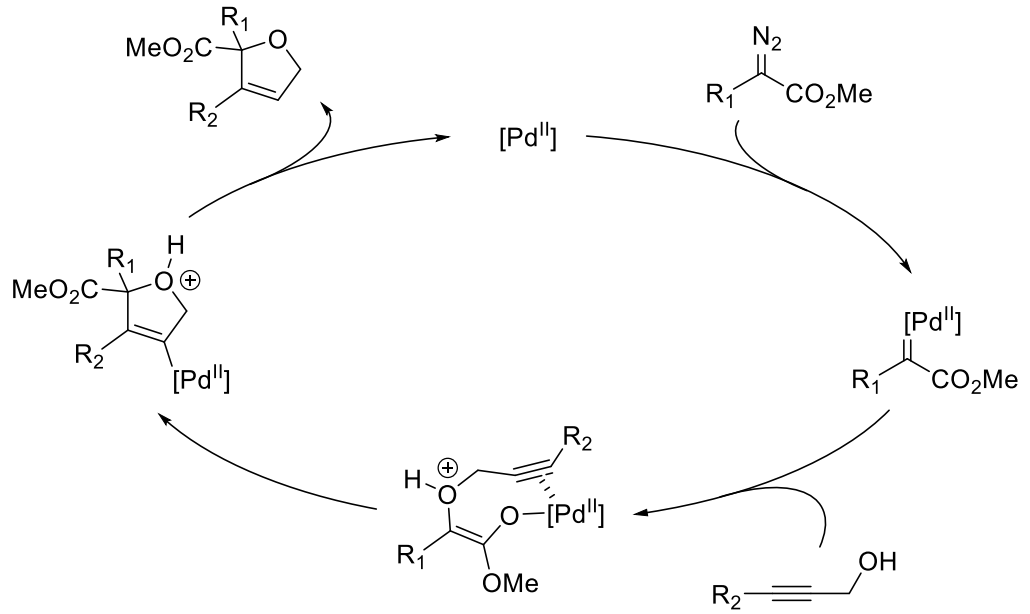


Schéma II-21. Synthèse de 2,5-dihydrofurane par cycloaddition [4+1] et mécanisme proposé expliquant la formation du produit

II. Résultats et discussion

II.1 Résultat préliminaire

Le premier essai de cyclisation a été réalisée à partir de l' α -propargyloxyamide **II-2** qui a été synthétisé en 2 étapes à partir de p-chlorobenzaldehdye et de *tert*-butylisonitrile.
Une première réaction de Passerini a été réalisée conduisant à la formation de l' α-hydroxyamide **II-1** avec un rendement de 83%[46]. Ce dernier a ensuite été propargylé à l'aide du bromure de propargyle donnant le composé **II-2** avec un rendement de 98% (Schéma II-22).

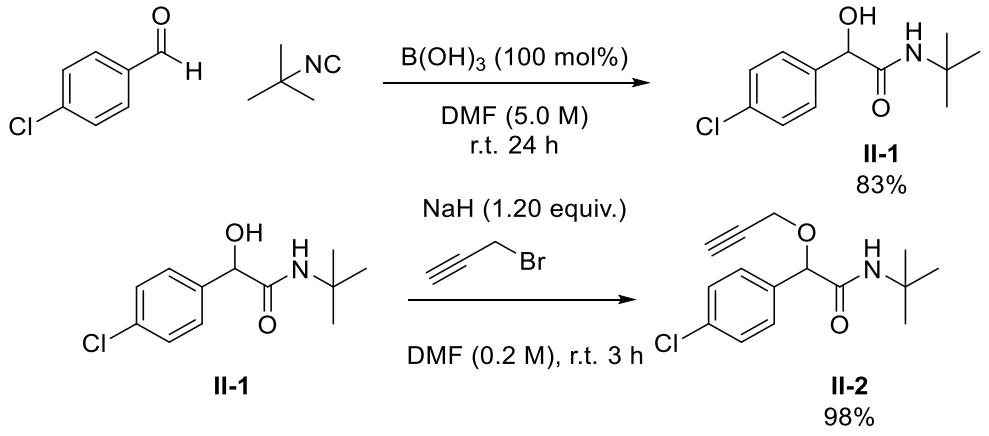


Schéma II-22. Séquence de synthèse du substrat du modèle

Le composé **II** a ensuite été traité avec 1.50 équivalents de ^{t}BuOK dans le DMF à 50°C pendant 24 heures sous atmosphère d'air, conduisant à la formation du 2,5-dihydrofurane **II-3** avec un rendement de 53% (Schéma II- 23). Ce premier résultat encourageant nous a amené à optimiser les conditions de réaction et à déterminer la portée de la réaction.

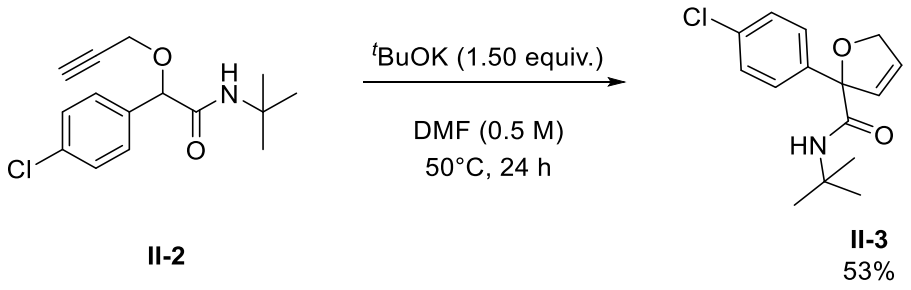
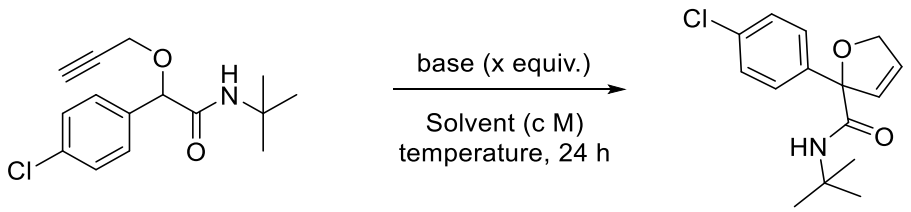


Schéma II-23. Premier essai de cyclisation 5-*endo dig* en milieu basique

II.2 Optimisation de la réaction

A partir de ce résultat préliminaire, l'influence de la base, du solvant et de la température a été étudiée (Tableau II-1).

Tableau II-1. Tableau d'optimisation de la réaction de cyclisation.



II-2 **II-3**

Entrée	Base (équiv.)	Solvant (conc.)	Température (°C)	Rendement RMN (isolé)
1	^{t}BuOK (1,50)	DMF (0,50 M)	50	53 (52)
2	^{t}BuOK (1,50)	DMSO (0,50 M)	50	63
3	^{t}BuOK (1,50)	EtOH (0,50 M)	50	0
4	^{t}BuOK (1,50)	Toluène (0,50 M)	50	12
5	^{t}BuOK (1,50)	MeCN (0,50 M)	50	63 (62)
6	NaH (1.50)	MeCN (0,50 M)	50	56
7	Cs_2CO3 (1,50)	MeCN (0,50 M)	50	0
8	^{t}BuOK (0,50)	MeCN (0,50 M)	50	52
9	^{t}BuOK (0,50)	MeCN (0,50 M)	80	51
10	^{t}BuOK (1,50)	MeCN (0,10 M)	50	63

le taux de conversion et le rendement RMN de la réaction ont été mesurée en utilisant du 1,3,5 triméthoxy-benzene comme étalon standard

L'influence du solvant a d'abord été analysée, la réaction de cyclisation a été menée dans différent solvant en utilisant ^{t}BuOK comme base (entrées à 5). Il a ainsi été remarqué que l'utilisation de solvants polaires aprotiques comme le DMF, le DMSO ou l'acétonitrile favorise la réaction avec des rendements compris entre 53 et 63%. A l'inverse lorsque la réaction a été effectuée dans le toluène le produit a été détecté par RMN en faible quantité. Cette réaction passant par la formation d'un anion, la faible polarité du solvant, couplé à la faible solubilité de la base dans celui-ci, peuvent expliquer le faible rendement observé.

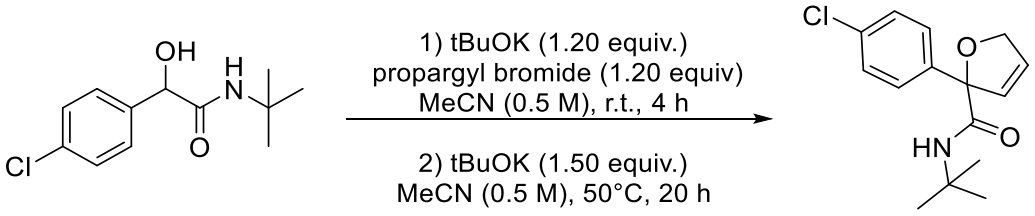
Lorsque l'éthanol a été choisi comme solvant, l'utilisation de ^{t}BuOK comme base conduit à la déprotonation du solvant, qui n'est malheureusement pas suffisamment basique pour déclencher la réaction.

Dans un second temps l'effet de la base et de sa stœchiométrie a été étudié (entrées 5-8) : lorsque des bases fortes ont été employées (entrées 5 et 6), une conversion complète du produit de départ a été observée avec des rendements respectifs de 63 et 56% ; lorsqu'une base plus faible comme le Cs_2CO_3 a été utilisée, aucune conversion du réactif n'a été observée. Lorsque 0.50 équivalents de ^{t}BuOK a été utilisé, l'hydrofurane a pu être observé avec un rendement de 52% et une conversion de près de 85%.

Enfin, l'effet de la température a été évalué : malheureusement, l'augmentation de la température (entrée 9) conduisit à une baisse du rendement, que nous avons supposée liée à une dégradation plus importante du réactif. L'effet de la concentration a également été testé, mais aucune différence n'a été observée. Avec les conditions optimales en main, nous avons tenté de développer une séquence monotope pour la synthèse des 2,5-dihydrofuranes à partir des α-hydroxyamides correspondant.

Afin d'expliquer le rendement maximal de 63% observés, des essais de cyclisation ont été effectuées sous atmosphère inerte et sous atmosphère d'air dans l'objectif d'isoler des sous-produits issus de réactions d'oxydation de l'anion généré dans le milieu. Malheureusement, aucune variation de rendement n'a pu être observé et aucun sous-produit n'a pu être isolé.

Nous avons d'abord vérifié si la réaction de propargylation était transposable dans l'acétonitrile et si l'utilisation d'une base plus forte telle que ^{t}BuOK influençait le rendement de la réaction : heureusement, nous n'avons pas observé d'érosion notable du rendement lors de la réaction de cyclisation, ce qui nous incita à continuer le développement d'une procédure monotope. Ce dernier a ensuite été testé sur un substrat modèle conduisant à la formation du composé désiré avec un rendement isolé de 62% (Schéma II- 24).



II-1 **II-3**

62%

Schéma II-24. Synthèse *one pot* d'hydrofurane

II.3 Portée synthétique de la réaction

II.3.a. Préparation des produits de départ

Une variété d'α-hydroxyamides a été synthétisée à partir des aldéhydes et des isonitriles correspondant en présence d'acide borique dans le DMF (Schéma II- 25).

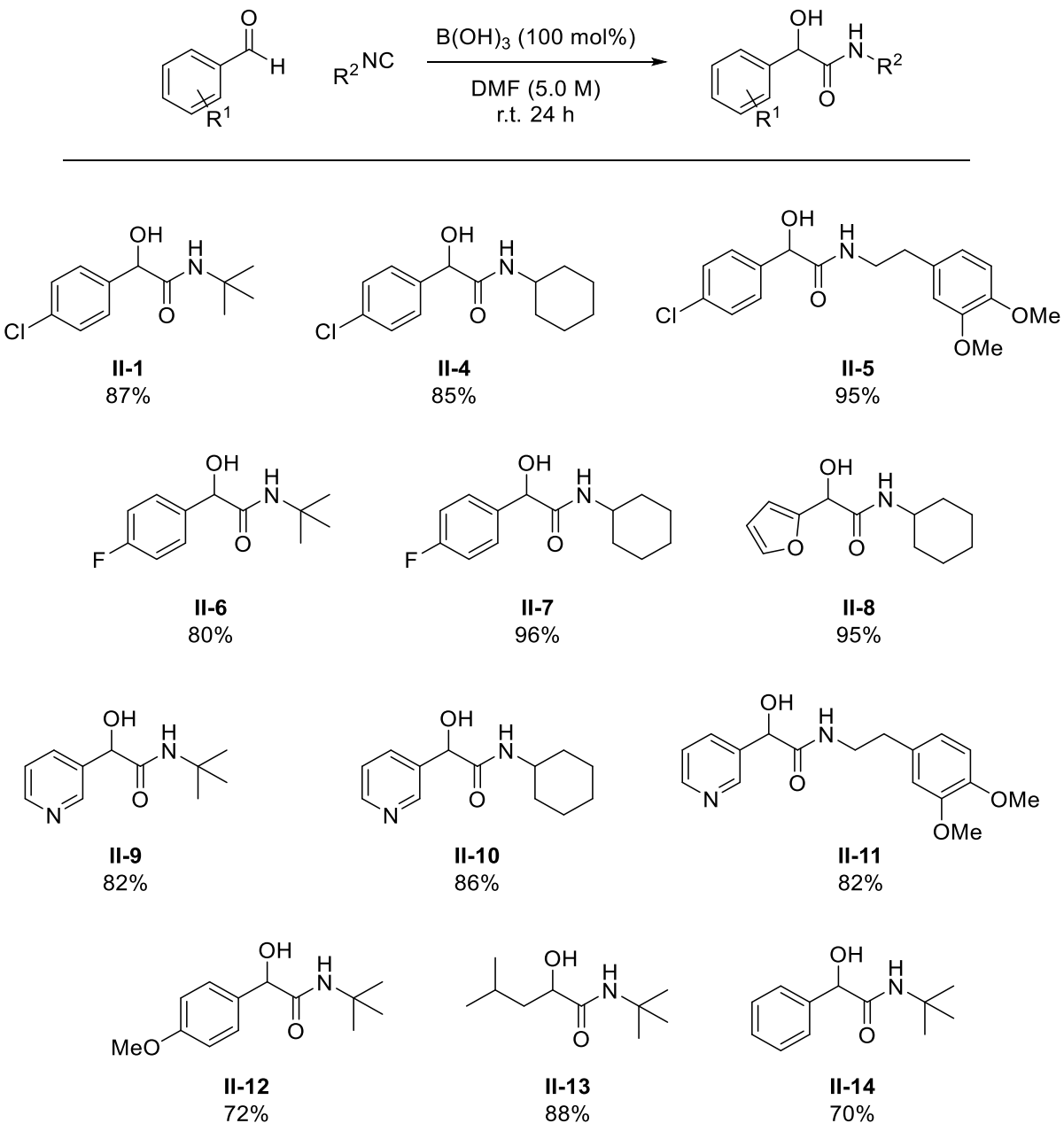


Schéma II-25. Synthèse de différents mandélamides par une réaction de type Passerini.

II.3.b. Synthèse de 2,5-dihydrofuranes par une séquence monotope

Ces α -hydroxyamides ont ensuite été engagés dans la séquence optimisée (Schéma II- 26).

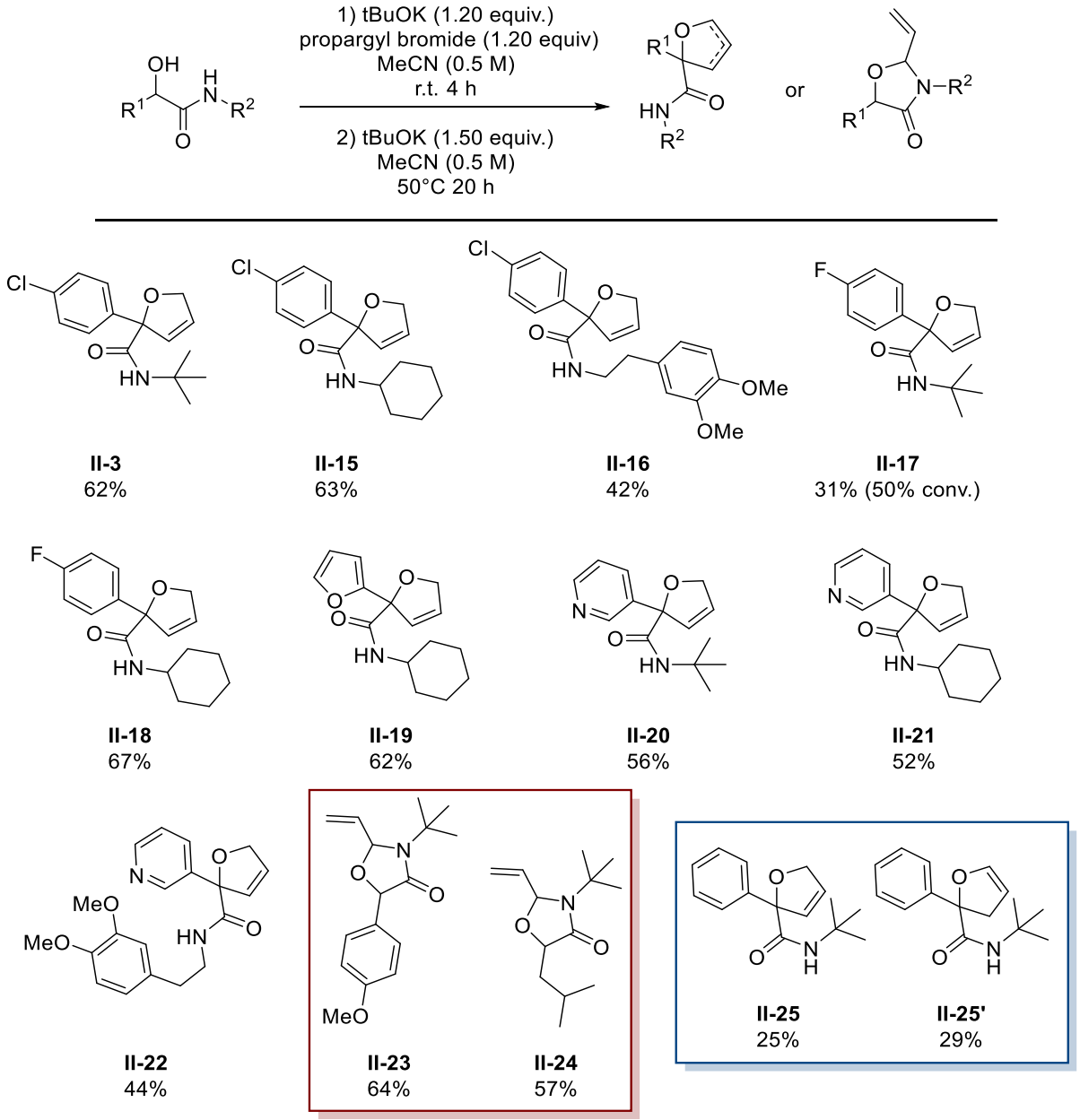


Schéma II-26. Hydrofuranes synthétisés par cyclisation 5-*endo dig* à partir des hydroxyamides précédents.

Les hydrofuranes ont ainsi pu être obtenus à partir des produits de départ correspondant avec des rendements allant de 42 à 63 % ; parmi les produits conduisant aux 2,5-dihydrofuranes. Les meilleurs rendements ont été obtenus avec des amides substitués par des groupements encombrants au niveau de l'azote, le groupement *tert*-butyle donnant les meilleurs

rendements. Il a de plus été observé que la substitution de la position énolisable exerçait une influence non seulement sur le rendement de la réaction mais aussi sur la structure du produit de cyclisation.

Lorsque la position énolisable était substituée par un groupement aliphatique ou groupement aromatique riche, les oxazolidinones **II-23** et **II-24** ont pu être isolées avec des rendements de 57 et 64% respectivement. Lorsque la position énolisable était substituée par un simple groupement phényle, deux hydrofuranes différents ont été obtenus avec un rendement global de 54%. La formation de ces deux régioisomères ne peut s'expliquer que par une isomérisation de l'alcyne en allène suivie d'une cyclisation 5-*endo dig* de l'énolate (Schéma II- 27, A). Dans le cas du composé aliphatique et du composé *p*-méthoxy-phényle, un mécanisme expliquant la formation de cet hétérocycle serait celui d'une isomérisation de l'alcyne en allène suivi d'une cyclisation 5-*exo dig* de l'amide déprotoné sur l'allène formé (Schéma II- 27, B).

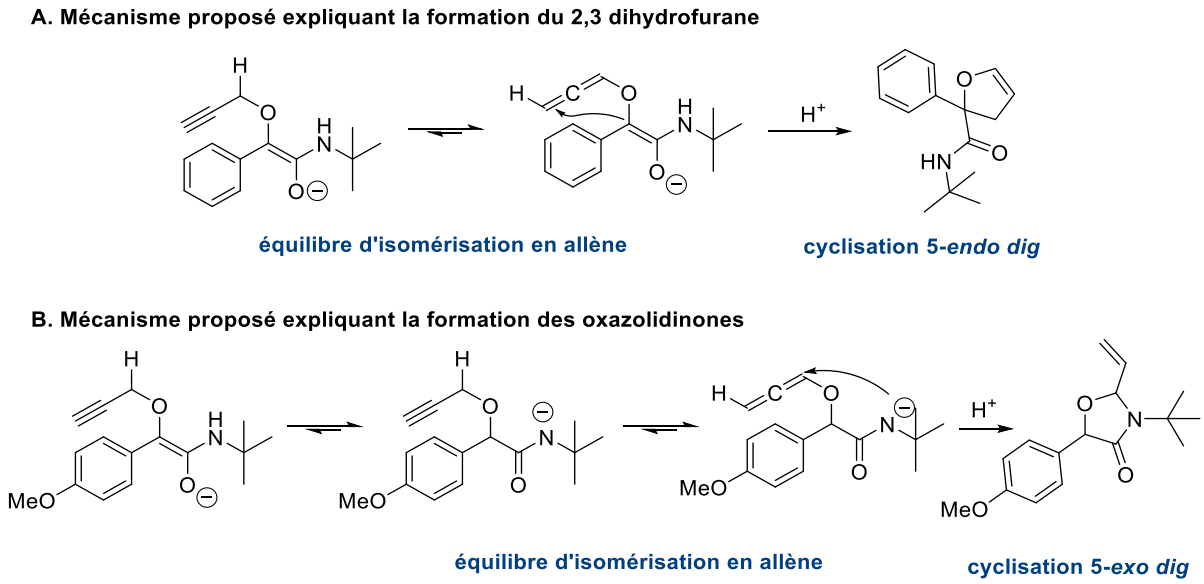


Schéma II-27. Mécanismes proposés expliquant la formation du 2,3-dihydrofurane et de l'oxazolidinone

Intrigué par les résultats obtenus lors du scope de la réaction nous avons décidé d'étudier davantage le mécanisme de la réaction afin d'expliquer les tendances observées.

III. Etude du mécanisme de la réaction de cyclisation

III.1 Position du problème

La formation de 4,5 dihydrofurane et d'oxazolidinone comme produits secondaires met en avant l'existence de trois étapes élémentaires qui peuvent se produire lorsque l'*O*-propargyloxyamide est déprotoné (Schéma II- 28):

- isomérisation de l'alcyne pour former un allène (étape A),
- cyclisation de l'énolate d'amide sur le système insaturé (étape B),
- Cyclisation de l'amide déprotoné sur le système insaturé (étape C).

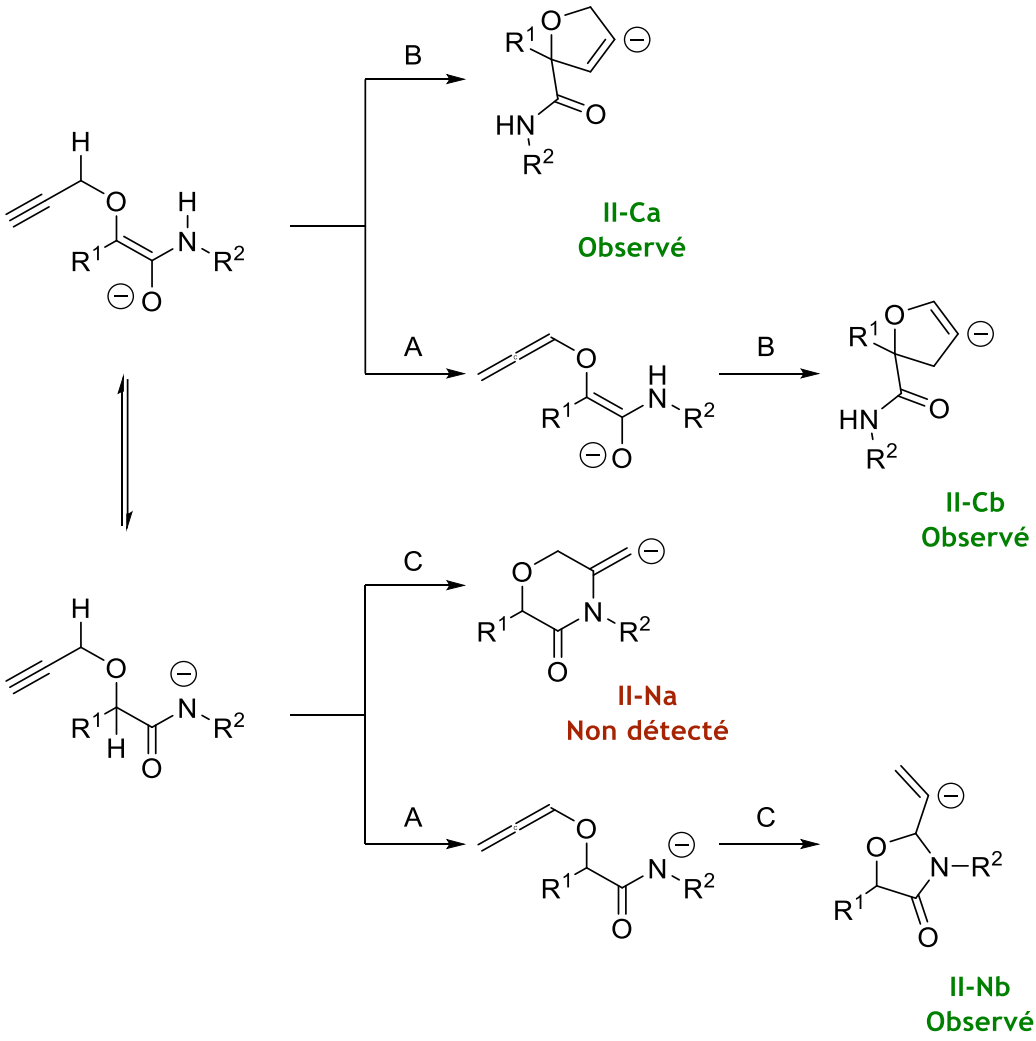


Schéma II- 28. Composés possibles qui peuvent être obtenus à partir du substrat déprotoné.

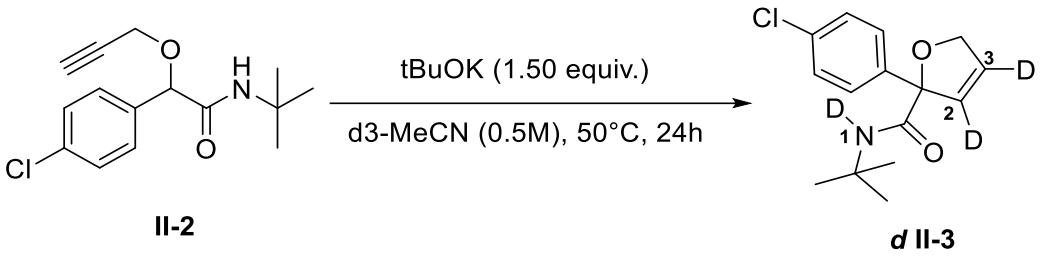
En tenant compte des trois étapes élémentaires possibles, ce modèle simple montre qu'il est possible d'obtenir quatre composés différents obtenus soit par la cyclisation de l'énolate d'amide (composés **II-Ca** et **II-Cb**), soit par la cyclisation de l'amide déprotoné (composés **II-Na** et **II-Nb**). Cependant, parmi les quatre composés différents qui peuvent être obtenus à l'aide de ce modèle simple, le composé **II-Na**, qui provient de la cyclisation directe 6-*exo dig* de l'anion amide sur l'alcyne, n'a jamais été observé. De plus, d'après les observations expérimentales, le substituant présent en α de la fonction amide a une très forte influence sur l'anion généré dans le milieu ainsi que sur son mode de cyclisation.
Ce constat semble *a priori* contradictoire d'après les règles de Baldwin qui assurent la faisabilité d'une cyclisation anionique de type 6-*exo dig* sur triple liaison : ce résultat surprenant nous a donc incités à étudier plus en détail le mécanisme de réaction. D'après les résultats obtenus lors de l'évaluation du scope de la réaction, la stabilité relative de l'anion obtenu lors de la déprotonation semble être cruciale afin de déterminer le type de cyclisation.

Avec ces deux paramètres clairement définis, nous avons conduit une expérience de deutération, soumis d'autres substrats modèles à nos conditions de cyclisation et effectué des calculs de chimie quantique afin d'avoir une meilleure idée de la stabilité relative des différentes structures anioniques impliquées, et avoir des indications sur les phénomènes d'isomérisation de l'alcyne en allène. La modélisation des substrats nous a permis de discuter de l'influence de l'encombrement stérique sur les différents modes de cyclisation.

III.2 Etude de la stabilité de l'espèce anionique

III.2.a. Expérience de deutération

Le substrat modèle **II-2** a été soumis à une expérience de deutération dans le but de déterminer les positions acides de ***α*-*O*-propargyloxyamide** : la réaction de cyclisation a été réalisée dans de l'acétonitrile deutéré en présence de 1,50 équivalent de ^{t}BuOK à 50°C pendant 24 h et a conduit à la formation de dihydrofurane deutéré ***d*-II-3** (Schéma II-29).



II-2 ***d* II-3**

Schéma II-29. Expérience d'incorporation de deutération utilisant le modèle de substrat.

Étonnamment, trois positions 1-3 dans la structure finale ont été deutérées. Ce constat peut en effet être rationalisé. Compte tenu de la basicité relativement élevée de ^{t}BuOK employée dans cette réaction, la deutération de la position 1 et 2 peut facilement s'expliquer par la déprotonation de l'amide ou de l'alcyne terminal par la base et la re-protonation par l'acétonitrile qui agit comme un donneur de deutérium. Pour la deutération de la position 3, l'incorporation de deutérium ne peut résulter que de l'anion vinylique obtenu après cyclisation 5-*endo dig*, qui est reprotoné par le solvant.

Ce premier résultat souligne la présence d'au moins trois positions acides différentes qui, dans le cas d'un substrat modèle, peuvent être déprotonées par la base. Toutefois, la formation des 2,3-dihydrofuranes et d'oxazolidinones pour certains substrats révèle également l'existence d'une autre position acide pouvant également être déprotonée, conduisant à la formation de l'intermédiaire allène. Avec tous ces résultats en main, nous pouvons imaginer qu'en présence de base, il existe un équilibre entre quatre espèces différentes A-D dans le mélange réactionnel (Schéma II-30).

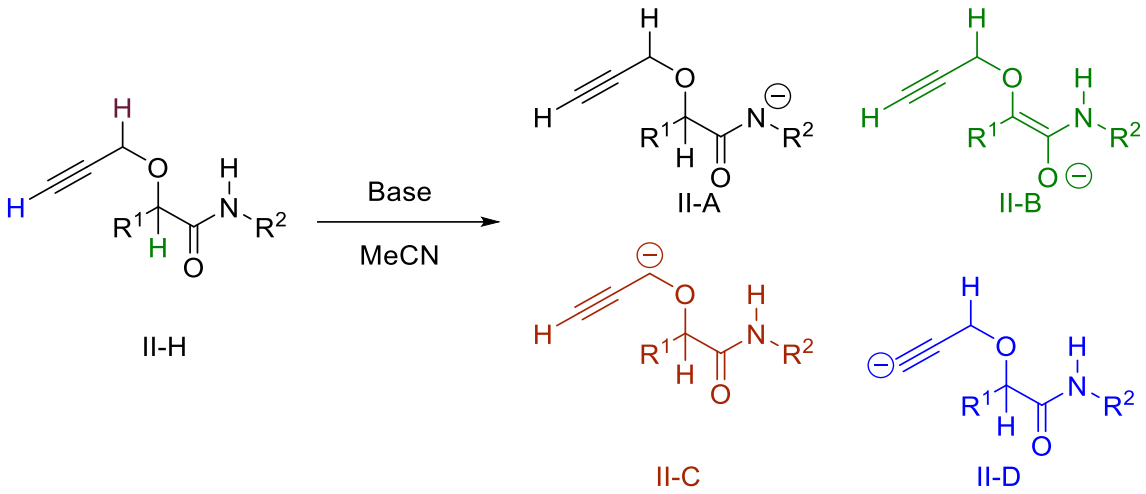


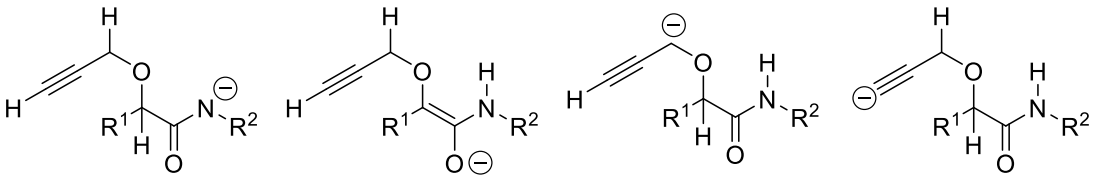
Schéma II-30. Espèces anioniques qui peuvent être obtenues par la déprotonation du substrat modèle.

Ces quatre composés qui peuvent être présents dans le milieu sont à l'origine de la diversité moléculaire observée lors de la réaction. Néanmoins, en fonction du Schéma de substitution sur l'énolate d'amide et l'amide, les équilibres entre ces structures peuvent être modifiés, modifiant les proportions relatives des quatre anions dans le milieu.
Pour avoir une meilleure compréhension de l'effet des substituants sur les énergies relatives entre ces quatre anions, ceux-ci ont été modélisés par une méthode de DFT et leurs énergies respectives ont été comparées.

III.2.b. Influence de la substitution de l'amide sur la stabilité des anions

Les différentes structures anioniques **II-A, II-B, II-C et II-D** ont été modélisées à l'aide du logiciel Gaussian 09 : Les structures ont été optimisées en utilisant M062X comme fonctionnelle et en utilisant la base de Popple 6-31G(d,p). Les structures des anions ont été optimisées dans l'acétonitrile qui a été modélisé en utilisant le modèle PCM. Une analyse de fréquence a été réalisée pour obtenir les informations thermodynamiques des différents anions, ce qui nous a permis de comparer les énergies de stabilisation de chaque structure et l'influence des substituants sur les énergies relatives de ces anions (Tableau I-2).

Tableau II-2. L'énergie de l'anion I-A a été définie comme référence



II-A II-B II-C II-D

Entrée	Substituant	II-A	II-B	II-C	II-D
1	R= 4-ClPh	0	-1.0	12.4	5.1
2	R=Ph	0	0.9	12.0	4.6
3	R=4-MeOPh	0	4.0	11.6	4.2
4	R=Me	0	13.0	7.2	-0.7

En utilisant comme référence l'énergie de l'anion centré sur l'azote pour chaque substrat, différentes tendances peuvent être remarquées. Les anions portant un substituant aromatique en position énolique se comportent de la même manière : les anions amides **II-A** et les énolates d'amide **II-B** ont des énergies similaires, la différence d'énergie la plus élevée étant observée lorsque le cycle aromatique est substitué par un groupe méthoxy- (entrée 3), ce qui déstabilise l'énolate de 4 kcal.mol^{-1}. Cette déstabilisation de l'énolate d'amide pourrait donc expliquer la différence de réactivité du composé **II-12** par rapport aux autres dérivés mandélamides synthétisés ; toutefois il ne permet pas d'expliquer pourquoi la cyclisation observée est une cyclisation 5-*exo dig*. De la même manière il est possible de rationaliser la régiosélectivité de la cyclisation de composé **II-13** avec ce premier modèle : là aussi l'anion **II-B** est moins stable que l'anion **II-A** de 13 kcal.mol^{-1} expliquant la formation d'oxazolidinone **II-24**.

Pourtant, dans le cas des énolates d'amides substitués par un phényle ou un *p*-chlorophényle, la différence d'énergie entre les deux anions ne sont respectivement que de 1.0 et -0.9 kcal.mol^{-1} : ces différences ne sont pas suffisantes pour expliquer la complète sélectivité envers la formation des hydrofuranes dans le cas de ces composés. En effet, si la réaction était principalement contrôlée par la stabilité thermodynamique de l'anion généré, un mélange d'hydrofurane et d'oxazolidinone aurait dû être observé, ce qui n'est pas le cas.

De plus, en comparant l'énergie relative des anions **II-B** et **II-C** dans le cas de l'amide substitué par un groupement Ph (entrée 3), il semblerait que la déprotonation de la position propargylique soit beaucoup moins favorable que la formation de l'énolate, ce qui ne permet pas d'expliquer l'isomérisation de l'alcyne en allène dans de cas des composés **II-23**, **II-24** et **II-25**.

Par conséquent, le mode de cyclisation de cette réaction n'est pas seulement contrôlé par le facteur de stabilité thermodynamique de l'anion généré et les facteurs de type cinétique doivent certainement jouer un rôle très important dans le processus d'isomérisation alcyne/allène, mais aussi lors de la cyclisation des anions, ce que nous avons étudié par la suite.

III.3 Brève étude du phénomène d'isomérisation alcyne/allène

D'après notre modèle théorique, certes simple, il semblerait que le processus d'isomérisation de l'alcyne en allène ne soit pas uniquement contrôlé thermodynamiquement. Ainsi, nous avons tenté de déterminer le mécanisme réactionnel conduisant à cette isomérisation. Nous avons tout d'abord envisagé l'hypothèse que cette isomérisation proviendrait d'une migration intramoléculaire du proton propargylique. Deux mécanismes pour cette déprotonation intramoléculaire ont été proposés reposant sur un *shift* H 1,5 assisté soit par l'énolate d'amide soit par l'anion centré sur l'azote (Schéma II-31).

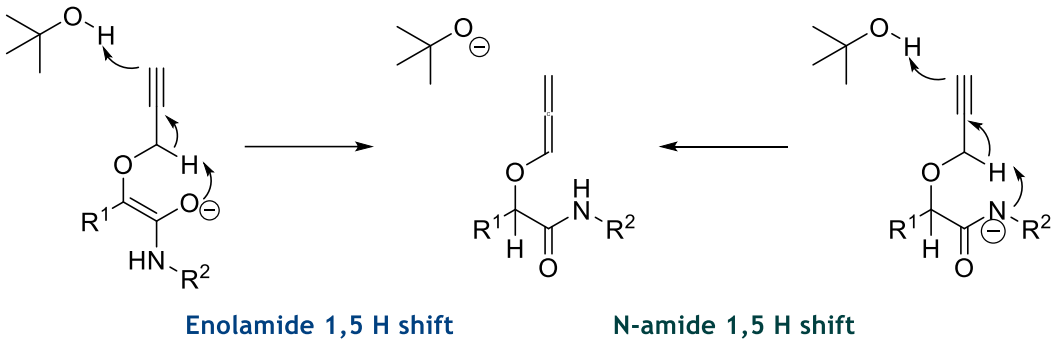
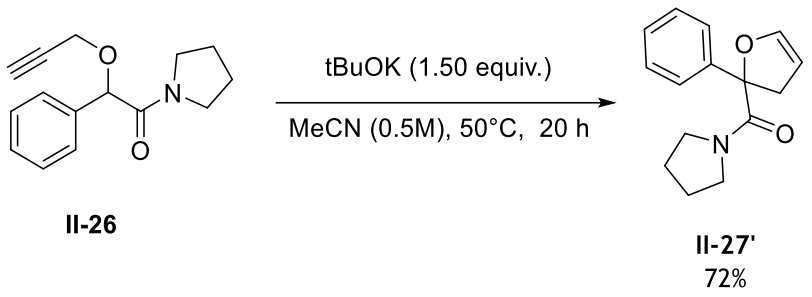


Schéma II-31. Mécanismes proposés pour l'isomérisation alcyne/allène par *shift* 1,5 d'un proton

Afin de vérifier si cette isomérisation était liée à la présence d'un proton acide sur l'amide, nous avons synthétisé l'amide tertiaire **II-26**, que nous avons soumis aux conditions de cyclisation. (Schéma II-32).



II-26 **II-27'** 72%

Schéma II-32. Application des conditions de cyclisation à un amide tertiaire.

Après 20 h, nous avons pu isoler le produit **II-27'** dont la structure provient de la cyclisation de l'énolate d'amide sur l'allène, ce qui nous indique que le mécanisme d'isomérisation n'est pas nécessairement lié à la présence d'un amide secondaire sur la molécule. Ainsi un mécanisme probable de cette isomérisation de l'alcyne en allène serait lié à la possibilité d'une migration 1,5 d'un proton entre la position propargylique et l'énolate d'amide.
Afin de confirmer cette hypothèse de migration intramoléculaire du proton conduisant à l'isomérisation de l'alcyne en allène, d'autres essais devraient être réalisés employant des mandélamides ne présentant pas de proton acide en position α de l'amide (Schéma II- 33). Il serait ainsi possible de mettre en évidence un processus intermoléculaire de déprotonation où le couple ^{t}BuOK/ ^{t}BuOH permettrait de déprotoner la position propargylique puis de re-protoner l'anion allenyle formé dans le milieu.

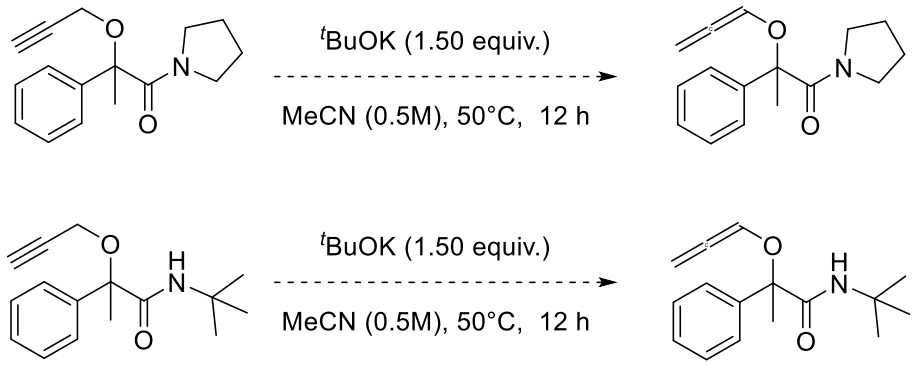


Schéma II-33. Autres réactions non réalisées aidant à la compréhension du mécanisme d'isomérisation de l'alcyne en allène

III.4 Modélisation de la réaction : accès à l'énergie d'activation de la réaction

Les produits secondaires obtenus au cours de cette étude ont montré la présence d'un équilibre entre les espèces anioniques au cours de la réaction. Cependant, l'analyse de la stabilité relative des anions formés lors de la réaction n'est pas suffisante pour rationaliser les différents types de réactivité observés entre les α-propargyloxyamides portant des substituants riches en électrons ou des chaînes aliphatiques. Afin d'avoir une meilleure description de la réaction et de comprendre la sélectivité de la réaction, nous avons décidé de modéliser l'étape de cyclisation 5-*endo dig* de l'énolate d'amide ainsi que le processus de cyclisation 6-*exo dig* de l'anion azoté pour un substrat modèle (Figure II-6).
En effet, parmi les quatre séquences présentées précédemment, seule la réaction de cyclisation 6-*exo dig*, n'a pas été observée expérimentalement. Nous avons donc modélisé cette réaction de cyclisation et l'avons comparé au chemin réactionnel de cyclisation 5-*endo dig*. La fonction électronique de densité a été calculée en utilisant la fonctionnelle M062X, développée par Truhlar en utilisant la base 6-31G(d,p). De plus, nous avons choisi un modèle continu polarisable (PCM) afin de modéliser le solvant de la réaction.

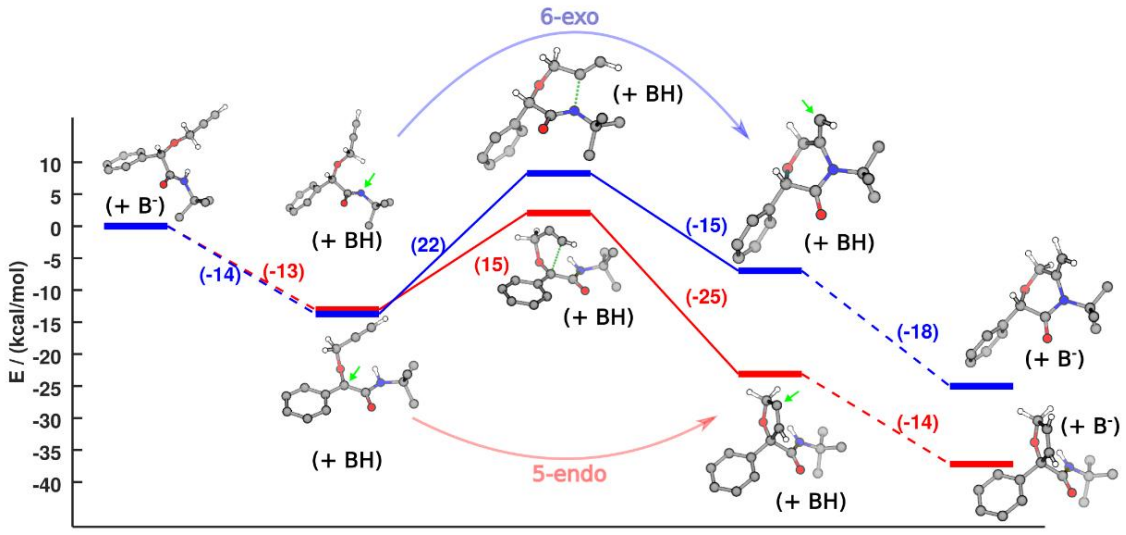


Figure II-6. Voies de réaction pour la (C)-5-*endo dig* et (N)-6-*exo dig* cyclization sur le système alcyne.

Tout d'abord il est important de noter que la formation de l'anion centré sur l'amide et de l'énolate à partir du *O*-propargyloxy-amide de départ et de la base conjuguée de

l'acétonitrile sont deux processus thermodynamiquement favorables, ce qui est en accord avec les observations expérimentales. De plus, nous pouvons constater que la différence d'énergie entre les deux anions obtenus est de 1 kcal.mol^{-1} ce qui correspond au résultat obtenu lors de l'étude de la stabilité relative des différents anions.
Nous avons ensuite examiné les deux processus de cyclisation et déterminé l'enthalpie libre d'activation pour la cyclisation 5-*endo dig* (en rouge) et 6-*exo dig* (en bleu).

Dans le cas de la cyclisation 5-*endo dig*, le profil réactionnel obtenu indique que cette transformation est à la fois cinétiquement et thermodynamiquement favorable : l'énergie de Gibbs de l'état de transition obtenu se situe seulement 15 kcal.mol^{-1} au-dessus de l'enthalpie libre de l'anion énolate indiquant que le processus de cyclisation est cinétiquement favorable. D'autre part, la stabilité relative du produit cyclique par rapport à l'énolate d'amide indique que ce dernier est moins stable de 10 kcal.mol^{-1} que l'anion vinylique, ce qui indique que le processus de cyclisation est thermodynamiquement favorable.
Dans le cas de la cyclisation 6-*exo dig* de l'anion amide sur l'alcyne, celle-ci est moins favorable à la fois d'un point de vue cinétique et thermodynamique. En effet, l'enthalpie libre d'activation de cette dernière est 7 kcal.mol^{-1} supérieure à la cyclisation 5-*endo*, ce qui permet en partie d'expliquer la sélectivité de la cyclisation dans le cas des amides substitués par des groupements électroattracteurs, mais cette barrière d'activation n'est pas suffisamment importante pour exclure un processus de cyclisation 6-*exo dig*. Toutefois, d'un point de vue thermodynamique, la formation du produit n'est pas favorisée, puisque l'énergie de celui-ci est supérieure de 7 kcal.mol^{-1} à celle du produit de départ et de 10 kcal.mol^{-1} par rapport au produit de cyclisation 5-*endo dig*. Il en résulte donc un déplacement d'équilibre en faveur du produit de cyclisation 5-*endo dig*, ce qui permettrait d'expliquer pourquoi le produit de cyclisation 6-*exo dig* n'est pas observable expérimentalement.

Par la suite nous avons voulu savoir plus précisément quels facteurs stéréo-électroniques étaient à l'origine de la différence d'énergie entre les deux états de transitions. (Figure II-7)

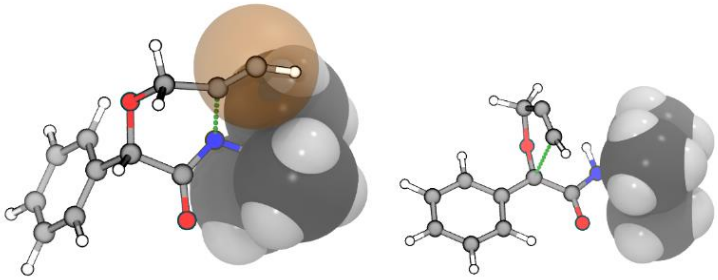


Figure II-7. Géométries des états de transition (à gauche : cyclisation 6-*exo dig* , à droite : cyclisation 5-*endo dig*), les sphères de Van der Waals sont représentées autour de la zone réactive.

En comparant la structure des deux états de transition obtenus, une différence notable en termes de gêne stérique est observable autour de la zone réactive.

Pour l'état de transition de l'adduit 6-*exo dig*, une forte gêne stérique se produit entre le substituant *tert*-butyle de l'amide et le carbone terminal de l'alcyne ce qui déstabilise l'état de transition de la réaction. A l'inverse, dans le cas de la cyclisation 5-*endo dig*, le substituant amide est suffisamment éloigné de la zone réactive ne créant ainsi aucune gêne stérique avec la chaîne propargylique.

IV. Extension de la méthodologie : vers la synthèse de dièmes par cyclisation anionique

IV.1 Résultats préliminaires

Après avoir étudié les dérivés présentant un alcyne terminal, l'effet de la substitution sur la position terminale de l'alcyne a été analysé. Les composés **II-28** et **II-29** ont été synthétisés à partir de **I-1** en utilisant du bromure de 2-butynyle pour le composé I**I-28** ou au travers d'une séquence de propargylation suivi d'une réaction de Sonogashira pour le composé I**I-29** (Schéma II-34).

Ces derniers ont été engagés dans la réaction de cyclisation développée générant les 2,5-dihydrofuranes avec des rendements corrects de 68 et 45% (Schéma II-35).

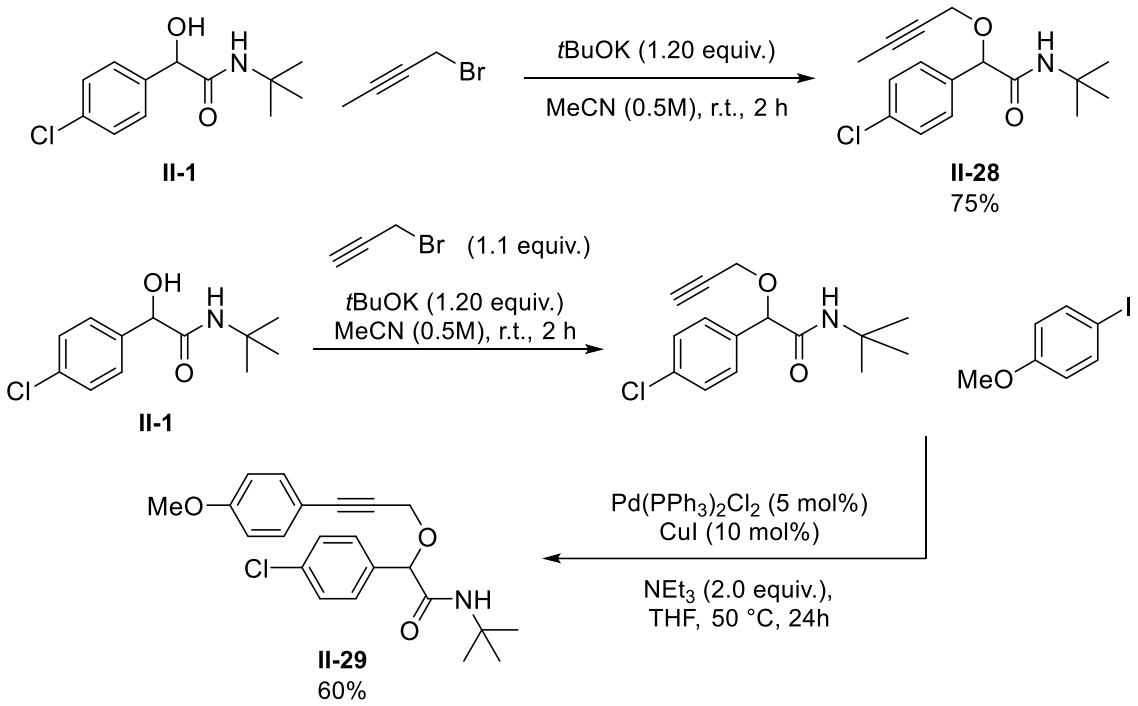


Schéma II-34. Synthèses de deux premiers dérivés propargyliques substitués

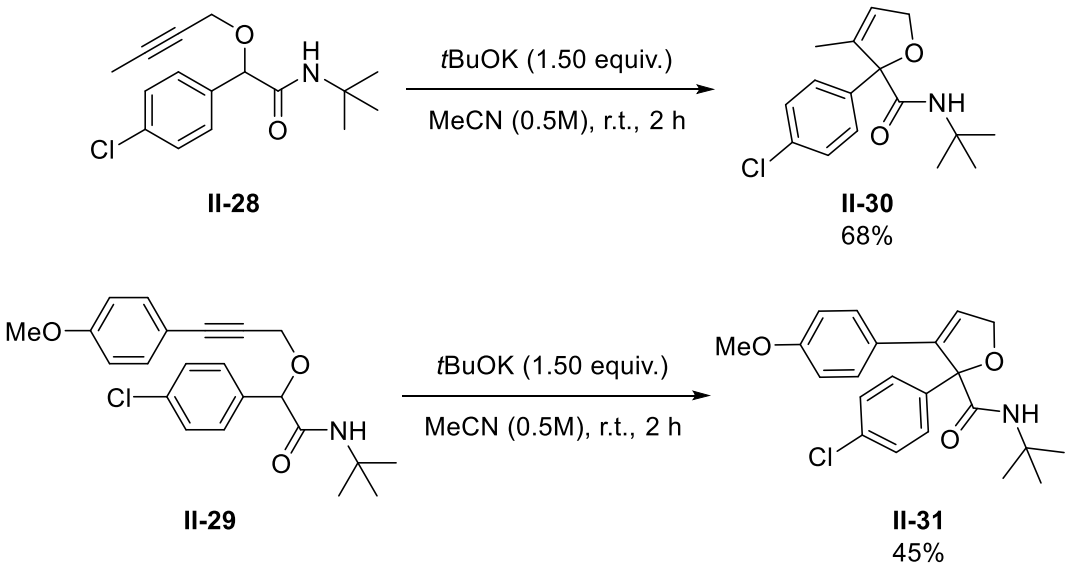


Schéma II-35. Formation de dihydrofuranes aux structures plus complexes

Ce résultat positif nous encouragea à approfondir davantage cette méthodologie. Afin d'avoir une meilleure compréhension de l'influence du substituant en position terminale sur la réaction de cyclisation, il fut envisagé de synthétiser les différents adduits de départs à partir du réactif **II-2** en fonctionnalisant la position terminale de l'alcyne directement. En raison des différentes positions acides du substrat et des problématiques de cyclisation 5 *endo dig*-, les essais de fonctionnalisation de l'alcyne ont nécessité l'emploi de condition favorisants la déprotonation de l'alcyne. C'est pourquoi des essais d'alkylations de la position terminale en présence d'une quantité catalytique de cuivre furent essayés, mais des réactifs tels que le bromure de benzyle ou l'iodure de propyle ne montrèrent aucune réactivité vis-à-vis de **II-2**. En revanche, lorsque l'hydroxyamide **II-2** fut traité avec 1.5 équivalent de bromure d'allyle en présence de 5 mol% de CuI le produit d'allylation correspondant **II-32** put être isolé avec un excellent rendement de 95% (Schéma II-36).

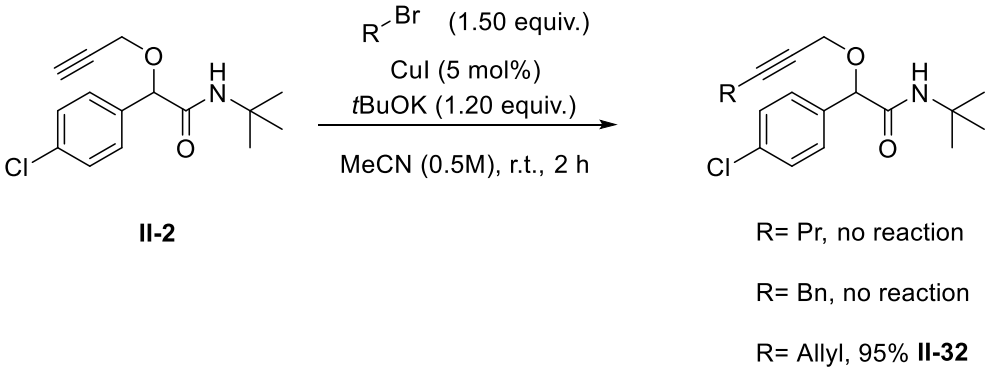
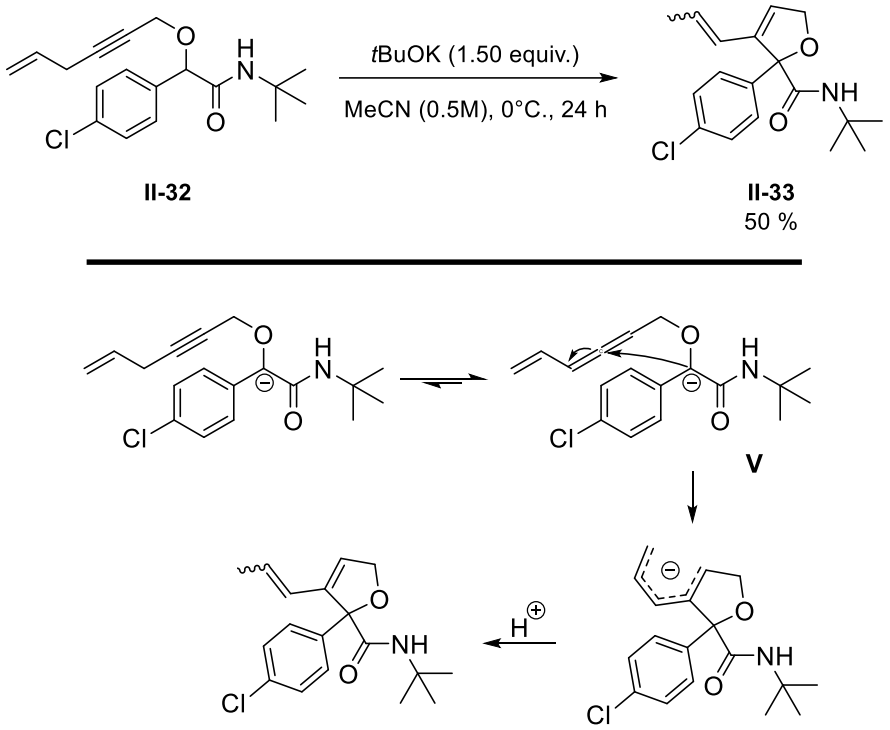


Schéma II-36. Essais d'alkylation de la position terminale de l'alcyne en présence de cuivre

Ce dernier produit fut engagé dans les conditions similaires aux conditions de cyclisation et les diènes (*E)* et *(Z)* **II-33** ont pu être isolés avec un rendement de 50%. La formation de ces diènes peut être expliqué *via* une séquence de deux étapes : tout d'abord une isomérisation de l'alcyne de départ en milieu basique conduisant à la formation d'un vinylallène, puis la cyclisation de l'énolate d'amide de type 5 *endo*/*exo dig* sur ce système conjugué (Schéma



II-37)

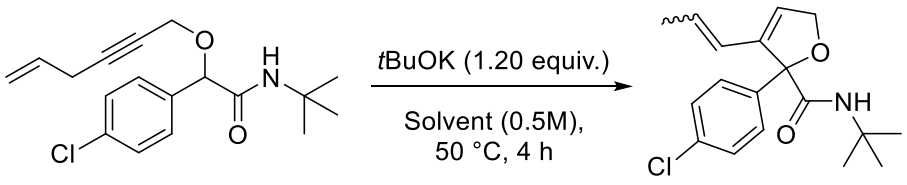
Schéma II-37. Synthèse d'un mélange de diène à partir du dérivé allylé et mécanisme réactionnel proposé

La possibilité d'obtenir simplement des adduits de métathèse ene-yne (nécessitant normalement l'utilisation de complexes de ruthénium coûteux pour leur synthèse), et les possibilités synthétiques offertes par ces diènes, avec par exemple leur utilisation dans des réactions de Diels-Alder, nous a poussé à développer une nouvelle méthodologie sur ces dérivés propargyliques allylés.

IV.2 Optimisation de la réaction

A partir de ce premier résultat, de nouvelles conditions de cyclisation ont été recherchées afin d'améliorer le rendement et la sélectivité de la réaction : l'effet du solvant sur la réaction a été analysé en premier (Tableau I-3).

Tableau II-3. Influence du solvant sur la réaction de cyclisation



II-32 **II-33**

Entrée	Solvant (C)	Conversion	Rendement	*d.r.*
1	MeCN (0.5 M)	100	55	74/26
2	EtOH (0.5 M)	0	-	-
3	DMF (0.5 M)	100	61	60/40
4	DMSO (0.5 M)	100	degradation	-
5	THF (0.5 M)	100	63	89/11
6	Toluene (0.5 M)	100	62	89/11

Le rendement RMN et la diastereoselectivité de la réaction ont été évalués en utilisant du 1,3,5-trimethoxybenzene comme étalon standard – l'isomère majoritaire n'a pas été déterminé

Une tendance reliant le rendement de la réaction à la polarité du solvant peut être observée. En effet l'utilisation de l'acétonitrile, solvant assez polaire, conduit à la formation du mélange de diène avec un rendement RMN de 55% ce qui est en accord avec le résultat préliminaire. Un rendement similaire est obtenu lorsque l'acétonitrile est remplacé par le DMF. En revanche lorsque le DMSO est utilisé comme solvant, seule une dégradation du produit de départ est observée. Le cas de l'éthanol (entrée 2) est plus particulier, en effet l'utilisation de *t*BuOK dans l'éthanol conduit à la déprotonation du solvant. La nouvelle base formée n'étant pas suffisamment forte, le produit de cyclisation n'est pas observé.
Enfin, l'utilisation de THF ou de toluène, solvants moins polaires conduisent tous les deux à un bon rendement de 75% et un complète conversion. De plus, une augmentation de la diastéréosélectivité de la réaction est observée avec un ratio de 89:11. En raison de la faible solubilité du *t*BuOK dans le toluène qui pourrait conduire à des problèmes de reproductibilité de la réaction, le THF a été choisi comme solvant pour la suite de l'optimisation.

Cette réaction devant être catalytique en base, un essai de cyclisation a été tenté en employant 0.4 équivalent de base : malheureusement un mélange complexe de plusieurs système conjugué a été observé par RMN. D'après le mécanisme proposé, il a été supposé que l'anion bis-allylique généré pouvait conduire à d'autres composés cycliques en fonction du mode de re-protonation (Schéma II-38).

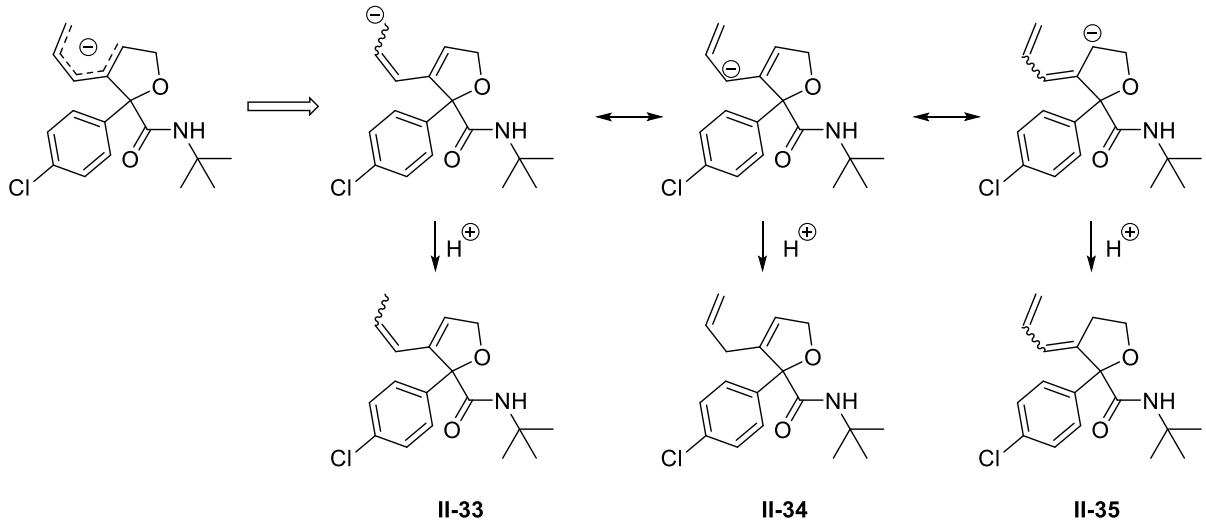


Schéma II-38. Différentes formes mésomères de l'anion bis-allylique, conduisant à la formation de différents régioisomères

Avant de continuer l'optimisation de la transformation, des essais ont été effectué afin de confirmer notre hypothèse : l'adduit I**I-32** a été mis en présence de 1.20 équivalents de base à -80°C pendant 3 heures, et il a été possible d'isoler le vinyle allène **V** avec 70% de rendement. Dans un second temps la même réaction a été conduite à -20°C et cette fois-ci un mélange de diènes a été obtenus correspondant à I**I-33** et avec un ratio de 4 : 5 en faveur du diène I**I-35** (Schéma II-39).

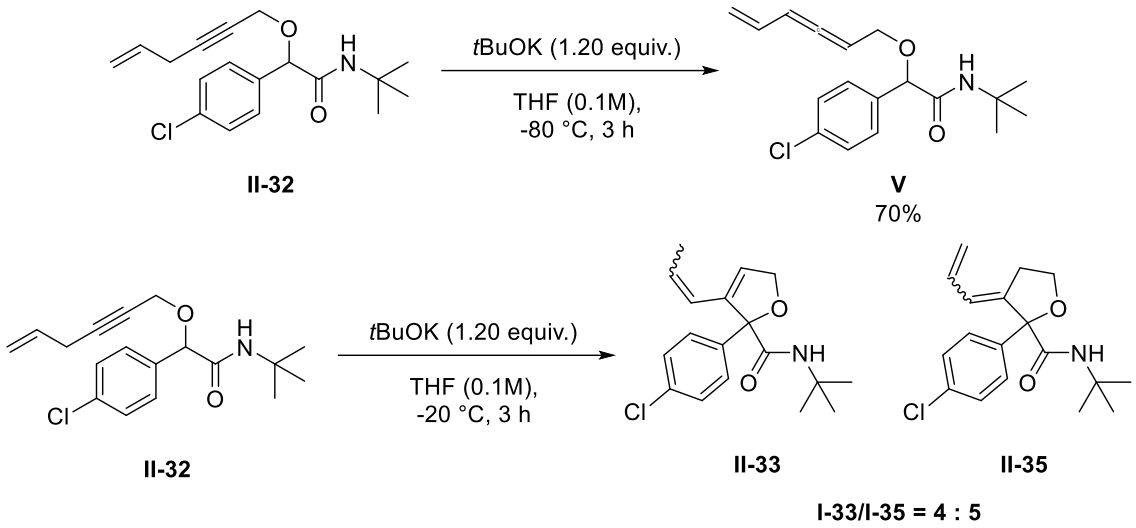
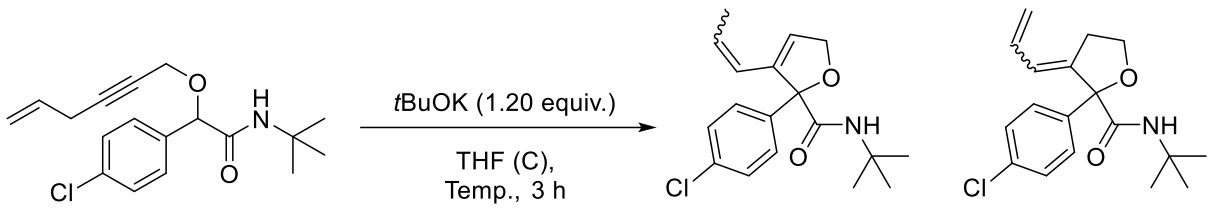


Schéma II-39. Essai permettant l'identification de sous-produits potentiels lors de la réaction de cyclisation

Ces deux premiers essais ont ainsi permis de montrer que la température présentait un effet sur la distribution des produits obtenus lors de l'étape de cyclisation. Nous avons alors tenté de trouver des conditions permettant la formation sélective du produit **II-35** et des essais à différentes températures et concentrations ont été effectués (Tableau I-4).

Tableau II-4. Etude de la sélectivité de la réaction



Entrée	Température	Concentration	Conversion (rendement)	I-33/I-35
1	50 °C	0.5 M	100 (63)	100/0
2	r.t.	0.5 M	100 (61)	95/5
3	-40 °C	0.5 M	80 (40)	55/45
4	r.t.	0.1 M	100 (70)	70/30

le taux de conversion et le rendement RMN de la réaction ont été mesurée en utilisant du 1,3,5 triméthoxy-benzene comme étalon standard

Ainsi, il a été observé qu'une diminution de la température favorise la formation du diène **I-35**. : alors qu'à 50°C ce dernier n'est pas détectable par RMN (entrée 1), la quantité de celui-ci devient comparable à du diène **I-32** à -40°C. De même, lorsque lors de la diminution de la concentration de la réaction, une évolution du ratio en faveur du diène **I-35** a été remarquée avec près de 30% du **I-35** dans le mélange réactionnel lorsque la concentration est diminuée à 0.1 mol. L^{-1} (entrée 4).

IV.3 Scope de la réaction – Conclusion

Une fois les conditions optimales obtenues, deux autres substrats de départs ont été synthétisés et ont été engagés dans les conditions de cyclisations afin d'obtenir des diènes correspondants. Malheureusement, une forte chute de rendement fut observée pour les substrats synthétisés indiquant que cette réaction est fortement dépendante du substrat (Schéma II-40).

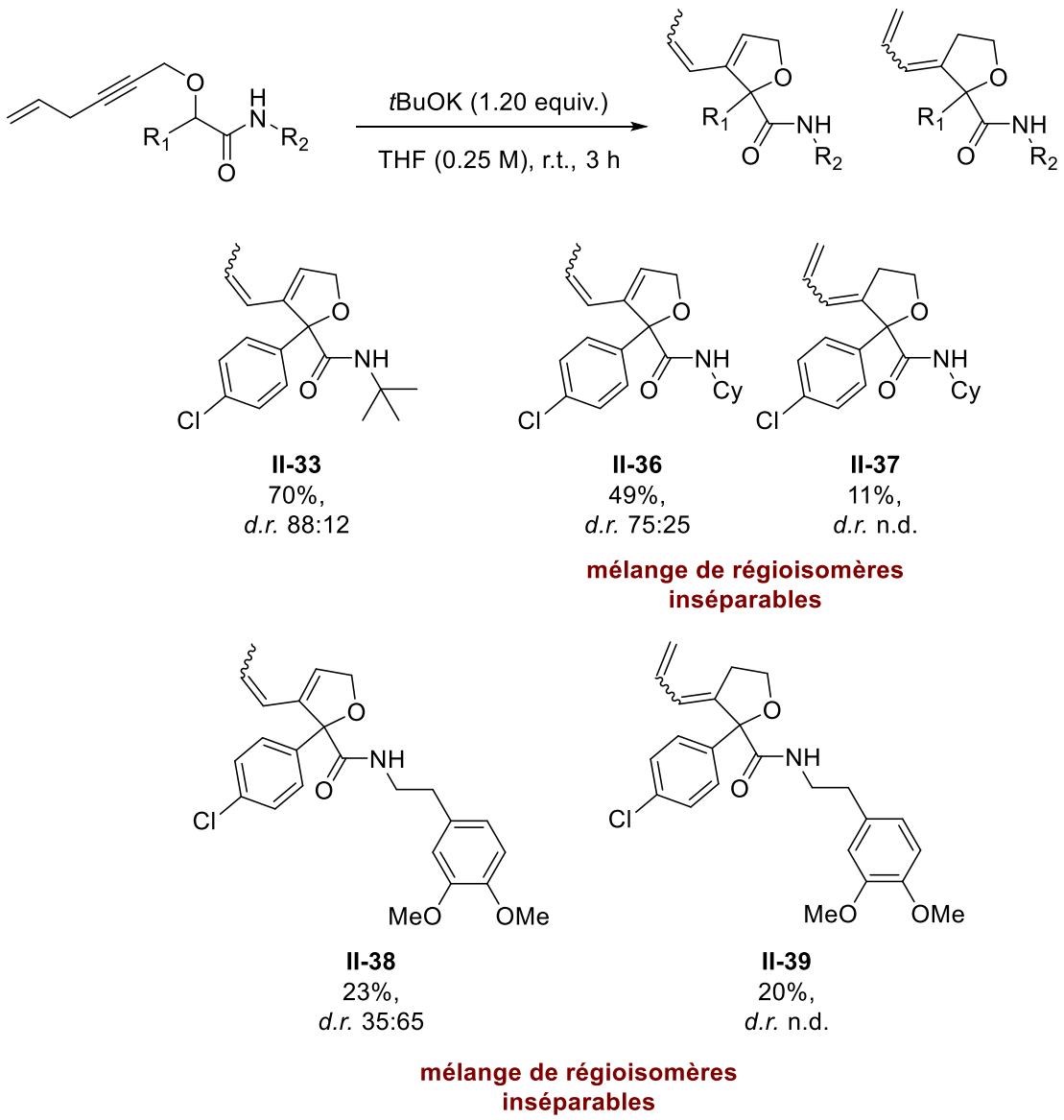


Schéma II- 40. Premiers exemples de cyclisation de substrats de départ.

Nous avons alors décidé d'abandonner ce sujet et de nous intéresser à la réactivité d'une autre famille de réactifs présentant des insaturations : les nitro-arènes.

V. Références bibliographiques

[1] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
[2] R. E. Dessy, S. A. Kandil, *J. Org. Chem.* **1966**, *30*, 3857–3860.
[3] S. A. Kandil, R. E. Dessy, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3027–3034.
[4] G. L. Hekkert, W. Drenth, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1961**, *80*, 1285–1304.
[5] A. L. J. Beckwith, I. A. Blair, G. Phillipou, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2251–2254.
[6] A. L. J. Beckwith, G. Moad, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 472–473.
[7] T. Ohnuki, M. Yoshida, O. Simamura, M. Fukuyama, *Chem. Lett.* **1972**, *1*, 999–1004.
[8] M. J. Campbell, P. D. Pohlhaus, G. Min, K. Ohmatsu, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9180–9181.
[9] I. V. Alabugin, V. I. Timokhin, J. N. Abrams, M. Manoharan, R. Abrams, I. Ghiviriga, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10984–10995.
[10] K. Gilmore, I. V. Alabugin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513–6556.
[11] I. V. Alabugin, K. Gilmore, M. Manoharan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608–12623.
[12] I. V. Alabugin, K. Gilmore, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11246–11250.
[13] K. Gilmore, R. K. Mohamed, I. V. Alabugin, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2016**, *6*, 487–514.
[14] K. Alder, F. Pascher, A. Schmitz, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1943**, *76*, 27–53.
[15] D. Hack, M. Blümel, P. Chauhan, A. R. Philipps, D. Enders, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6059–6093.
[16] J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526–4527.
[17] S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350–5352.
[18] N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136.
[19] A. Ochida, H. Ito, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16486–16487.
[20] C.-M. Chao, M. R. Vitale, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 1319–1323.
[21] C.-M. Chao, D. Beltrami, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 6988–6990.
[22] C.-M. Chao, E. Genin, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 538–545.
[23] S. G. Sethofer, T. Mayer, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8276–8277.
[24] A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4633–4637.
[25] A. Pradal, C.-M. Chao, M. R. Vitale, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4371–4377.
[26] J.-F. Brazeau, S. Zhang, I. Colomer, B. K. Corkey, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2742–2749.
[27] H. Tsuji, K. Yamagata, Y. Itoh, K. Endo, M. Nakamura, E. Nakamura, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8206–8208.

[28] Y. Itoh, H. Tsuji, K. Yamagata, K. Endo, I. Tanaka, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17161–17167.
[29] S. Hatakeyama, *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 217–226.
[30] K. Takahashi, M. Midori, K. Kawano, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6244–6246.
[31] B. K. Corkey, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17168–17169.
[32] B. K. Corkey, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2764–2765.
[33] T. Yang, A. Ferrali, F. Sladojevich, L. Campbell, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9140–9141.
[34] A. Matsuzawa, T. Mashiko, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7758–7761.
[35] S. Suzuki, E. Tokunaga, D. S. Reddy, T. Matsumoto, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4131–4135.
[36] S. Shaw, James. D. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13578–13581.
[37] M. Cao, A. Yesilcimen, M. Wasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4199–4203.
[38] B. M. Trost, B. S. Brown, E. J. McEachern, O. Kuhn, *Chem. – Eur. J.* **2003**, *9*, 4442–4451.
[39] A. M. Lone, B. A. Bhat, G. Mehta, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5619–5623.
[40] A. Khan, S. Khan, I. Khan, C. Zhao, Y. Mao, Y. Chen, Y. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10733–10741.
[41] L.-I. Olsson, A. I. Claesson, *Synthesis* **1979**, *1979*, 743–745.
[42] J. A. Marshall, E. D. Robinson, A. Zapata, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5854–5855.
[43] J. A. Marshall, X. J. Wang, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2995–2996.
[44] D. Eom, D. Kang, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7447–7450.
[45] B. Alcaide, P. Almendros, T. M. del Campo, I. Fernández, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9054–9056.
[46] J. Sravan Kumar, S. C. Jonnalagadda, V. R. Mereddy, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 779–782.

Chapitre III. Etudes de réarrangements en cascade par des méthodes de DFT

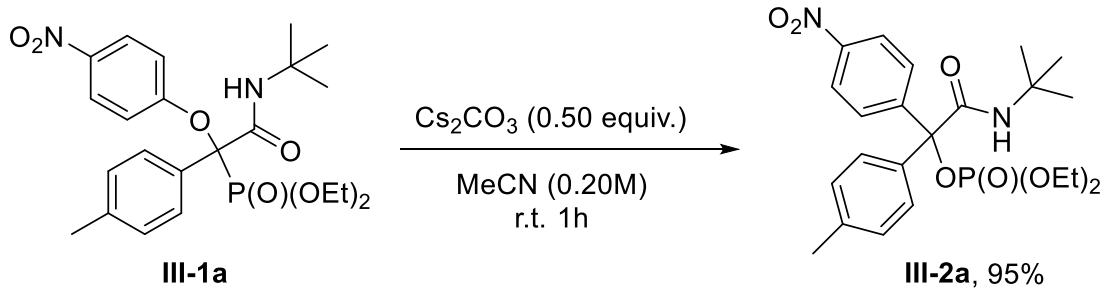
Cette étude a conduit à la publication d'un article :

Cristina Cheibas, Nicolas Fincias, Nicolas Casaretto, Julian Garrec and Laurent El Kaïm, Angew. Chem.Int. Ed. **2022**, 61, e202116249

Objectifs du projet.

Après avoir étudié la réaction de 5-endo dig permettant la formation de 2,5 dihydrofuranes nous nous sommes intéressés d'un point de vue théorique aux réarrangements de Smiles et de Truce-Smiles avec pour objectif la modélisation de ces réarrangements sur différents substrats modèles, et l'étude du lien entre la structure et réactivité des substrats.

L'étude de composés phosphorylés est une thématique importante développée dans notre groupe, avec le développement de nouvelles séquences de réarrangements en cascade impliquant des α-hydroxyphosphonates. En effet, en milieu basique ces substrats peuvent subir un réarrangement de Phospha-Brook, permettant la génération d'intermédiaires anioniques haut en énergie. Précédemment, des essais de cascades impliquant ce réarrangement en présence de complexes de palladium ont été effectués afin de synthétiser de manière efficace des structures complexes[1] ; malheureusement ces essais ne purent aboutir. Aussi, nous nous sommes intéressés à d'autres types de réactions en cascade pouvant impliquer ce réarrangement de Phospha-Brook, ce qui a donné lieu à ce projet. Il s'agit d'une collaboration avec Mlle Cristina Cheibas qui a travaillée sur la partie expérimentale des réarrangements. En effet, lors de son étude sur la réactivité des adduits de Passerini-Smiles synthétisés à partir de céto-phosphonates et de *p*-nitrophénols, elle put observer la formation d'α-hydroxy-diarylamides phosphorylés lorsque ceux-ci étaient engagés en présence d'une quantité catalytique de base (Schéma III-1).



III-1a **III-2a**, 95%

Schéma III-1. Observation du réarrangement de produit de Passerini Smiles en milieu basique

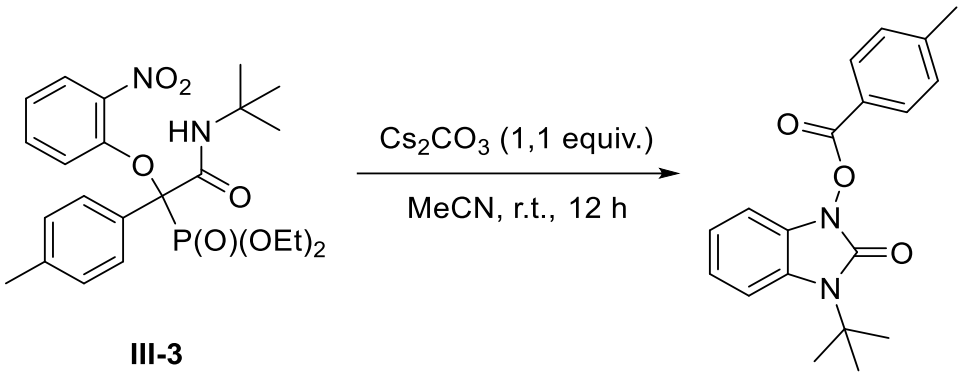
D'après les précédents dans la littérature, nous avons proposé un mécanisme réactionnel pouvant expliquer la formation de tels produits, qui passerait par des réarrangements en cascade de l'adduit de Passerini-Smiles, avec notamment un rare réarrangement anionique de Truce-Smiles 1,3.

De plus, lors de l'évaluation du *scope* de la réaction, plusieurs exemples d'adduit de Passerini-Smiles n'ont pas abouti à la formation du diarylamide avec les rendements attendus. Ces changements importants de réactivité nous ont donc incités à modéliser ce

réarrangement anionique, afin de pouvoir obtenir des paramètres clés et rationaliser les résultats expérimentaux obtenus.

Enfin, lors de l'étude de la réactivité des produits obtenus par cette même réaction multi-composants à partir du *o*-nitrophénol, une tout autre réactivité fut observée conduisant à la formation de *N*-hydroxy-benzimidazolones avec de bons rendements (Schéma III-2).

Ce genre de réarrangement impliquant une réduction partielle du groupement nitro n'ayant jamais été rapportée auparavant, l'objectif a été de proposer un mécanisme réactionnel cohérent, en s'appuyant sur des précédents bibliographiques étudiant l'interaction des dérivés nitrés avec des différents composés nucléophiles.



III-3

III-4, 85%

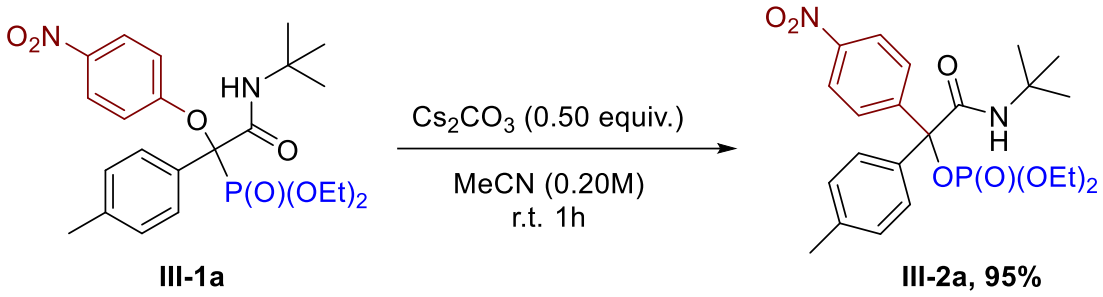
Schéma III-2. Formation de N-benzoyloxy-beznimidazolones à partir des adduits de Passerini-Smiles issu du 2-nitrophénol

I. Etude d'un rare réarrangement anionique de 1,3 Truce-Smiles

I.1 Introductions aux réarrangements de Smiles et Truce-Smiles

I.1.a. Observations expérimentales - proposition d'un mécanisme réactionnel

Lors de l'étude de la réactivité de l'adduit de Passerini-Smiles **III-1a**, Mlle. Cheibas a pu observer la formation d'α-hydroxy-diarylamide phosphorylé **III-2a** avec un rendement de 95% après avoir traité le substrat de départ avec une quantité catalytique de base (Schéma III-3).



III-1a **III-2a, 95%**

Schéma III-3. Premier exemple de réarrangement des adduits de Passerini-Smiles

Même si cette transformation correspond formellement à une migration de l'atome d'oxygène sur le groupement phosphonyle et à la formation d'une liaison C-C, son mécanisme n'est toutefois pas trivial. De plus, elle permet une valorisation du groupement phosphonate en phosphate benzylique, qui est un bon groupement partant et pourrait permettre une post-fonctionnalisation du produit formé.[2-4]

La formation de cet intermédiaire pourrait être expliquée par une séquence de réarrangement de Smiles 1,4 suivi d'un réarrangement de Phospha-Brook et finalement d'un réarrangement de 1,3 Truce-Smiles (Schéma III-4).

Ce dernier réarrangement étant peu commun, nous avons décidé d'étudier plus en détails les facteurs favorisant les réarrangements de Smiles et de Truce-Smiles.

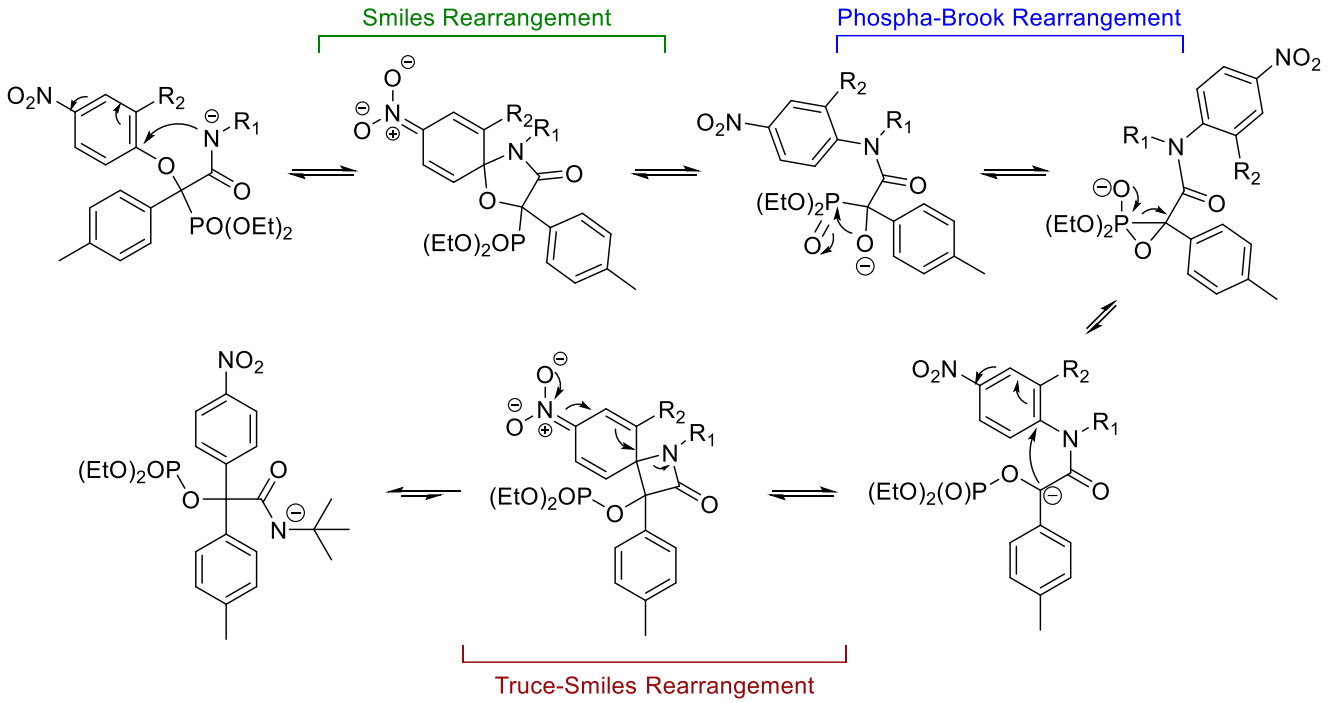


Schéma III-4. Mécanisme proposé expliquant la formation de l'intermédiaire II-2'

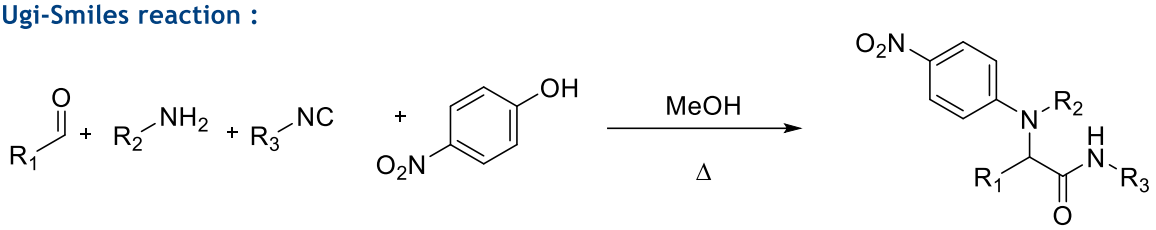
I.1.b. Rappels sur les réarrangements de Smiles et de Truce-Smiles

Découverte des réarrangements de Smiles et Truce-Smiles

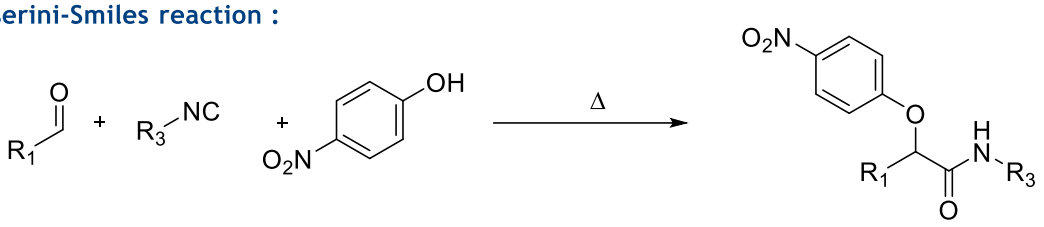
Découvert en 1930 par Samuel Smiles, ce réarrangement consiste en un transfert d'un noyau aromatique sur un hétéroatome. Ce réarrangement repose sur l'addition d'un hétéro-nucléophile sur le noyau aromatique résultant en la formation d'un intermédiaire spirocyclique, appelé intermédiaire de Meisenheimer.

Celui-ci est une étape clé dans deux réactions multicomposants qui ont été longuement étudiées dans notre groupe, les réactions de Passerini Smiles et d'Ugi Smiles. Dans ces deux réactions, le phénol engagé présente un ou des groupements attracteurs sur le noyau, qui induisent un transfert du noyau conduisant à la formation de *para*-nitro-anilines et de *para*-nitrophénols (Schéma III-5).

Ugi-Smiles reaction :



Passerini-Smiles reaction :



via Smiles rearrangement :

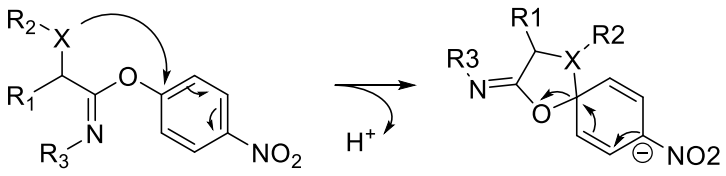


Schéma III-5. Réactions de Ugi-Smiles et Passerini-Smiles

Le réarrangement de Truce-Smiles est une variante de la réaction découverte par Smiles. Il fut découvert par William Truce en 1958 alors que celui-ci étudiait la réactivité des carbanions dérivés d'aryle sulfones.[5] Tout comme dans le cas du réarrangement de Smiles, celui-ci correspond à une réaction de type S_NAr intramoléculaire, qui s'effectue en deux étapes élémentaires (Schéma III-6):

- L'addition d'un carbanion en position *ipso* du noyau aromatique, générant un intermédiaire réactionnel spirocyclique **S** ;
- L'élimination du groupement, permettant de regénérer l'aromaticité du noyau.

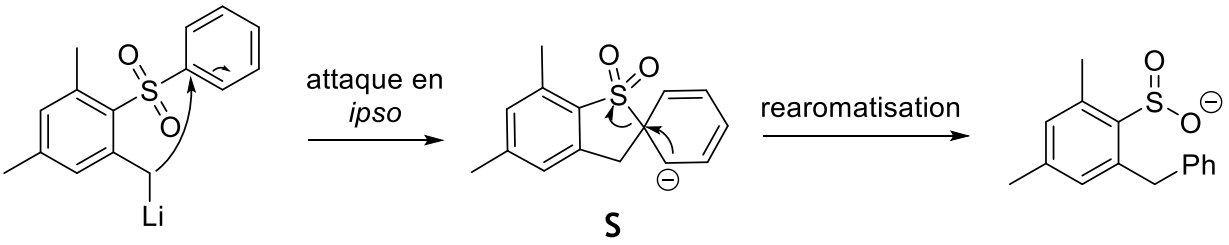


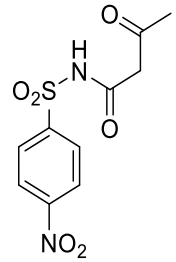
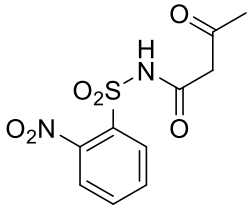
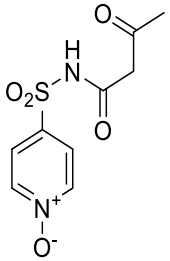
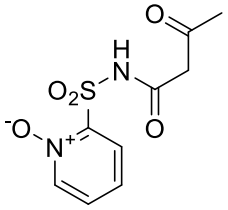
Schéma III-6. Mécanisme réactionnel du réarrangement de Truce Smiles

L'un des moteurs de cette réaction est le gain thermodynamique lié au passage d'un carbanion haut en énergie à la formation d'un hétéro-anion, plus stable ; toutefois,

cette transformation est dépendante de plusieurs facteurs dont notamment la stabilité relative de l'intermédiaire spirocyclique.

En raison de l'intérêt synthétique de cette réaction, plusieurs études ont été menées afin de déterminer les facteurs cinétiques et thermodynamiques exerçant une influence sur ce réarrangement.[6,7] Les premières études menées par Truce et Dohmori sur les réarrangement de Truce-Smiles 1,4 anioniques montrèrent l'importance d'un groupement électroattracteur sur le noyau aromatique, pouvant stabiliser l'anion généré lors de la formation de l'intermédiaire spirocyclique. En comparant les cinétiques de réarrangement pour différents sulfonamides substitués, Dohmori pu établir un classement des groupements en fonction de leur caractère électroattracteur et démontra que plus l'effet du groupement était important, plus la cinétique était accélérée (Tableau 1). Il démontra ainsi que la stabilisation de l'intermédiaire de Meisenheimer intermédiaire est un des facteurs principaux dictant la faisabilité d'un tel réarrangement.

Tableau III-1. Variation de la constante de vitesse pour différents substrats de Truce-Smiles en fonction du groupement électroattracteur

				
k (min^{-1})	9,08. 10^{-2}	1,19. 10^{-1}	4,28. 10^{-1}	2,34

Malgré ces études, l'utilisation du réarrangement de Truce Smiles est restée limitée pendant plusieurs années en raison des conditions qu'il était nécessaire de remplir afin d'avoir un réarrangement efficace. En effet, l'utilisation d'une telle réaction nécessitait de synthétiser des substrats de départ présentant une unique position acide placée suffisamment proche d'un noyau aromatique appauvri afin d'obtenir un intermédiaire spirocyclique à 5 centres. Cela incita d'autres groupes à étudier cette transformation en détail afin d'étendre la portée synthétique de cette réaction : l'influence de la taille du cycle formé dans l'intermédiaire spirocyclique a été l'un des facteurs le plus étudié.

Extension de la transformation – étude du mécanisme plus approfondie

L'utilisation du réarrangement de Truce-Smiles est resté majoritairement limité à des réarrangements de 1,4 Truce-Smiles passant par un spirocyclopentane comme intermédiaire réactionnel. Toutefois plusieurs groupes ont cherché à étendre la portée de cette réaction en développant des conditions permettant d'accéder à des intermédiaires spirocycliques de taille différente.

5 ans après la découverte de ce réarrangement, Truce commença à étudier l'influence de la taille du cycle formé lors de la formation de l'intermédiaire spirocyclique[8]. Il étudia la réactivité en milieu basique des méthylnaphtyl-phenylsulfones et observa que l'efficacité du réarrangement était fortement dépendante de la position relative du méthyle par rapport au groupement sulfonyle. Il observa notamment une cinétique bien plus lente dans le cas de la 8-méthylnaphtyl-phenylsulfone aboutissant à une conversion partielle et un faible rendement en acide sulfinique. La formation d'un intermédiaire spirocyclique à 6 centres ainsi que la gêne stérique occasionnée par le groupement naphtyle furent avancée comme explication pour rationaliser cette différence de réactivité (Schéma III-7).

Plus récemment, d'autres groupes démontrèrent qu'il est possible d'effectuer des réarrangements de 1,5 Truce-Smiles à partir de 2-(nitrophenyloxy)-acétophénone comme précurseurs, démontrant l'utilité de cette réaction pour l'arylation d'acétophénone et leur conversion en indoles hautement fonctionnalisés (Schéma III-8).[9–12]

Toutefois, il n'existe que peu d'exemples de réarrangements de Truce-Smiles passant par un intermédiaire spirocyclohexane par rapport aux nombres d'exemples passant par un intermédiaire à 5 centres.

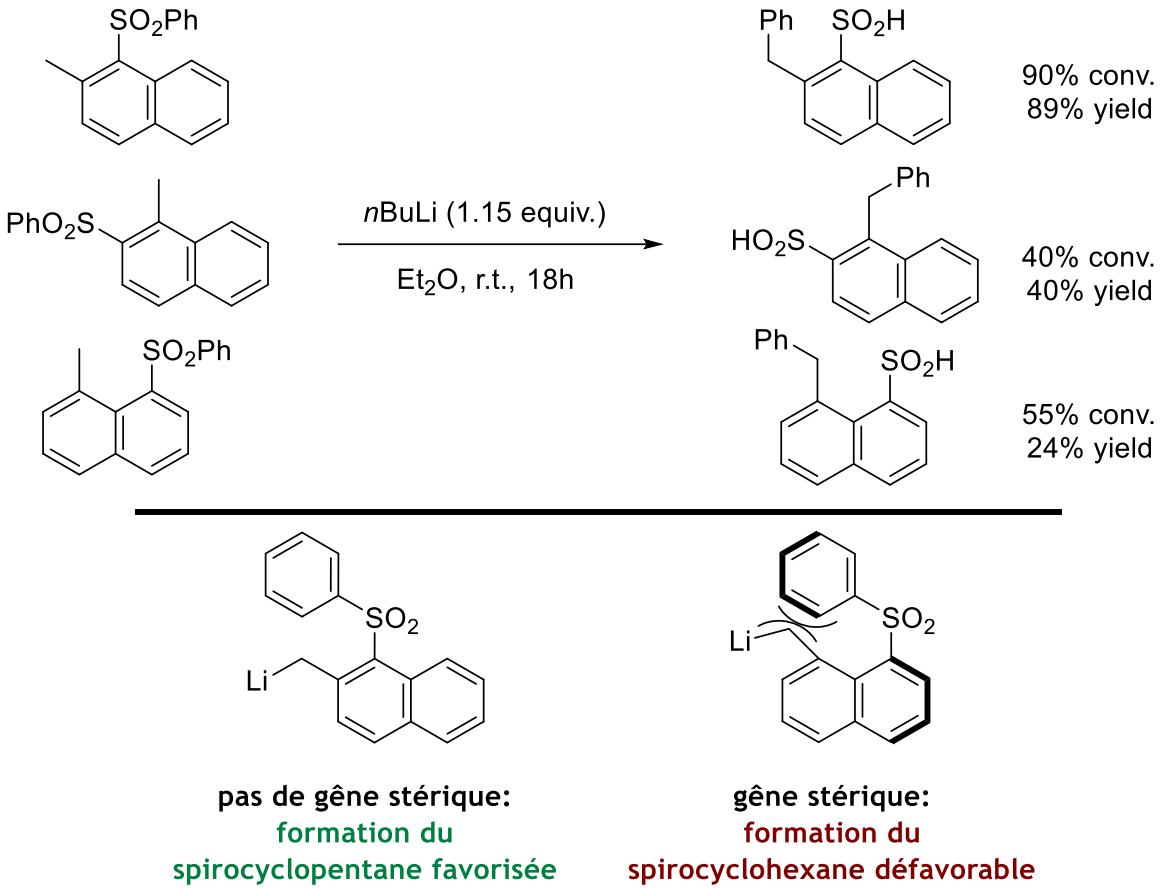


Schéma III-7. Premier exemple de réarrangement de 1,5 Truce-Smiles et première analyse mécanistique

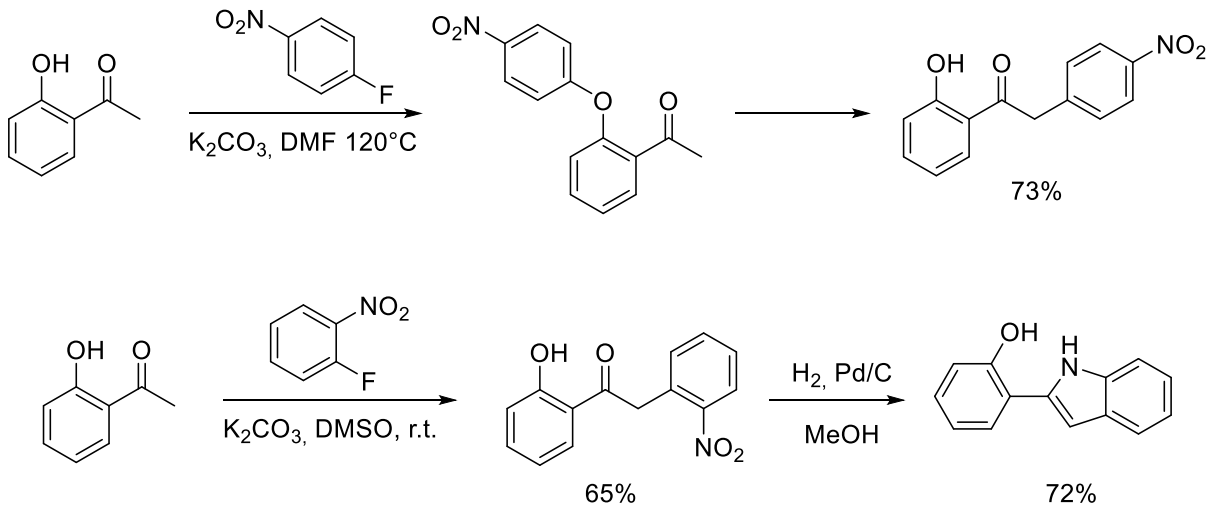


Schéma III-8. Arylation de 2-phenoxy-acetophenone et application à la synthèses d'indoles fonctionnalisés

Similairement aux études précédentes, d'autres groupes ont cherchés à déterminer s'il était possible d'effectuer ce réarrangement en passant par des intermédiaires spirocycliques tendus, tel des spiro-cyclobutanes ou spiro-cyclopropanes. Ces réarrangements sont eux aussi peu communs et il n'existe pas de tendance permettant de rationaliser la faisabilité d'un tel réarrangement. Il existe quelques exemples de réarrangements de Truce-Smiles passant par un intermédiaire de Meisenheimer à trois centres.[13-15] L'une des premières observations d'un réarrangement de 1,2 Truce-Smiles a été fait par notre groupe en 2011 lors de l'étude de la réactivité d'adduit d'Ugi-Smiles en conditions basiques. Lors du traitement de ces adduits dans différents solvants par du DBU, il a été possible d'isoler différents hétérocycles. Le mécanisme qui avait été proposé afin d'expliquer la formation de ces hétérocycles est le passage par un réarrangement de Truce-Smiles 1,2 qui pouvait ensuite être suivi d'une transamidification (Schéma III-9).

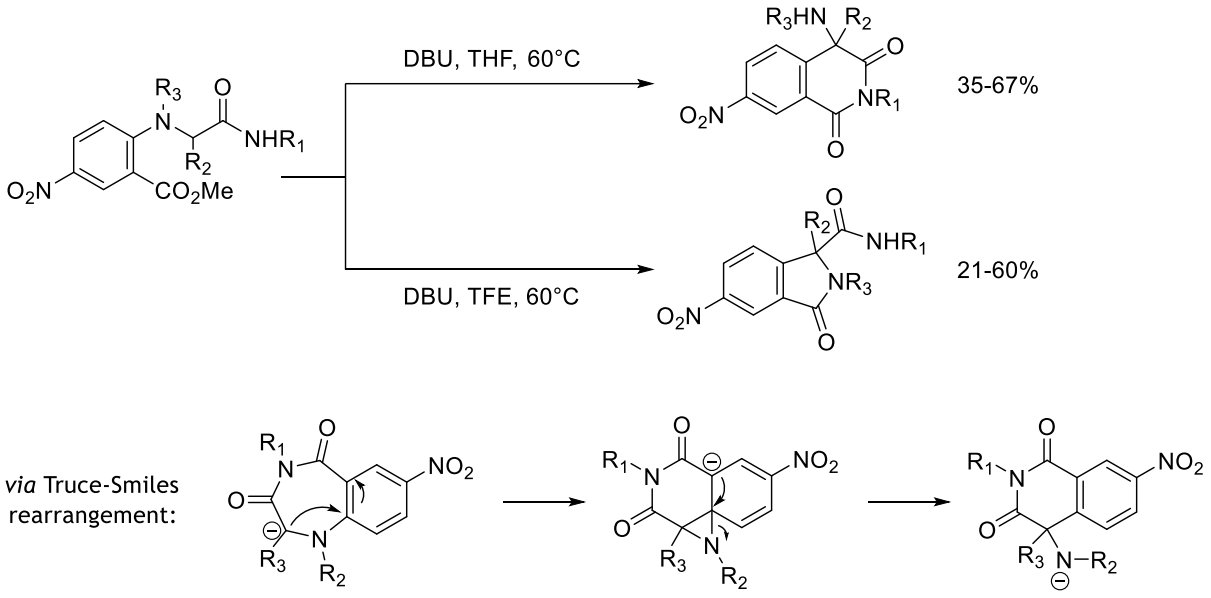


Schéma III-9. Synthèses divergentes d'isoindolinones et d'isoquinolindiones *via* réarrangement de Truce-Smiles.

De même, peu de réarrangements de 1,3 Truce-Smiles ont été observés. En effet, tout comme le cas du réarrangement à 3 centres, la réactivité des substrats de départ semble être très peu prévisible. Aussi, nous avons voulu étudier plus en détail cette réaction avec comme objectif de comprendre quels sont les facteurs favorisant un tel réarrangement.

I.2 Modélisation de la séquence réactionnelle

I.2.a. Choix du substrat modèle et modélisation de la séquence

Pour notre étude mécanistique, nous avons choisi de modéliser la séquence réactionnelle pour le substrat modèle **III-1z**, en utilisant la fonctionnelle M06-2X et comme base de Popple la base 6-31-G(d,p). Les structures des différents minima sont représentées Figure III-1.

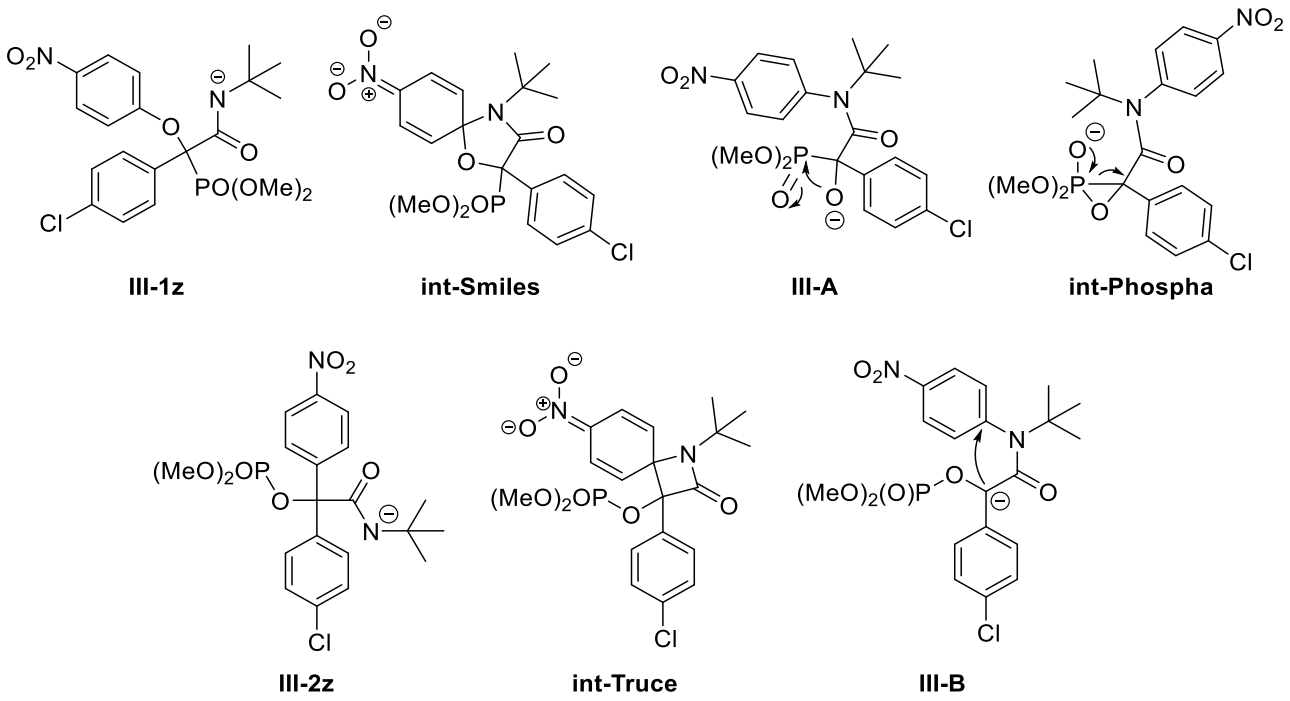


Figure III-1. Structures des différents minima du mécanisme réactionnel.

Nous avons simulé le rôle de l'acétonitrile en utilisant le modèle de solvatation PCM, qui approxime les interactions du soluté avec le solvant à des interactions électrostatiques avec un milieu diélectrique continu et polarisable. Nous avons ainsi obtenu le chemin réactionnel suivant (Figure II-2).

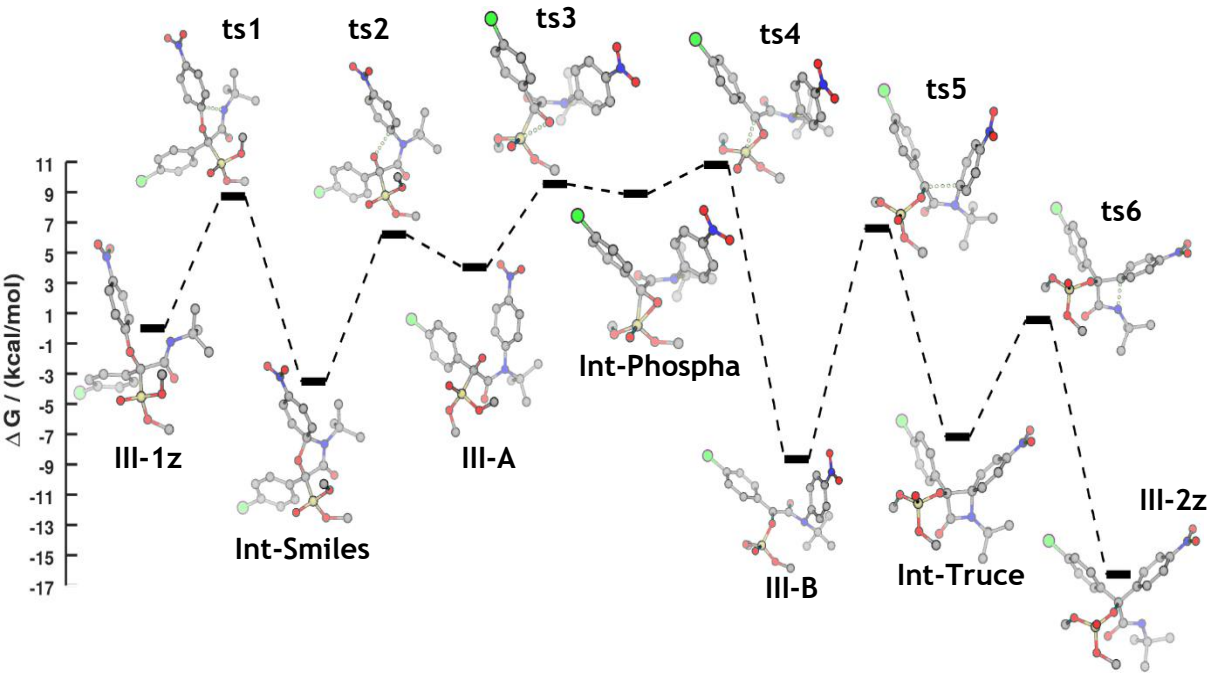


Figure III-2. Chemin réactionnel modélisé expliquant la formation du bis-arylamide à partir de l'adduit de Passerini-Smiles

Cette séquence est composée de trois réarrangements successifs dont les enthalpies libres d'activation sont toutes inférieures à 16 kcal.mol^{-1} : un premier réarrangement de Smiles 1,4 suivi d'un réarrangement de Phospha-Brook et d'un réarrangement anionique de Truce-Smiles 1,3.

La première étape conduit à la formation de l'intermédiaire de Meisenheimer spirocyclique à cinq centres **Int-Smiles**, plus stable de 4 kcal.mol^{-1} que l'anion de départ. Cet intermédiaire fragmente ensuite formant ainsi l'α-phosphonyle alcoolate **III-A**. Celui-ci se réarrange par une réaction de Phospha-Brook conduisant à l'énolate d'amide **III-B**. Ce réarrangement de Phospha-Brook s'effectue en deux étapes élémentaires : tout d'abord l'alcoolate attaque le phosphore du groupement phosphonyle générant ainsi un intermédiaire pentavalent **Int-Phospha**, dont l'énergie est légèrement supérieure à celle de l'anion de départ. Cet intermédiaire pentavalent fragmente, aboutissant à la formation de l'intermédiaire **III-B**, qui est l'un des intermédiaires les plus stables de cette cascade.

Il est intéressant de remarquer que l'intermédiaire **III-A** est, d'après notre modèle, plus haut en énergie que l'anion de départ. Cela implique que ce réarrangement ne devrait pas être favorisé d'un point de vue thermodynamique mais, en raison de la grande stabilité de l'énolate d'amide **III-B**, l'équilibre de la réaction est déplacé vers la formation de l'alcoolate. Qui plus est, les enthalpies libres d'activation pour les deux étapes élémentaires du réarrangement de Phospha-Brook étant inférieures à 5 kcal.mol^{-1}, la cinétique de celui-ci est très

rapide, ce qui déplace complètement l'équilibre du premier réarrangement vers la formation de l'énolate d'amide **III-B**.

La dernière réaction de la cascade correspond au réarrangement de 1,3 Truce-Smiles. La formation de l'intermédiaire de Meisenheimer **Int-Truce** passe par un état de transition situé à 16 kcal mol^{-1} au-dessus de l'énergie de l'énolate d'amide. Contrairement à l'étape de réarrangement de Smiles où l'intermédiaire spirocyclique était plus stable que le substrat de départ, le ß-lactame **Int-Truce** formé est légèrement plus haut en énergie que l'anion **III-B** de départ. Cette différence d'énergie pourrait s'expliquer par une tension de cycle plus importante dans le cas de l'intermédiaire à 4 centres par rapport au cycle à 5 centres. En raison de cette tension de cycle, d'autres réactions secondaires comme la formation d'un cétène à partir de **III-B** sont envisageables (Schéma III-10) ; aussi nous avons voulu vérifier les précédents bibliographiques de ce réarrangement anionique de 1,3 Truce-Smiles afin de vérifier la faisabilité d'un tel réarrangement.

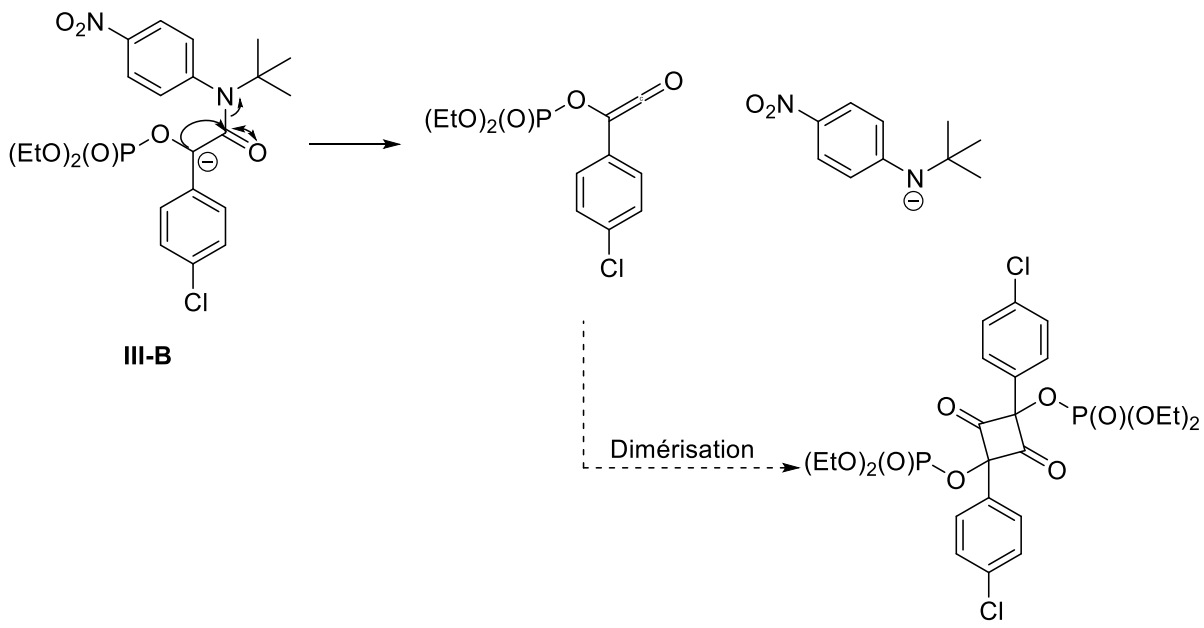


Schéma III-10. Exemple de réaction secondaire possible, lié à la formation d'un cétène intermédiaire

I.2.b. Comparaison aux réarrangements de 1,3 Truce-Smiles existants

Premières études du réarrangement de 1,3 Truce-Smiles

Le premier exemple de ce type de réarrangement est celui d'Hoffman en 1986, qui observa lors de l'étude de la réactivité d'α-arylsulfonyloxy-cétones un réarrangement de Truce-Smiles anionique dans le cas de l'α-nosyloxy-tétralone (Schéma III-11).[16]

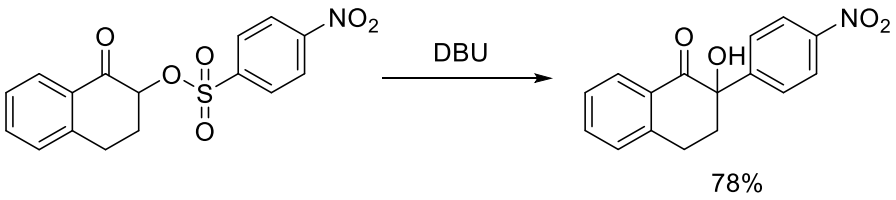


Schéma III-11. Premier exemple de réarrangement de 1,3 Truce-Smiles anionique

Plus récemment, d'autres groupes ont observé ce type de réarrangement et ont pu l'exploiter pour la synthèse de divers hétérocycles.[17-19]

Tout comme dans notre cas, de meilleurs rendements ont été observés lorsque des solvants polaires tels que le DMF, le THF ou le DME ont été utilisés : en effet, l'utilisation de solvant polaires aurait pour effet de stabiliser les espèces chargées dans le milieu, permettant ainsi de minimiser les réactions secondaires. De même, l'utilisation de bases peu nucléophiles comme NaO^{t}Bu ou des carbonates semble avoir un fort effet sur le rendement de la réaction.

Le groupe de Kündig étudia plus en détail la réactivité des amides dérivés de la 3-bromo-4-aminoaniline et employa ce réarrangement de Truce-Smiles dans une cascade permettant la synthèse d'aza-oxyndole avec d'excellents rendements (Schéma III-12).[20]

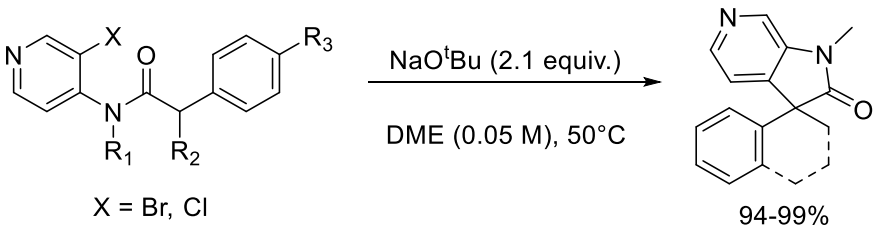


Schéma III-12. Synthèse d'aza-oxyndole *via* une séquence1,3 Truce-Smiles / S_NAr

Leur étude expérimentale fut accompagnée d'une première étude théorique où ils étudièrent la faisabilité d'une telle cascade en comparant les barrières d'activations entre la réaction de S_NAr directe et la cascade Truce-Smiles/S_NAr (Figure II-3).

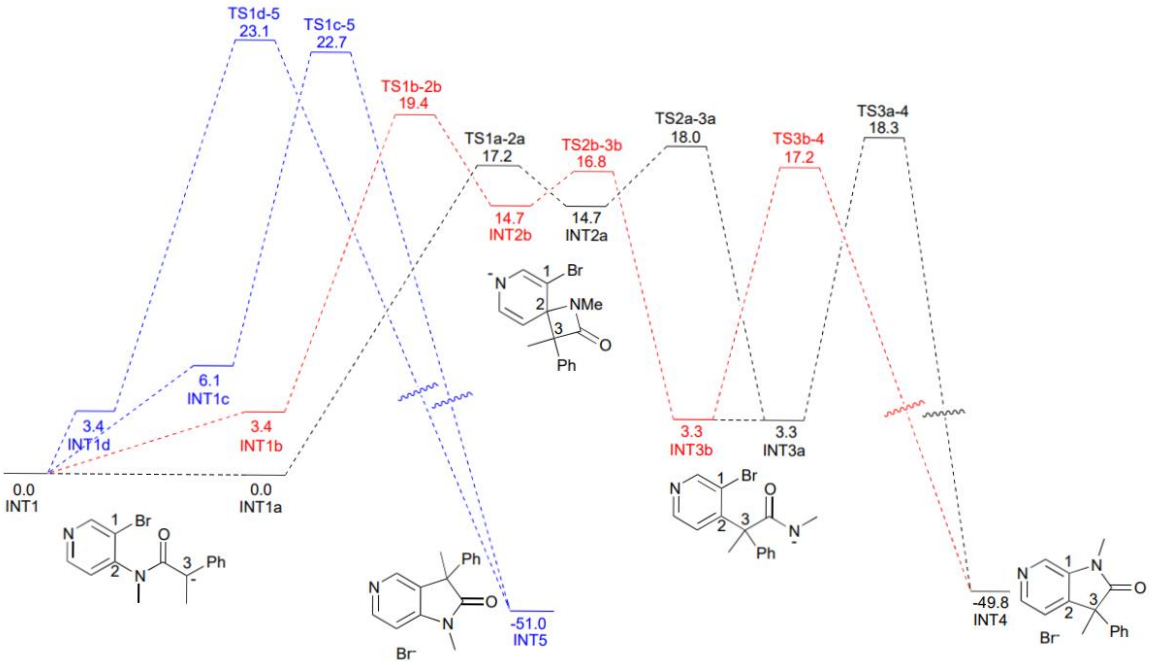


Figure III-3. Etude DFT réalisée par Kündig expliquant la sélectivité de la réaction

Ils observèrent une variation de quelques kcal.mol^{-1} en faveur du processus passant par le réarrangement de Truce-Smiles, expliquant ainsi la régiosélectivité de leur séquence. En étudiant la répartition des charges partielles sur la molécule, ils conclurent que le réarrangement de Truce-Smiles était favorisé car l'atome C2 était l'atome le plus électrophile de la molécule.

Toutefois, ils n'observèrent aucune influence de l'encombrement associé à présence l'atome de brome en position *méta* sur la pyridine et purent isoler le produit de réarrangement de 1,3 Truce-Smiles sur une 4-aminopyridine non substituée. (Schéma III-13).

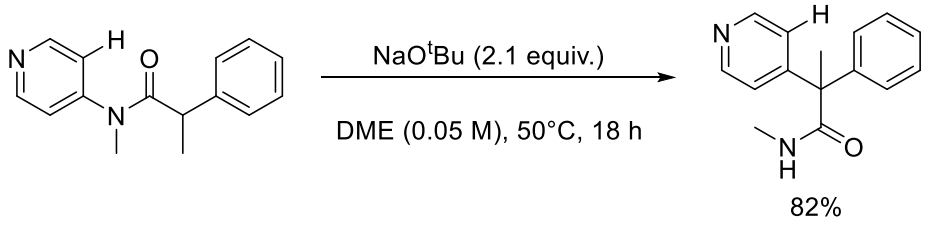


Schéma III-13. Observation du réarrangement de 1,3 Truce-Smiles sans groupement en position ortho

Influence de la substitution des aminopyridines sur le réarrangement de 1,3 Truce-Smiles : l'étude d'Al-Awar

En 2013 le groupe d'Al-awar décrivit le réarrangement des 4-amino-3-halopyridines en présence de chlorures d'acyles.[21] Ils observèrent qu'en présence d'un large excès de chlorure de chloroacétyle et de base, ces aminopyridines se réarrangeaient conduisant à la formation de 2-chloro,2-pyridyle acétamide avec un excellent rendement de 79% (Schéma III-14).

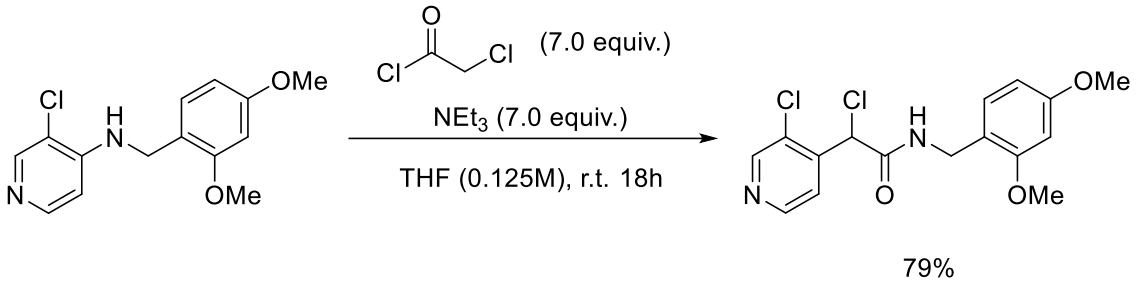


Schéma III-14. Réarangement des 4-aminopyridines observés par Al-awar *et al*.

Le mécanisme le plus simple permettant d'expliquer un tel réarrangement est une séquence réactionnelle passant par une acylation de l'amine suivie par réarrangement anionique de 1,3 Truce- Smiles (Schéma III-15).

Ainsi, la triéthylamine déprotonerait le chlorure d'acyle afin de générer dans un premier temps un cétène intermédiaire **A** qui réagirait avec l'aminopyridine dans le milieu, formant ainsi un énolate d'amide **B**. Cet intermédiaire se réarrangerait en passant par un intermédiaire de Meisenheimer **C** qui fragmenterait afin de donner le produit final.

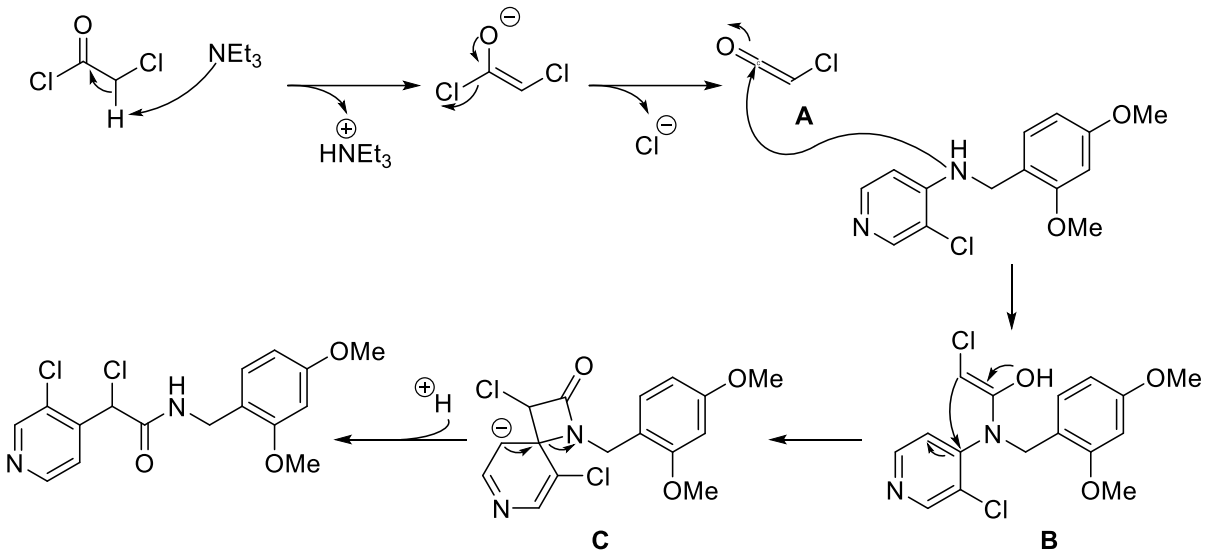


Schéma III-15. Mécanisme proposé expliquant la formation des acétamides à partir des 4-aminopyridines

Toutefois, quelques observations expérimentales faites lors de l'optimisation ont montré que la substitution de l'aminopyridine exerçait une grande influence sur le rendement de la réaction. Lors de l'optimisation de la réaction, il fut observé que l'encombrement de la position *méta* de la pyridine par un chlore ou un brome avait un effet bénéfique sur le rendement du réarrangement. Cela pourrait être expliqué par une augmentation du caractère électrophile du carbone en raison de l'effet électroattracteur des atomes d'halogène. Toutefois, lorsque la substitution de la position *méta* a été changé par des groupements plus électroattracteurs tels qu'un atome fluor, un groupement ester ou un groupement nitrile une forte chute de rendement fut observé (Schéma III-16).

Le groupe d'Al-awar remarqua aussi que la substitution en *ortho* de la pyridine avait pour conséquence une forte chute du rendement de la séquence réactionnelle. Enfin, il fut observé que l'utilisation d'autres régioisomères dans cette séquence tel que la 2-amino et la 3-aminopyridine ne conduisaient pas au produit souhaité.

Cette forte différence de réactivité en fonction de la substitution du noyau aromatique observée par Al-awar mis donc en avant l'existence d'un mécanisme plus subtile faisant intervenir le caractère nucléophile de la pyridine.

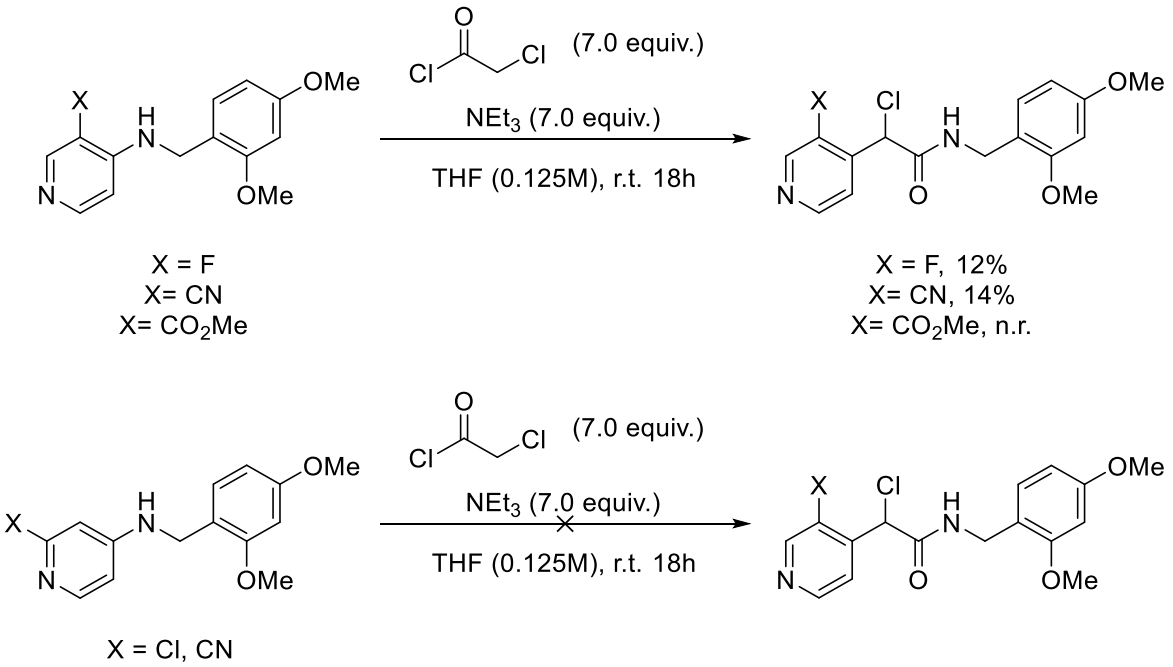


Schéma III-16. Observations expérimentales faites en désaccord avec un simple mécanisme de Truce-Smiles impliquant un dérivé aminopyridine

Une explication permettant de rationaliser ces résultats serait la formation d'un dérivé d'acétyle pyridinium, dont le noyau aromatique est beaucoup plus pauvre que celui d'une pyridine (Schéma III-17)[22–24,7].

Le passage par un intermédiaire d'acétyle pyridinium permettrait alors d'expliquer les fortes disparités de rendement observées : d'une part, la substitution en *ortho* par des groupements augmenterait la gêne stérique autour de l'azote de la pyridine, rendant la formation de l'acétyle pyridinium plus difficile et d'autre part la substitution en *méta* par des groupement très électroattracteurs comme un nitrile diminuerait très fortement le caractère nucléophile de l'azote empêchant ainsi la formation de l'acétyle pyridinium.

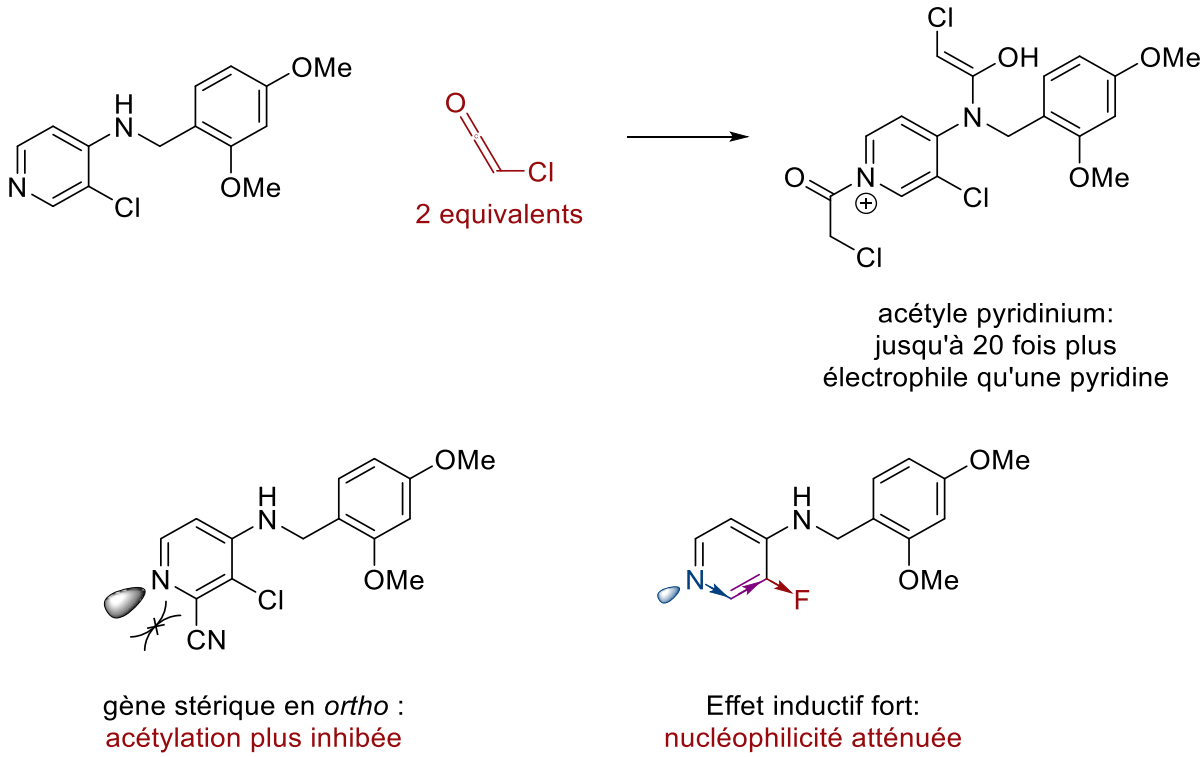


Schéma III-17. Rationalisation des effets des subtituants sur le rendement de la réaction à travers la formation d'un acetyle pyridinium intermédiaire

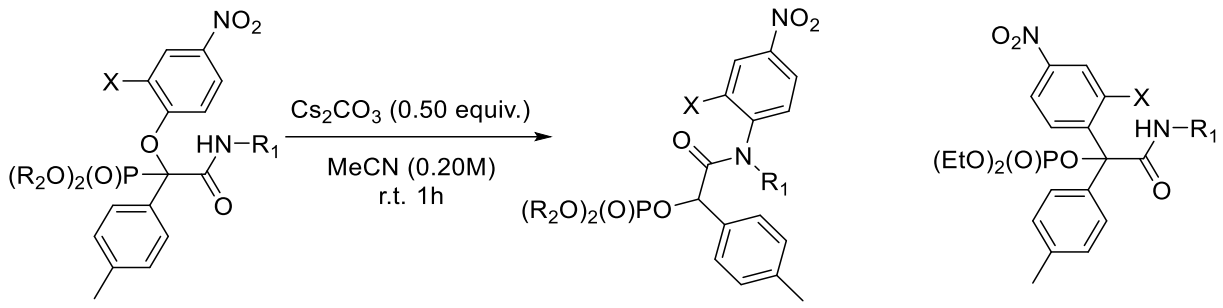
Ainsi, l'efficacité de la séquence découverte par Al-awar n'est pas directement lié à l'encombrement stérique autour de la position réactive, mais plutôt à la formation de cet acétyle pyridinium, beaucoup plus réactif que les substrats de départ.

I.3 Influence de la structure des substrats sur leur réactivité

I.3.a. Mise en contexte : analyse des observations expérimentales

Etonnamment, lors de l'étude du scope de la cascade par Mlle Cheibas, il fut observé que la nature des substituants sur l'azote de l'amide, ainsi que sur le nitroarène avaient une très forte influence sur le rendement de la réaction (Schéma III-18). Ainsi lorsque des *N*-cyclohexylamides furent engagés dans les conditions optimisées, l'adduit de Truce-Smiles et l'adduit de Phospha-Brook purent être isolé avec un rendement de 43% et 34% respectivement. Cette forte chute de rendement par rapport au *N*-tertbutylamide nous incita à penser que le groupement sur l'amide pouvait faciliter la réaction grâce à un effet Thorpe-Ingold. Néanmoins, l'essai effectué sur le substrat **II-1c**, présentant un groupement phosphonate plus encombré, n'a pas restauré la réactivité du substrat et seul un léger gain de 10% de

rendement a été observé. En revanche, lorsque le nitroarène a été substitué en position *ortho*, la réactivité du composé a été restaurée et l'adduit de Truce-Smiles a été obtenu



adduit de Phospha-Brook | **adduit de Truce-Smiles**

III-1a, R_1= *t*Bu, R_2= Et, X= H | **III-2a',** R_1= *t*Bu, R_2= Et, X= H, 0% | **III-2a,** R_1= *t*Bu, R_2= Et, X= H, 95%

III-1b, R_1= Cy, R_2= Et, X= H | **III-2b',** R_1= Cy, R_2= Et, X= H, 34% | **III-2b,** R_1= Cy, R_2= Et, X= H, 43%

III-1c, R_1= Cy, R_2= *i*Pr, X= H | **III-2c'**, R_1= Cy, R_2= *i*Pr, X= H, 26% | **III-2c**, R_1= Cy, R_2= *i*Pr, X= H, 53%

III-1d, R_1= Cy, R_2= Et, X= Cl | **III-2d'**, R_1= Cy, R_2= Et, X= Cl, 5% | **III-2d**, R_1= Cy, R_2= Et, X= Cl, 87%

avec 87% de rendement.

Schéma III-18. Influence des substituants sur le rendement de la séquence pour les substrats de Passerini-Smiles

Compte tenu des ces résultats expérimentaux, nous avons décidé d'étudier l'influence de la substitution de l'amide, du phosphonate et du nitroarène sur la réactivité des substrats de départ pour la réaction de Truce-Smiles.

I.3.b. Etude computationnelle du système : relation entre structure et réactivité des adduits

Pour ce faire nous avons choisi six substrats modèles **II-1a-f**, présentant différents substituants sur l'amide, sur le groupement phosphorylé et sur le nitroarène. Nous avons modélisé les deux étapes du réarrangement de Truce-Smiles pour ces 6 substrats et avons pu comparer l'énergie des deux étapes élémentaires pour ces composés (Figure III-4).

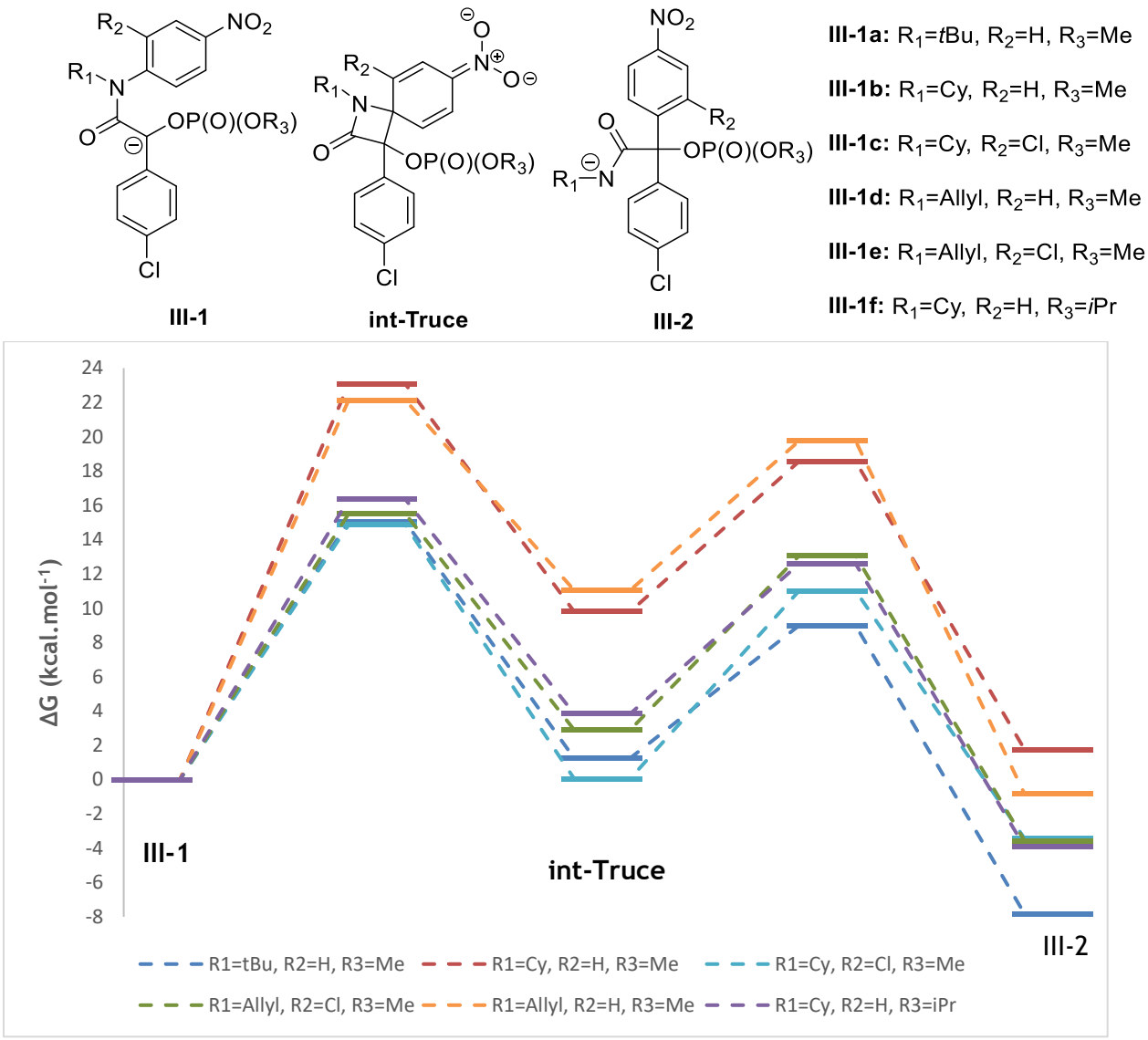


Figure III-4. Structures des minimas associés au réarrangement de Truce-Smiles - Profil d'énergie libre associé au réarrangement de Truce-Smiles pour 6 composé

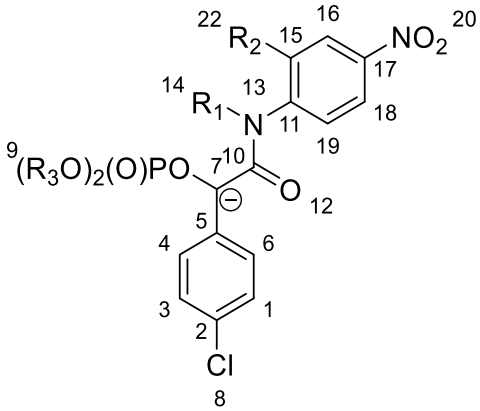
Il est d'abord intéressant de constater que sur toutes les deux étapes, les barrières obtenues sont toutes inférieures à 25 kcal.mol^{-1}, signifiant que cette transformation est cinétiquement favorable à température ambiante, ce qui est bien en accord avec les observations expérimentales. De plus, nous pouvons remarquer que l'enthalpie libre d'activation de la deuxième étape élémentaire, correspondant à la fragmentation de l'intermédiaire de Meisenheimer, est similaire pour l'ensemble des molécules étudiées. Celle-ci se situe entre 8 et 10 kcal.mol^{-1} pour ces quatre molécules : cela signifie donc que la différence de réactivité entre les molécules étudiées se situe sur la première étape du réarrangement de Truce-Smiles : l'addition de l'énolate d'amide sur le nitroaryle.

Sur la première étape élémentaire, seul les composés **III-2b** et **III-2d** présentent une enthalpie libre d'activation significativement plus élevée, avec une barrière située à

24 kcal.mol^{-1} par rapport aux autres substrats dont la barrière d'activation est comprise entre 15 et 16 kcal.mol^{-1}. Cette différence d'énergie nous a incité à étudier plus en détail les géométries des réactifs afin de déterminer quels paramètres influent sur cette enthalpie libre d'activation.

Dans un premier temps nous avons analysé la géométrie des différents énolates d'amide de départ. Nous avons supposé que cette différence de réactivité pouvait être liée à l'orientation relative de l'énolate d'amide par rapport au noyau aromatique. Trois grandeurs caractéristiques ont été comparée et sont regroupée dans le tableau III-2: la distance C7-C11, l'angle dièdre C10-N13//C11-C15 et l'angle dièdre C7-C10//N13-C11.

Tableau III-2. Grandeurs caractéristiques mesurées pour les substrats étudiés



Substitution	$D_{C7\text{-}C11}$ (Å)	C_{10}-N_{13}//C_{11}-C_{15} (°)	C_7-C_{10}//N_{13}-C_{11} (°)
R_1= ^{t}Bu, R_2= H, R_3= *Me*	2,97	-31,2	-71,3
R_1= Cy, R_2= H, R_3= *Me*	3,12	9,0	-70,7
R_1= Cy, R_2= Cl, R_3= *Me*	3,13	-10,2	-67,1
R_1= Cy, R_2= H, R_3= i*Pr*	3,11	4,6	-66,2
R_1= Allyl, R_2= H, R_3= *Me*	3,10	3,8	-60,3
R_1= Allyl, R_2= Cl, R_3= *Me*	2,91	-54,6	-45,7

Parmi les grandeurs caractéristiques que nous avons mesurées, seul l'angle dièdre autour de la liaison N_{13}-C_{11} semble être une grandeur permettant de déterminer l'efficacité du réarrangement de Truce-Smiles. En effet, lorsque le groupement *tert*-butyle (entrée 1) est remplacé par le groupement cyclohexyle sur l'amide et qu'aucun substituant n'est mis en *ortho* (entrée 2), une variation de plus de 40° est observé pour l'angle dièdre C_{10}-N_{13}//C_{11}-C_{15}. Lorsqu'un groupement est rajouté en *ortho* (entrée 3) cet angle dièdre repasse d'une valeur de 9,0° à une valeur de -10,2°. Le remplacement du groupement cyclohexyle par un groupement allyle (entrée 4) entraîne aussi une forte variation de cet angle dièdre avec une

nouvelle valeur de -54,6°. Les variations de cet angle dièdre se traduisent géométriquement par une orientation du noyau aromatique vers le carbanion (Figure III-5). L'augmentation de l'encombrement autour du centre réactif permet donc une pré organisation du système, ce qui diminue l'enthalpie libre de réaction pour le réarrangement de Truce-Smiles.

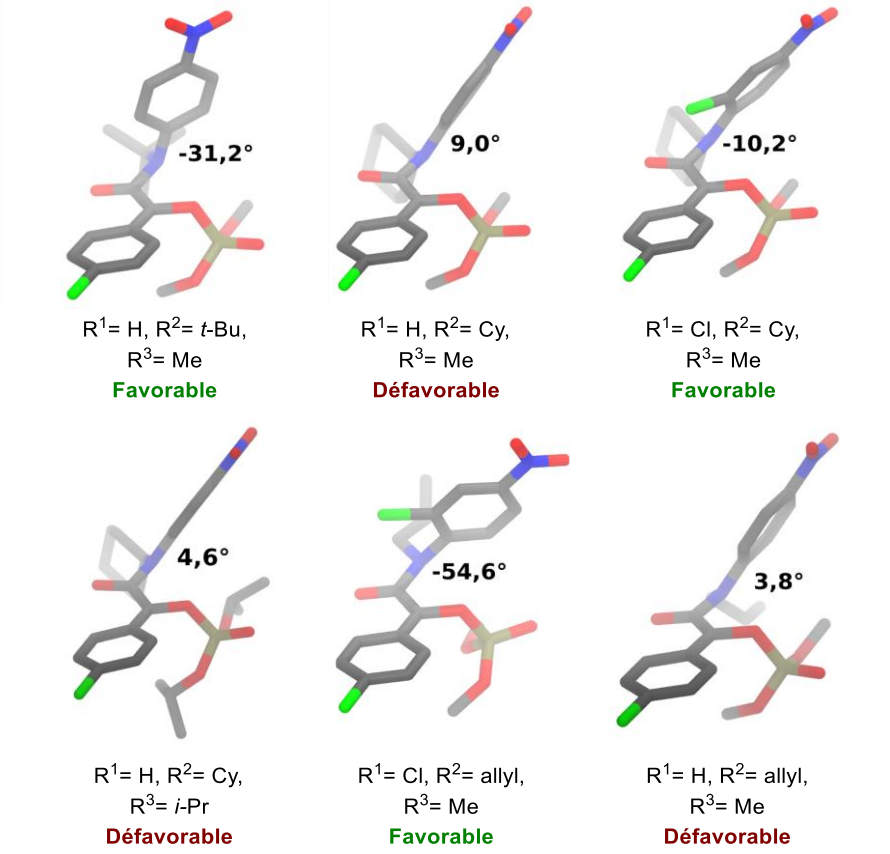
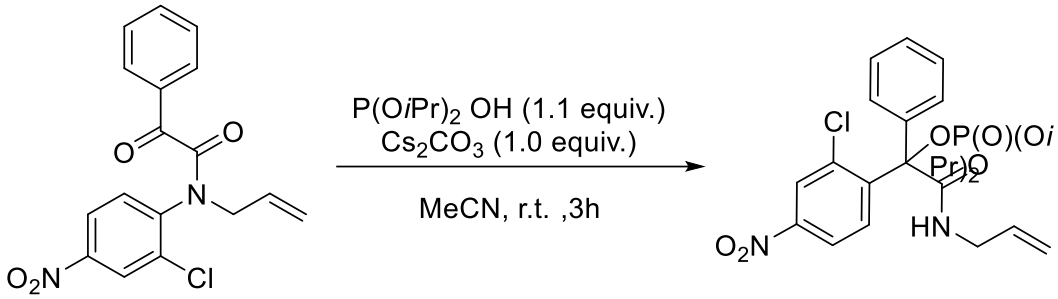


Figure III-5. Géométrie des énolates d'amides modélisés ; la valeur indiquée sur les images correspond à l'angle dièdre C_{10}-N_{13}//C_{11}-C_{15}.

Ces résultats théoriques nous ont permis de comprendre en partie l'influence de l'encombrement des substrats sur la réactivité des ceux-ci. Les résultats théoriques obtenus sur les *N*-allylamides modélisés nous ont notamment permit d'étendre cette réactivité à des amides moins encombrés *via* le développement d'une Pudovik / Phospha-Brook / Truce-Smiles (Schéma III-19).



III-1d **III-2d**, 78%

Schéma III-19. Extension du scope à des amides peu encombrés

Une fois cette étude menée, nous nous sommes intéressés à la réactivité des adduits de Passerini-Smiles présentant un groupement nitro en position *ortho*.

II. Proposition d'un mécanisme réactionnel supporté par étude DFT

II.1 Un résultat inattendu : le cas des *o*-nitroaryle-amides

Le groupement nitro étant un excellent groupement nucléofuge, nous avions envisagé d'exploiter ces propriétés d'un point de vue expérimental afin de développer une séquence de 4 réactions permettant la formation sélective d'oxindoles. Par rapport à notre étude précédente, la nécessité de passer par un ß-lactame spirocyclique intermédiaire pourrait cependant être problématique. (Schéma III-20). [25]

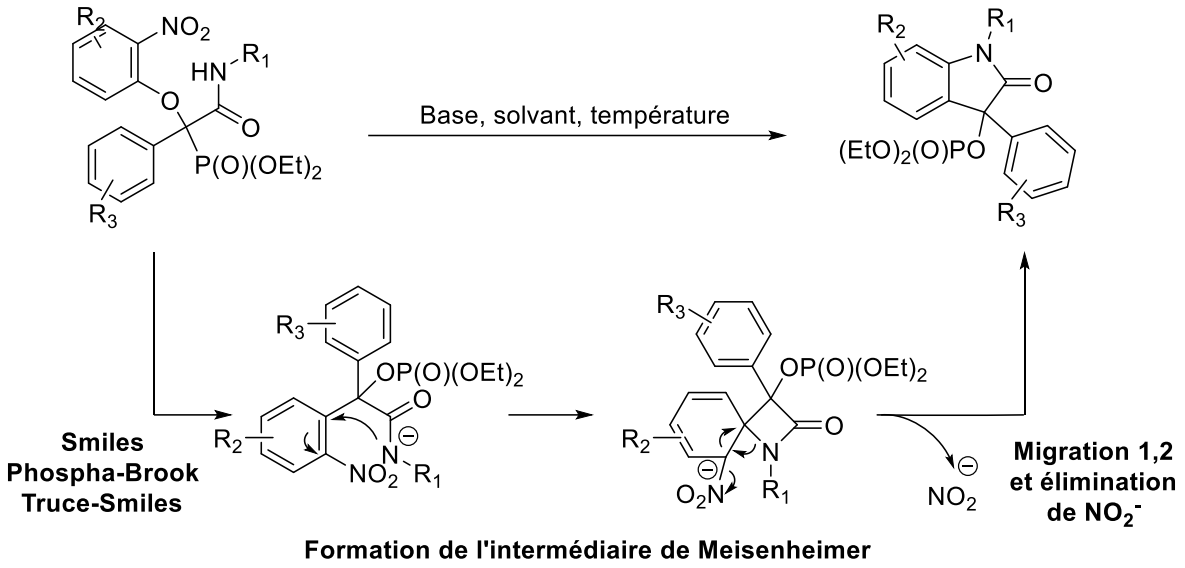


Schéma III-20. Stratégie envisagée pour la synthèse d'oxindole à partir des dérivés *orto* nitroaryles

Les résultats expérimentaux obtenus par Mlle Cheibas démontrèrent une tout autre réactivité de ces adduits, avec la formation sélective de *N*-benzoyloxy-benzimidazolones (Schéma III-21).

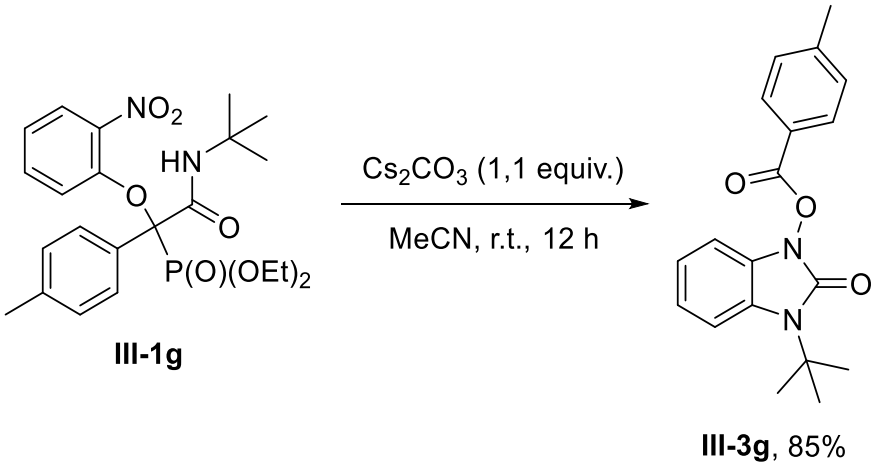


Schéma III-21. Synthèse de benzimidazolones à partir des dérivés 2-nitroaryle

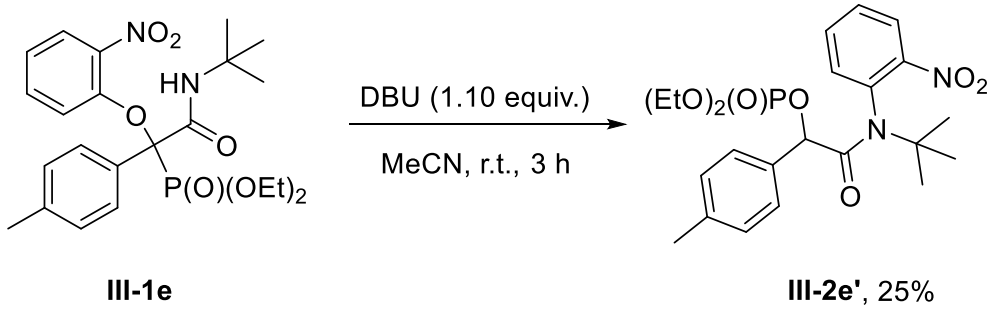
Une des principales caractéristiques de cette transformation est la réduction partielle du groupement nitro ainsi que le départ de l'ensemble du groupement phosphorylé. Intrigué par la réactivité unique de ces substrats, nous avons décidé d'étudier le mécanisme de cette transformation.

II.2 Analyse des précédents bibliographiques et proposition d'un premier mécanisme

II.2.a. Observation d'un intermédiaire réactionnel : première hypothèse

Lors de l'étape d'optimisation de cette transformation, il a été possible d'identifier la formation du phosphate I**II-2e'** (Schéma III-5). Nous avons donc supposé que l'énolate d'amide associé au produit I**II-2e'** devait être un intermédiaire réactionnel de la séquence conduisant à la formation des benzimidazolones.

L'existence d'un tel intermédiaire impliquerait qu'il existe un mécanisme réactionnel conduisant à la réduction partielle du groupement nitro et à l'élimination du groupement phosphorylé sous la forme d'un groupement phosphate. Afin de pouvoir proposer un premier mécanisme, nous avons étudié les précédents décrivant des interactions entre des groupements nitros et des anions se traduisant par une réduction de ce dernier.



III-1e **III-2e'**, 25%

Schéma III-5. Observation du phosphate II-2e' à partir de l'adduit de Passerini-Smiles

II.2.b. Interactions du groupement nitro avec des anions

La recherche de précédents dans la littérature concernant l'interaction de nitroarènes avec des anions nous conduisit vers les travaux de Gilman et de Bartoli qui étudièrent l'interaction d'alkyl, allyles et vinyles Grignards sur des nitrobenzènes[26–30]. Malgré la forte réactivité du groupement nitro avec les organomagnésiens – qui résulte souvent à des mélanges de produits très complexes – ce dernier fut capable de développer une synthèse d'indole à partir des nitrobenzènes et de bromure de vinylmagnésium (Schéma III-22).

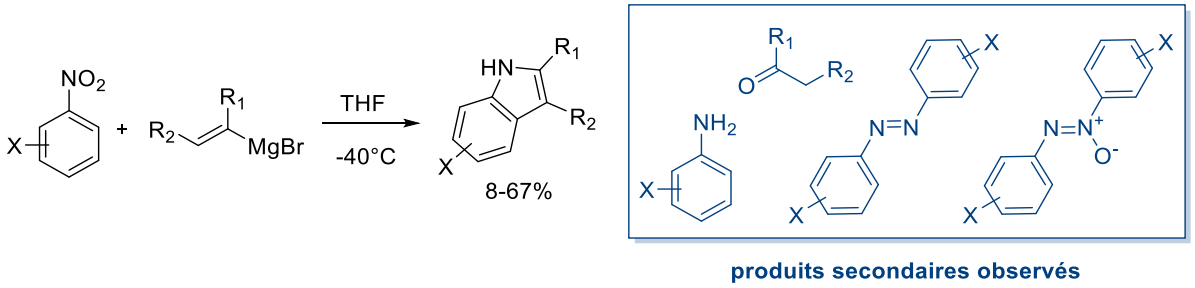


Schéma III-22. Synthèse d'indoles à partir de nitrobenzenes substitués

L'analyse des sous-produits obtenus lors de leurs essais permit de proposer un mécanisme réactionnel pour cette transformation faisant intervenir des espèces réduites provenant du nitrobenzène et permettant de rationaliser la formation des sous-produits. L'addition sur le nitroarène de l'organomagnésien, utilisé en excès dans cette transformation, conduirait à la formation d'un nitrosobenzène qui est un intermédiaire clé dans la formation de l'indole, mais aussi d'autres produits de réductions comme des amines et des hydroxylamines (Schéma III-23).

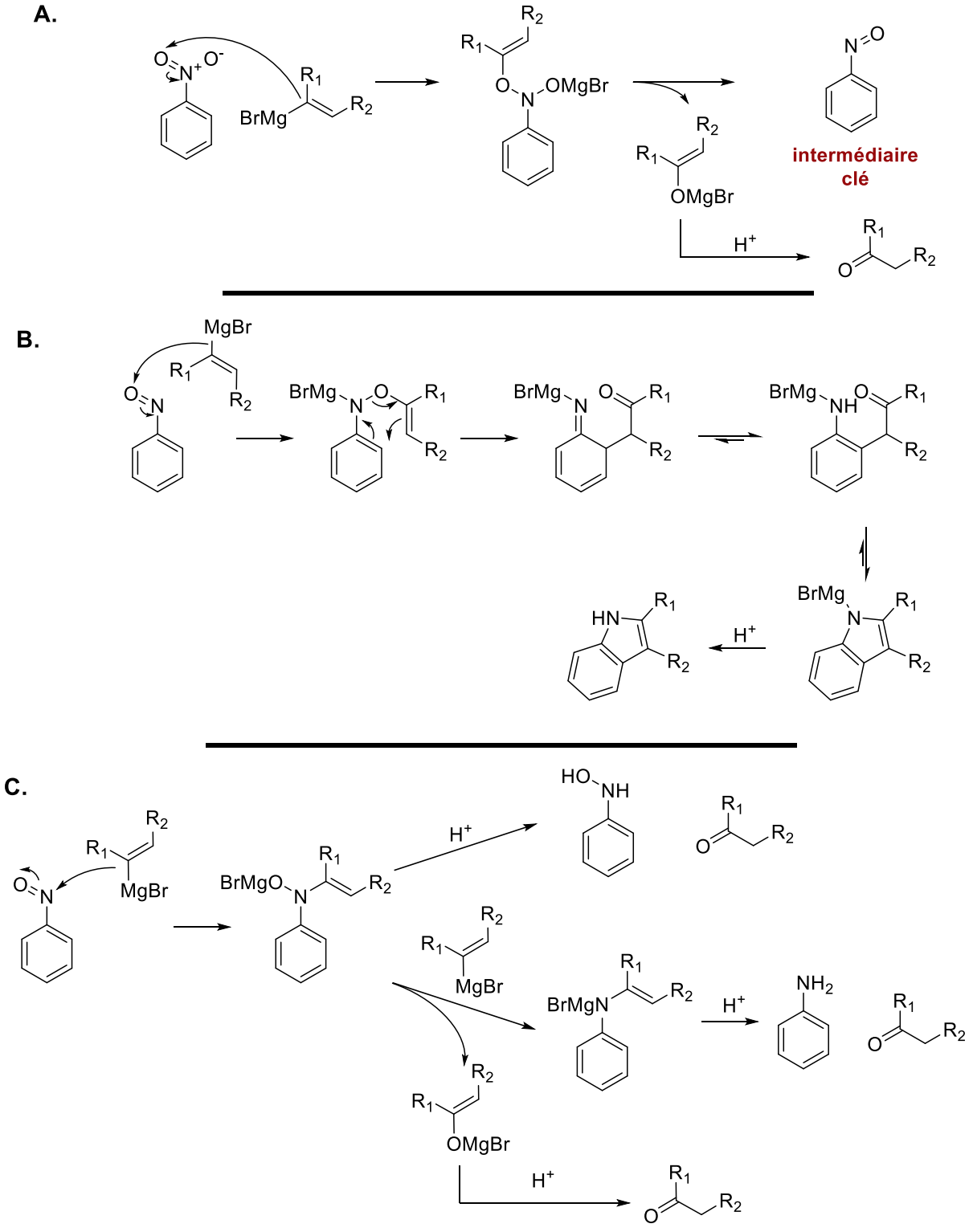


Schéma III-23. Etude de la synthèse des indoles à partir des nitrobenzènes ; A : formation du nitrosobenzène, B : Mécanisme de formation de l'indole, C : mécanismes proposés expliquant la formation d'amines et d'hydroxylamines à partir du nitrosobenzène

Plus récemment, d'autres groupes ont pu observer une réactivité particulière des nitrobenzènes en présence d'un anion. En 2020, le groupe de Rubin observa la formation d'indolin-3-ones à partir d'*o*-nitrochalcones et de cyanure de potassium[31]. Afin d'expliquer la formation d'un tel produit, ils proposèrent la formation d'une *N*-hydroxy-indolin-3-one issue de l'addition de l'énolate intermédiaire sur le groupement nitro, suivi du clivage de la liaison N-O (Schéma III-24).

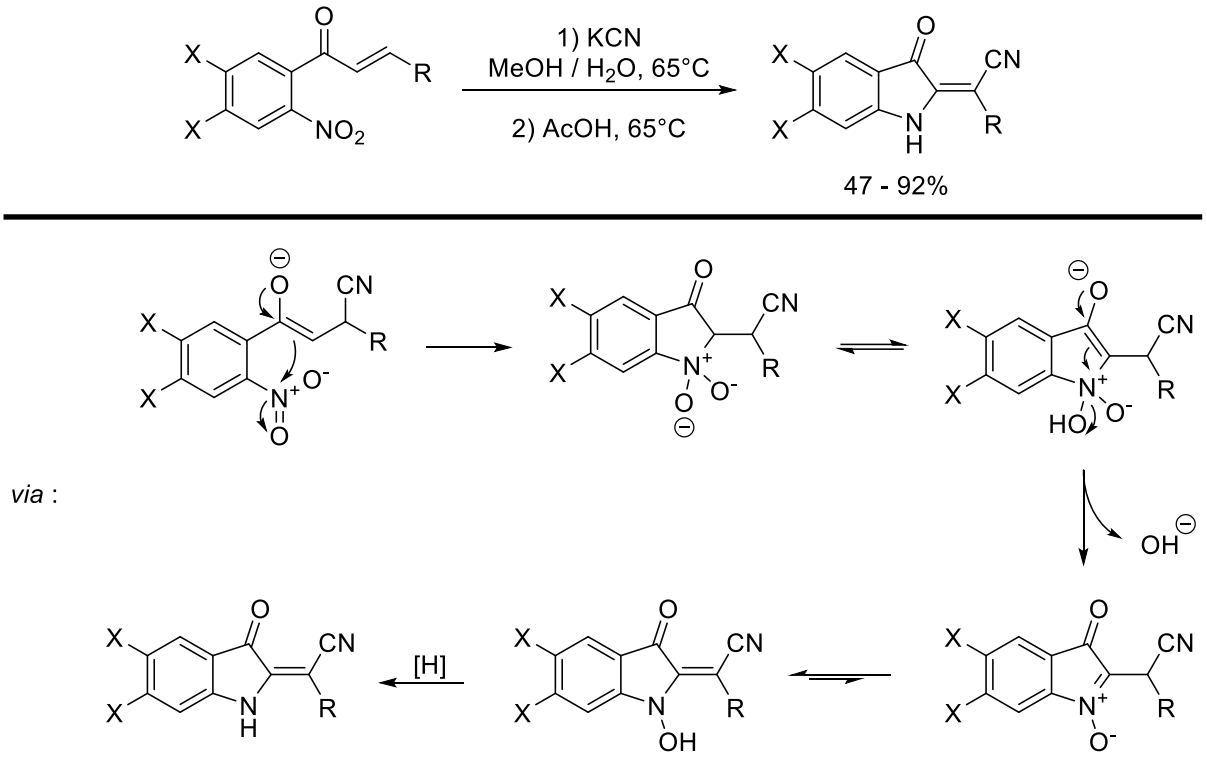


Schéma III-24. Synthèse d'indolin-3-one et mécanisme réactionnel proposé expliquant la formationde l'hétérocycle.

Un an plus tard, le groupe de Yokoshima observa l'addition intramoléculaire d'énolates de cétone sur un nitroaryle, conduisant à un mélange d'une nitrone et d'une *N*-hydroxy-indolinone[32]. Ils supposèrent que la formation de ces deux produits passait par la formation d'un dérivé nitroso intermédiaire. La formation de celui-ci proviendrait de l'addition de l'énolate d'amide sur l'oxygène du nitro puis la fragmentation de ce dernier, conduisant d'un côté à l'oxydation de l'énolate en hydroxy-cétone et de l'autre côté à la réduction du nitro en groupement nitroso (Schéma III-25).

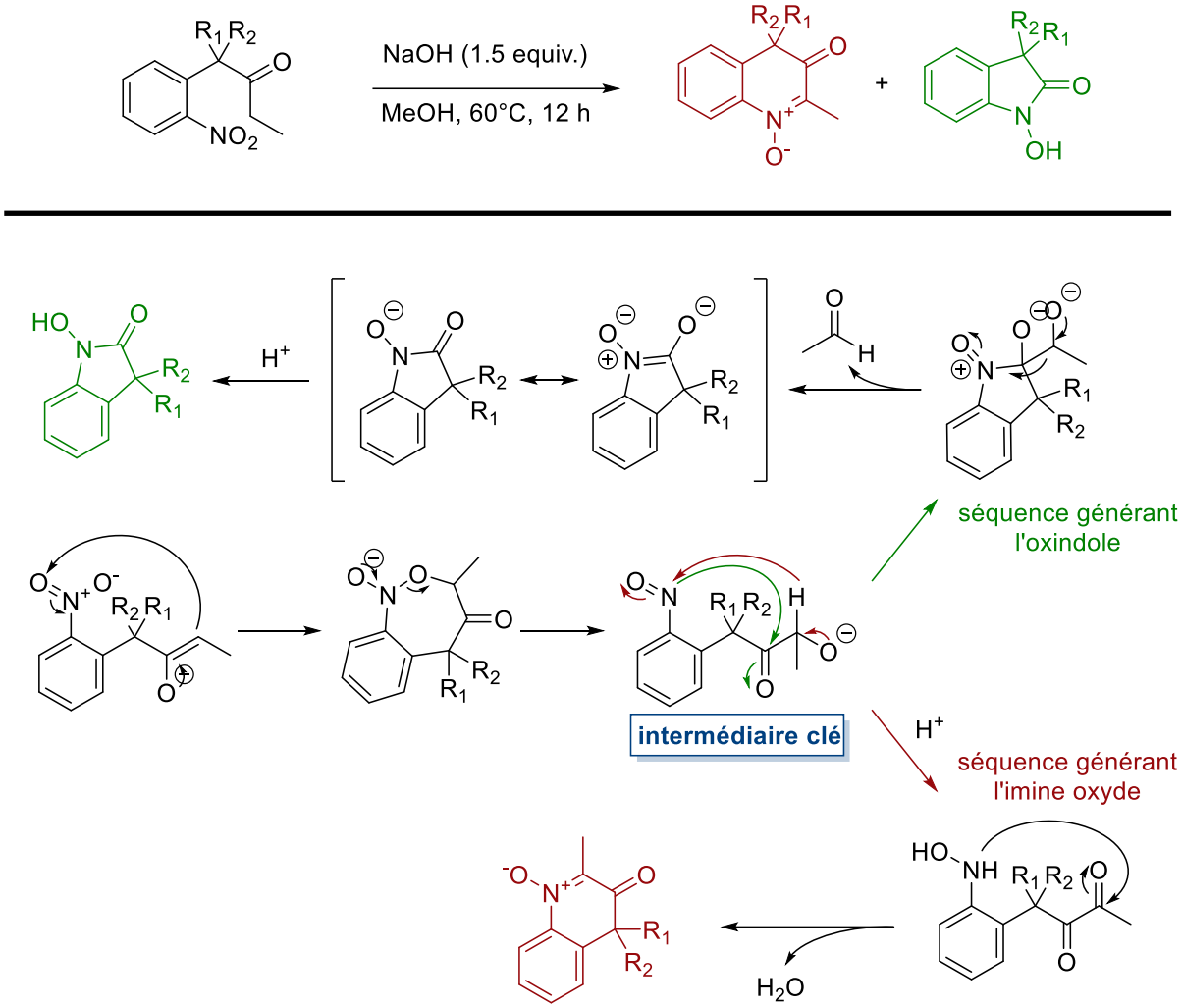


Schéma III-25. Mécanisme réactionnel proposé par Yokoshima expliquant la formation des différents hétérocycles

II.3 Confrontation du modèle proposé au modèle obtenu par DFT

II.3.a. Proposition de plusieurs mécanismes

A partir des précédents que nous avons détaillés ci-dessus, nous avons proposé plusieurs mécanismes rendant compte de la réactivité du groupement nitro. Compte tenu de la structure du produit formé, nous avons émis l'hypothèse que cette transformation passait certainement par une réduction du groupement nitro en groupement nitroso.
Les trialkylphosphites pouvant jouer le rôle de réducteur dans le milieu, comme dans synthèse d'indoles de Cadogan-Sunberg[33,34], nous avons tout d'abord supposé que celui-ci pouvait être à l'origine de la réduction de groupement nitro en nitroso (Schéma III-26).

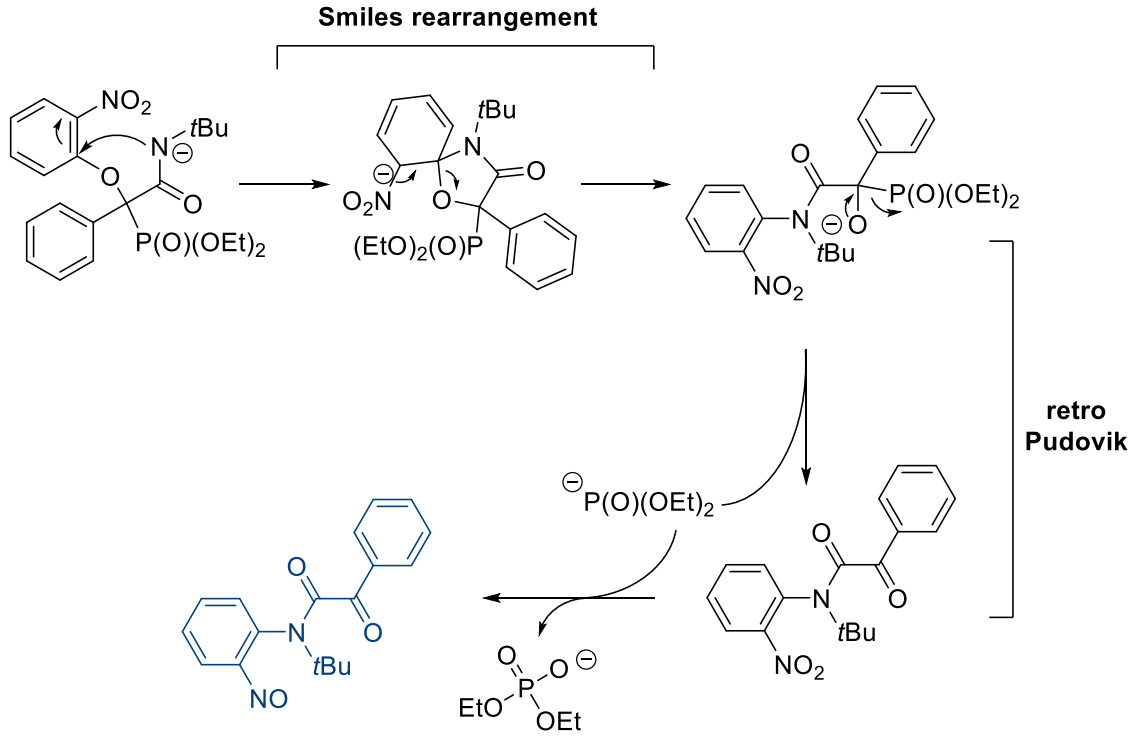


Schéma III-26. Proposition d'un premier mécanisme pour la formation du groupement nitroso *via* la réduction du groupement nitro par l'anion du diethylphosphite

Toutefois, au vu des températures employées dans ces processus de réduction, nous avons rapidement écarté cette voie d'accès au composé nitroso. Il a donc été envisagé que la formation du nitrosoaryle provenait de l'addition de l'énolate d'amide sur le groupement nitro.

En tenant compte des différents types d'interactions d'un anion sur le groupement nitro, deux mécanismes de réduction peuvent être proposés en partant de l'énolate d'amide (Schéma III-27) :

- L'attaque de l'énolate sur l'oxygène du groupement nitro suivi de la fragmentation de l'intermédiaire et générant un anion phosphate dans le milieu
- L'attaque de l'énolate sur l'azote, conduisant à un dérivé de type « oxoammonium » qui se réarrange dans un second temps, générant aussi un anion phosphate dans le milieu

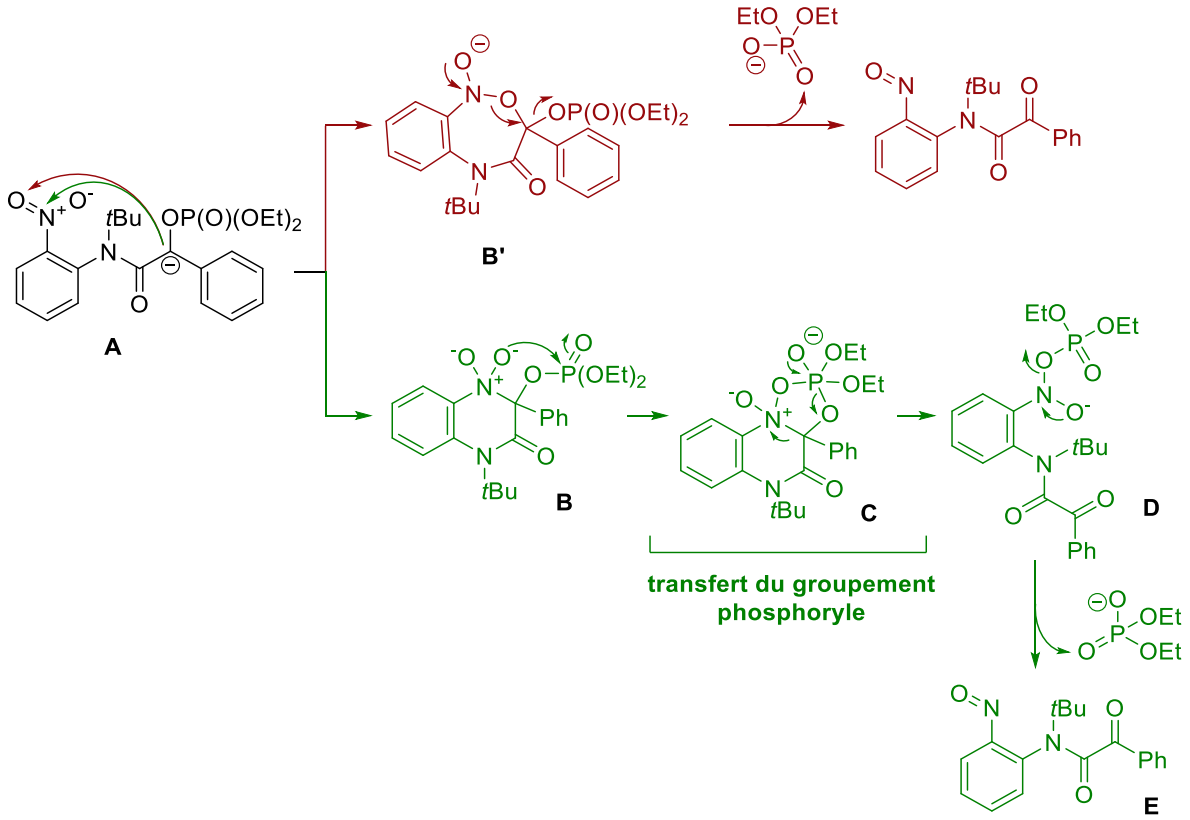


Schéma III-27. Mécanismes de formation du dérivé nitroso à partir de l'énolate d'amide, *via* addition sur l'oxygène (rouge) ou *via* addition sur l'azote (vert)

Une fois ce dérivé nitroso généré, nous avons suggéré un mécanisme permettant d'expliquer la cyclisation du nitroso et la migration du groupement benzoyle sur l'oxygène (Schéma III-28).

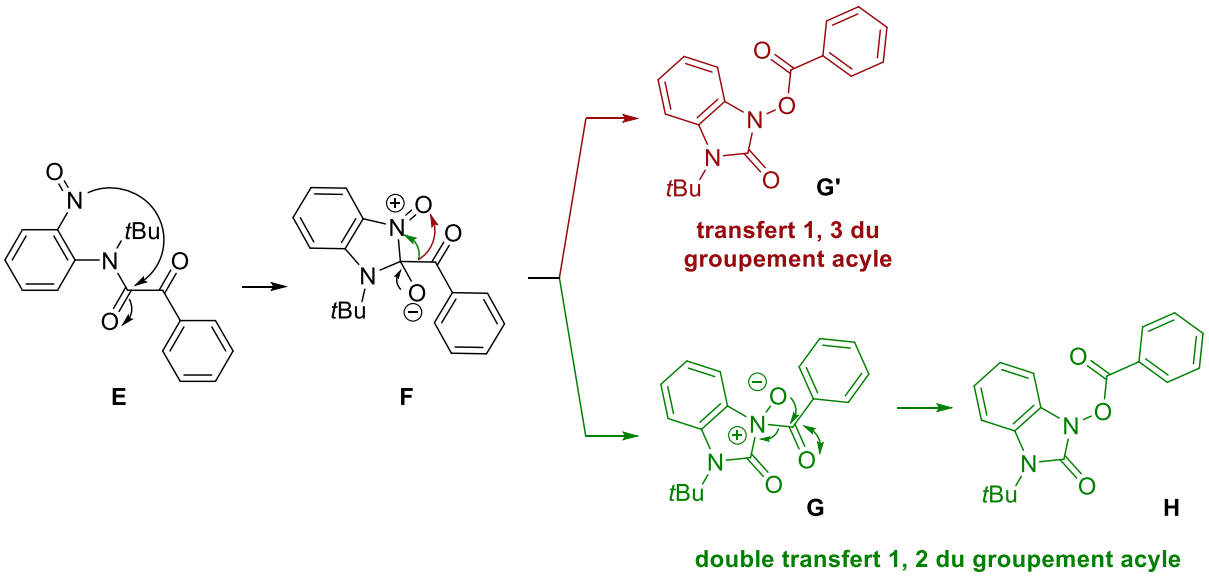


Schéma III-28. Propositions de mécanisme pour la formation de la benzimidazolone à partir du dérivé nitrosoaryle

Une explication pour la formation de cet hétérocycle pourrait être l'addition du nitroso sur le carbonyle de la fonction amide, générant un intermédiaire zwitterionique. Cet intermédiaire peut alors se réarranger avec deux mécanismes, un transfert 1,3 de l'acyle sur l'oxygène (séquence rouge) ou une cascade de deux transferts 1,2 de l'acyle (séquence verte).

II.3.b. Séquence réactionnelle obtenue

D'un point de vue pratique, nous avons utilisé la méthode M062X développée par Truhlar *et al.* et la base 6-31G(d,p) développée par Popple pour cette étude ; un modèle PCM a été utilisé afin de simuler l'acétonitrile utilisé comme solvant dans cette transformation. Nous avons ainsi obtenu le profil d'énergie décrit Figure III-6.

Pour la première étape du mécanisme, nous avons modélisé les deux attaques possibles de l'énolate d'amides sur le groupement nitro : nous avons commencé par une attaque sur l'oxygène du groupement nitro comme a pu le proposer Yokoshima dans son étude. Etonnamment, lorsque nous avons tenté d'optimiser l'intermédiaire cyclique **B'** issu de cette addition sur le groupement nitro, nous avons observé l'ouverture du cycle. Compte tenu de ce résultat, nous avons conclu que cet intermédiaire à 7 centres ne devait pas être un intermédiaire réactionnel dans notre séquence. Nous nous sommes alors tournés vers le second chemin réactionnel où l'énolate d'amide attaquait l'azote du groupement nitro.

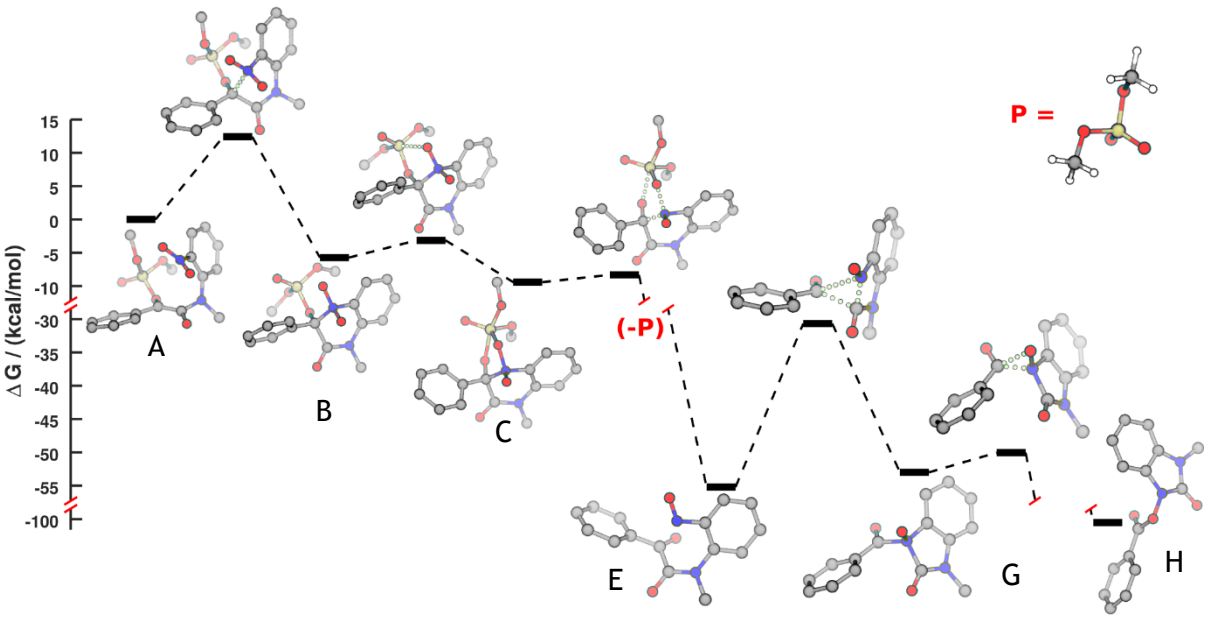


Figure III-6. Profil d'énergie de la séquence conduisiant à la formation des benzimidazolones. L'abbreviation (-P) correspond au départ du groupement phosphate lors de l'étape de fragmentation

Cette autre attaque semble quant à elle viable avec un état de transition situé à 13 kcal.mol^{-1} et conduisant à la formation d'un intermédiaire **B**, légèrement plus stable que le produit de départ de 8 kcal.mol^{-1}. Nous avons imaginé que le départ du groupement phosphate, la formation du groupement nitroso et du céto-amide devait se former *via* un transfert du groupement phosphorylé, suivi de la fragmentation de cet adduit.

En effet, nous avons détecté la présence d'un intermédiaire réactionnel **C** correspondant à la formation d'un phosphore pentavalent, lié à la migration du groupement phosphoryle sur un des oxygènes du groupement oxoammonium. Cet intermédiaire est plus stable que l' oxoammonium de départ de quelques kcal.mol^{-1} et l'énergie d'activation liée à cette étape est de 5 kcal.mol^{-1}. L'étape de fragmentation de l'intermédiaire pentavalent obtenu montre que ce processus thermodynamiquement très favorable avec une différence d'énergie de plus de 40 kcal.mol^{-1} entre l'intermédiaire pentavalent et le céto-amide **D** obtenu. Cette différence d'énergie observée lors de l'étape de fragmentation est notamment dû à un fort gain entropique lié au départ d'un diméthyle phosphate de la molécule.

A partir du dérivé nitroso, nous avons localisé un état de transition correspondant à une addition du groupement nitroso sur le carbonyle de l'amide suivi de la migration du groupement benzoyle sur l'atome d'azote du nitroso, générant un intermédiaire de type amide *N*-oxyde, noté **G** sur les schémas précédents. Cette étape correspond à l'étape cinétiquement déterminante de la séquence avec une enthalpie libre d'activation de 25 kcal.mol^{-1}. Enfin

nous avons déterminé que la dernière étape de cette séquence s'agissait d'une migration 1,2 du groupement benzoyle, formant ainsi la *N*-benzoyloxy-benzimidazolone **H**. Nous pouvons remarquer que cette dernière étape est thermodynamiquement très favorable avec une différence d'énergie de plus de 40 kcal.mol^{-1} entre l'intermédiaire **G** et **H**. Une explication permettant de rationaliser cette différence d'énergie pourrait être le passage d'un intermédiaire zwitterionique où l'atome d'azote est chargé positivement à une structure neutre. Etonnés par le mécanisme que nous avons obtenus lors de nos modélisations, nous avons recherché des précédents dans la littérature concernant cette réactivité particulière du groupement nitroso. En effet, le passage de **E** à **G** peut s'interpréter comme une sorte de métathèse σ-π : toutefois nous n'avons trouvé aucun exemple d'un tel comportement du groupement nitroso et une étude mécanistique plus approfondie serait nécessaire afin d'avoir une meilleure compréhension de cette nouvelle transformation.

III. Références Bibliographiques

[1] M. D. Kerim, M. Cattoen, N. Fincias, A. Dos Santos, S. Arseniyadis, L. El Kaïm, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 449–454.
[2] A. Kondoh, T. Aoki, M. Terada, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 13110–13113.
[3] R. A. Laskar, N. Yoshikai, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13172–13178.
[4] B. V. Rokade, P. J. Guiry, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6172–6180.
[5] W. E. Truce, W. J. Ray, O. L. Norman, D. B. Eickemeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3625–3629.
[6] W. E. Truce, W. J. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 484–487.
[7] R. Dohmori, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1964**, *12*, 601–606.
[8] W. E. Truce, D. C. Hampton, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2276–2279.
[9] L. H. Mitchell, N. C. Barvian, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5669–5671.
[10] T. J. Snape, *Synlett* **2008**, *2008*, 2689–2691.
[11] A. D. Alorati, A. D. Gibb, P. R. Mullens, G. W. Stewart, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1947–1952.
[12] Y. Liu, X. Zhang, Y. Ma, C. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 402–405.
[13] L. El Kaim, L. Grimaud, X. F. Le Goff, A. Schiltz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 534–536.
[14] J. Yang, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7998–8000.
[15] G. B. Dudley, A. Wangweerawong, J. Yang, *HETEROCYCLES* **2012**, *85*, 1603.
[16] R. V. Hoffman, B. C. Jankowski, C. S. Carr, E. N. Duesler, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 130-135.
[17] T. Patonay, L. Hegedüs, E. Patonay-Péli, *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 145–151.
[18] M. W. Wilson, S. E. Ault-Justus, J. C. Hodges, J. R. Rubin, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1647-1656.
[19] J. P. González, M. Edgar, M. R. J. Elsegood, G. W. Weaver, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2294–2305.
[20] C. Dey, D. Katayev, K. E. O. Ylijoki, E. P. Kündig, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10957-10959.
[21] M. Getlik, B. J. Wilson, M. M. Morshed, I. D. G. Watson, D. Tang, P. Subramanian, R. Al-awar, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5705–5710.
[22] T. Okamoto, H. Hayatsu, Y. Baba, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1960**, *8*, 892–899.
[23] R. Dohmori, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1964**, *12*, 591–594.
[24] R. Dohmori, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1964**, *12*, 595–601.
[25] E. Martinand-Lurin, A. Dos Santos, E. Robineau, P. Retailleau, P. Dauban, L. Grimaud, L. El Kaïm, *Molecules* **2016**, *21*, 1257.
[26] H. Gilman, R. McCracken, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 821–830.
[27] G. Bartoli, E. Marcantoni, M. Petrini, R. Dalpozzo, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4456–4459.
[28] L. Barboni, G. Bartoli, E. Marcantoni, M. Petrini, R. Dalpozzo, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1990**, *0*, 2133–2138.
[29] M. Bosco, R. Dalpozzo, G. Bartoli, G. Palmieri, M. Petrini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, *0*, 657–663.
[30] G. Bartoli, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5834–5840.
[31] N. A. Aksenov, D. A. Aksenov, N. A. Arutiunov, D. S. Aksenova, A. V. Aksenov, M. Rubin, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 18440–18450.

[32] H. Shimizu, K. Yoshinaga, S. Yokoshima, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2704–2709.
[33] R. J. Sundberg, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3604–3610.
[34] R. J. Sundberg, T. Yamazaki, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 290–294.

Chapitre IV. Nouvelle réactivité des composés nitroallyliques : développement d'une méthodologie de fonctionnalisation catalysée au cuivre

Objectifs du projet

Après avoir examiné des réarrangements anioniques impliquant des liaisons C=C aromatiques activées par des groupement nitro, nous nous sommes penchés sur la réactivité des nitroalcanes allyliques. Ces composés peu utilisés présentent néanmoins le grand avantage d'être facilement fonctionnalisables en conditions douces. Il est ainsi possible de bromer, fluorer, sélenyler, d'alkyler en position α du groupement nitro, permettant la synthèse de composés poly-fonctionnalisés (Schéma IV-1).[1-5]

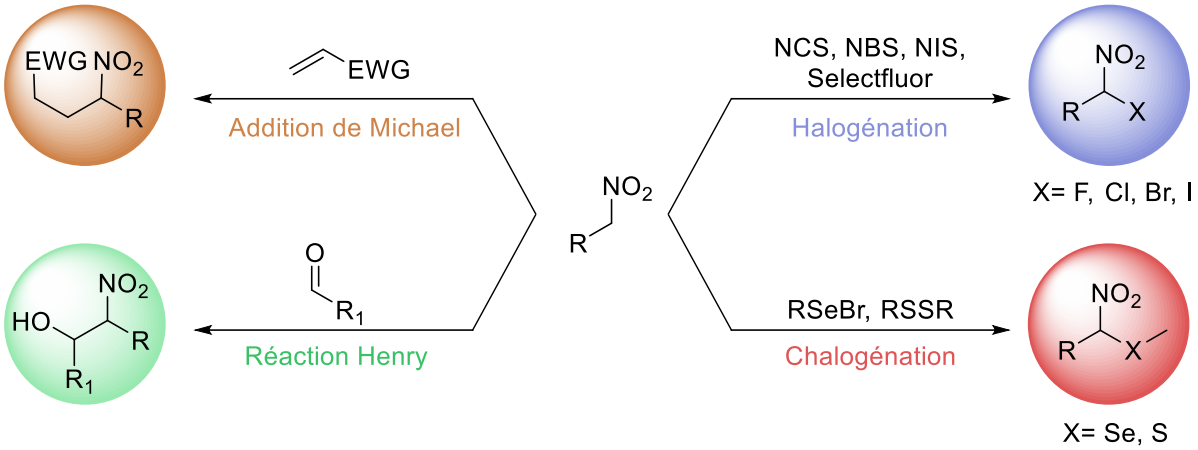


Schéma IV-1. Exemples de réactions de fonctionnalisation des dérivés nitrés

Dans le cas des composés nitroallyliques, la fragilité de la liaison C-NO_2 permet de plus d'exploiter ce groupement comme un groupement partant et donc d'utiliser ces intermédiaires fonctionnalisés comme des agents électrophiles. Des précédents bibliographiques ont démontré qu'il était possible d'utiliser ces réactifs comme agents d'allylation *via* une réaction d'allylation catalysée par des complexes de palladium. Par le passé, notre groupe a aussi travaillé sur la réactivité de ces substrats vis-à-vis de complexes de palladium et nous avons pu étendre des méthodologies déjà existantes à d'autres familles de nucléophiles (Schéma IV-2). De plus, le peu d'études présentes sur la réactivité de ces dérivés allyliques en présence d'autres métaux de transition nous a poussés à approfondir cette thématique.

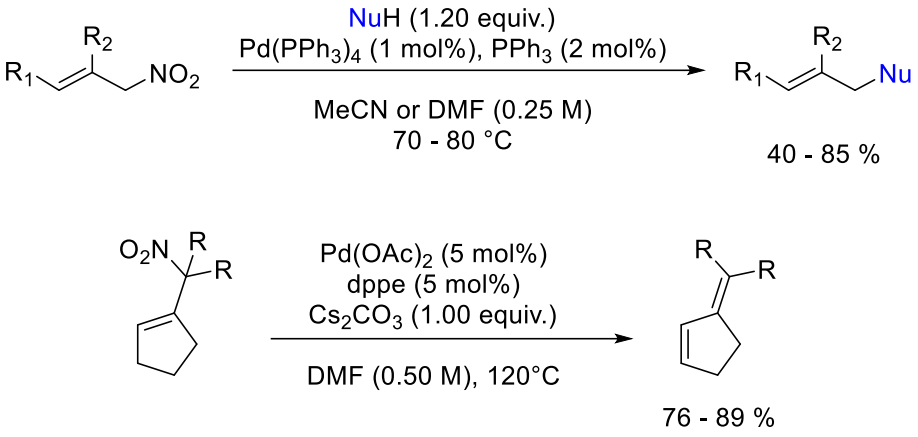


Schéma IV-2. Utilisation des nitroalcanes allyliques dans des réactions catalysées au Pd

Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à la réactivité de ces nitroallyliques en présence de cuivre. Nous avons observé le comportement de nos dérivés nitro allyliques en présence d'organomagnésiens, vérifiant à la foi la réactivité et la stabilité de nos produits de départ vis-à-vis de ce nucléophile. Puis, dans un second temps, nous nous sommes tournés vers une autre famille de nucléophiles, dont nous avons étudié la réactivité en présence de cuivre : les diboranes.

I. Les nitroalcanes allyliques : des substrats hautement fonctionnalisables

I.1 Méthodes de synthèse des nitroallyliques

I.1.a. Synthèses de nitro allyliques à partir de dérivés carbonylés

Une des premières stratégies développées pour la synthèse des nitroalcanes allyliques a été l'utilisation de dérivés carbonylés énolisables. Les groupes des Zard et de Tamura ont été les premiers à décrire l'obtention de nitroalcanes allyliques par condensation de Knoevenagel d'un nitroalcane primaire sur une cétone[6]. Ils montrèrent ainsi qu'en présence d'une quantité catalytique de base et d'un piège permettant d'éliminer l'eau de la réaction, il était possible d'obtenir les substrats désirés avec des rendements allant jusqu'à de plus de 90% (Schéma IV-3).

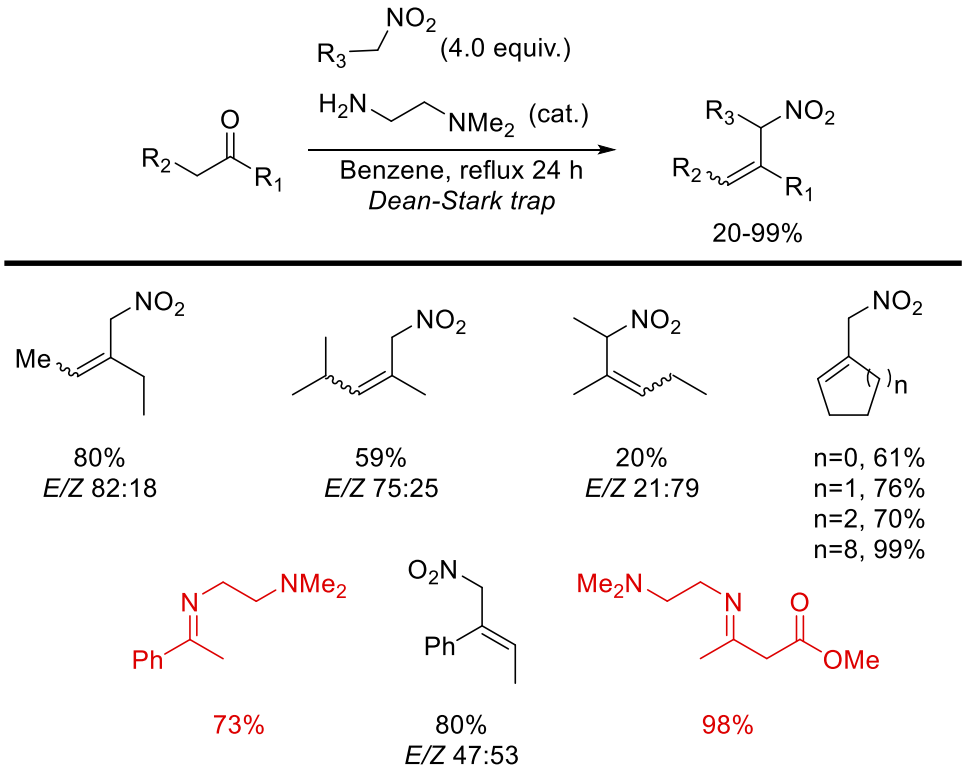


Schéma IV-3. Synthèses de nitroalcanes allyliques à partir de cétones énolisables

Une fois ce nitro allylique formé, la fonctionnalisation régiosélective de la position en alpha du groupement nitro est possible en utilisant des bases faibles comme le DBU, la TMG ou encore le Cs_2CO_3. Les essais effectués par le groupe d'Ono ont ainsi démontré qu'il était possible de fonctionnaliser très facilement ces substrats en utilisant une grandes variétés d'électrophiles tels que des adduits de Michael, des aldéhydes ou des imines (Schéma IV-4).[7]

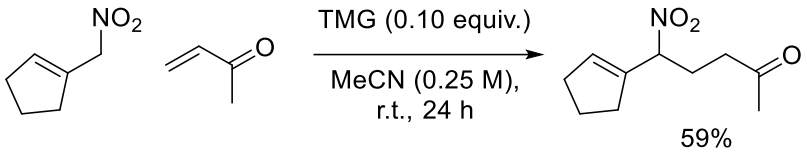
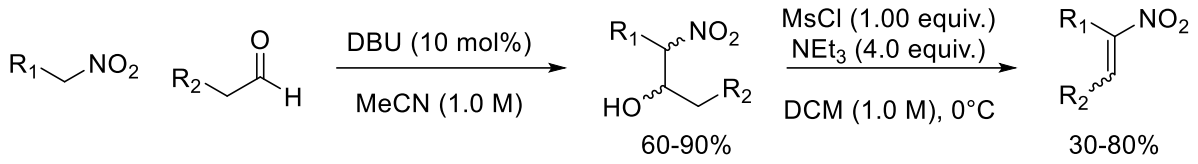


Schéma IV-4. Exemple d'addition de Michael régio-sélective

Cette méthodologie assez générale présente toutefois quelques exceptions telles que l'acétone, les acétophénones ou encore les dérivés 1,3 dicarbonylés, ne donnant pas de façon propre le produit de condensation associé. Une des conséquences associées est la difficulté de synthèse de nitroalcanes allyliques présentant une double liaison terminale ou 1,1 disubstituée est impossible.

Il existe néanmoins une autre voie plus générale permettant d'accéder à cette famille de composés au travers d'une synthèse multi-étapes. Cette séquence consiste en une réaction de Henry[3,8] d'un nitroalcane avec un aldéhyde, générant un nitro-alcool intermédiaire qui peut dans un second temps être transformé en nitro alcène par déshydratation[9,10]. Le groupe de McMurry a notamment développé une séquence permettant la formation de nitroalcènes substitués à partir d'un nitroalcane et d'un aldéhyde[11]. L'utilisation de l'acétaldéhyde comme réactif lors de la réaction de Henry permet alors d'obtenir des nitro-propènes fonctionnalisés (Schéma IV-5 A). Ces derniers peuvent être engagés dans des réactions fonctionnalisation comme des additions de Michael, conduisant de façon exclusive au nitroalcane allylique (Schéma IV-5-B).

A. Séquence générique de synthèse de nitroalcènes à partir de l'aldéhyde et le nitroalcane correspondant



B. Addition de Michael régiosélective conduisant à la formation du nitro allylique

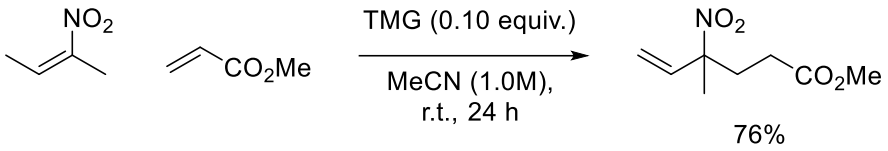


Schéma IV-5. Stratégie de synthèse des nitroalcanes allyliques terminaux.

Toutefois cette stratégie reste difficile à mettre en place pour la synthèse des alcènes *gem*-disubstitués et d'autres méthodologies ont été mises point pour accéder à cette famille de substrats.

I.1.b. Synthèses de nitro allyliques à partir d'alcènes

Une stratégie qui peut être employée pour la synthèse de ces substrats est la nitration régiosélective d'alcènes. En effet, tout comme pour les arènes, l'utilisation d'agent de nitration très électrophiles, comme des mélanges HNO_3/H_2SO_4 ou l'utilisation d'oxydes d'azotes, peuvent être utilisé pour synthétiser des nitroalcènes (Schéma IV-6). Néanmoins, l'utilisation de ces agents de nitration, souvent trop réactifs, peu sélectifs et difficilement maniables, ont conduit au développement de stratégies employant des réactifs plus sélectifs et moins dangereux. Nous allons vous présenter deux stratégies différentes qui ont été employées pour la synthèse de nitroalcènes et que nous avons employé par la suite dans cette étude.

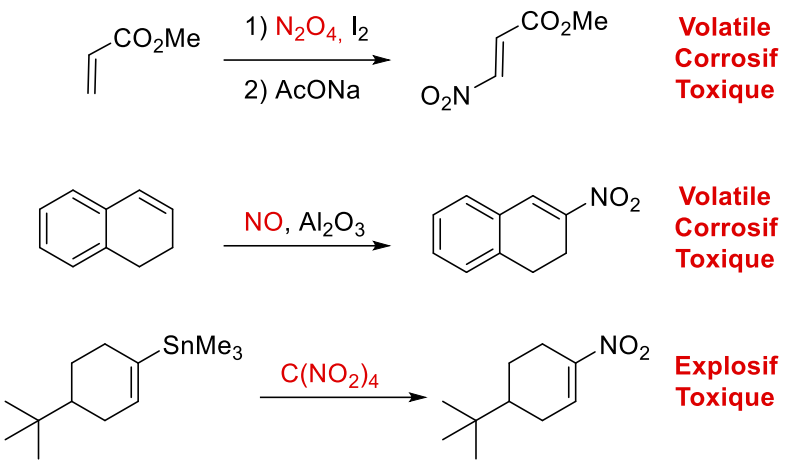


Schéma IV-6. Anciennes stratégies de nitration d'alcènes

Utilisation d'un agent de nitration plus doux : le nitrate d'acétyle[12,13]

Ce réactif peut s'apparenter à un cation nitronium « stabilisé » généré *in situ* par ajout d'acide nitrique concentré dans de l'anhydride acétique (utilisé comme solvant), qui joue le rôle de déshydratant. Une fois mis en présence de l'alcène, ce dernier réagit avec le nitrate d'acétyle conduisant à la formation d'un mélange de nitroalcène et de 2-acétyle-nitroalcane, qui peut être transformé en nitroalcène par simple déshydratation (Schéma IV-7).

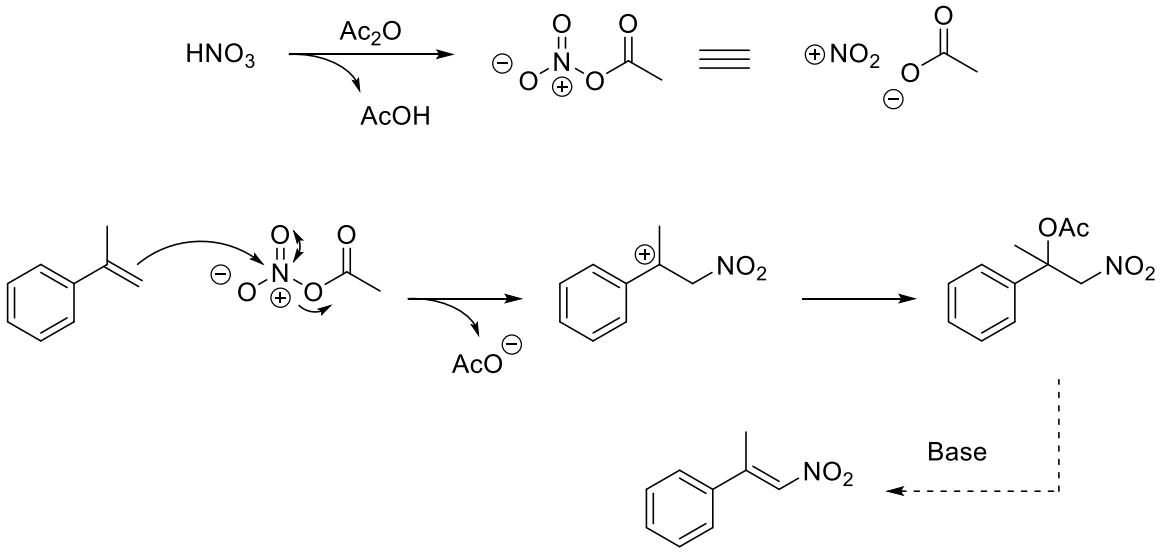


Schéma IV-7. Formation du nitrate d'acétyle à partir de l'acide nitrique et mécanisme de la réaction d'acétyle nitration des alcènes

Une fois le nitroalcène obtenu, les mêmes stratégies de fonctionnalisation peuvent être appliquées, conduisant à la formation sélective de nitroalcanes allyliques *gem*-disubstitués. Toutefois, l'utilisation de ce produit présente encore des risques liés à son caractère explosif ainsi qu'à l'utilisation d'acide nitrique et d'anhydride acétique en excès ce qui a conduit au développement d'autres méthodologies employant des sels de nitrates comme agents de nitration[14].

Méthodes de nitrations radicalaires : utilisation de nitrates métalliques

Une autre voie d'accès aux nitroalcènes évitant la génération d'espèces instables peut être l'utilisation de nitrates métalliques en présence d'un co-oxydant. En effet, il a été démontré que certains nitrates métalliques pouvaient se décomposer en conditions douces, générant dans le milieu des oxydes d'azotes, qui sont des espèces radicalaires capables de nitrer des alcènes. Parmi les nombreuses méthodologies développées, celles employant des nitrates de Cérium (IV) ou de Fer (III) ont démontrées une grande tolérance fonctionnelle (Schéma IV-8)[15-17].

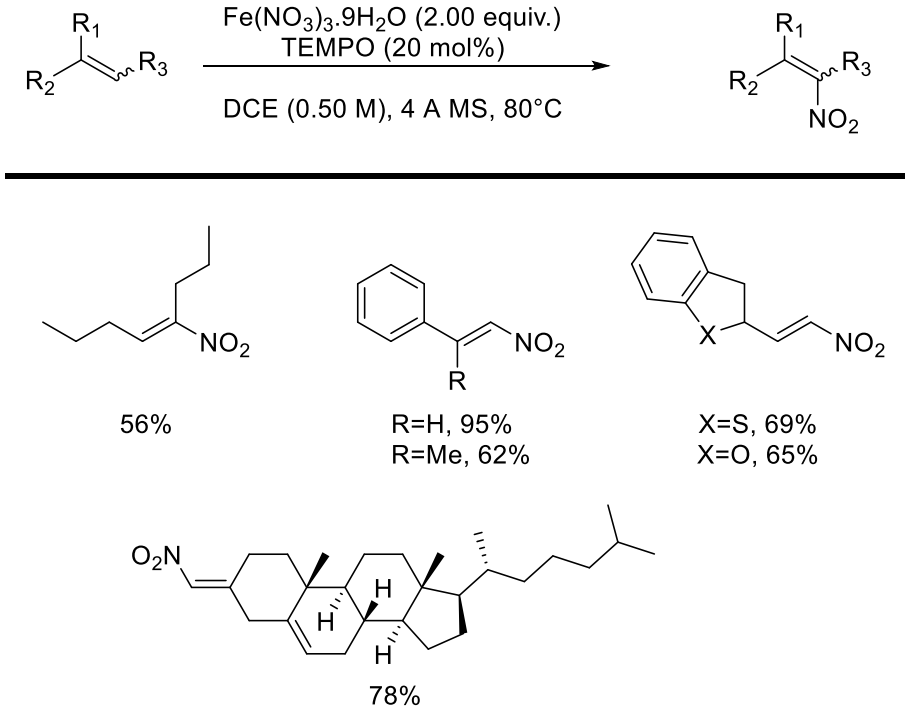


Schéma IV-8. Nitrations d'alcènes à partir de sels métalliques de Fer ou de Cérium.

Le mécanisme proposé expliquant la formation des produits passe par la décomposition du sel générant du dioxyde d'azote qui s'additionne sur l'alcène, générant un radical alkyle.

Puis dans un second temps, ce radical subit une oxydation, générant un carbocation qui après expulsion d'un proton, regénère l'insaturation (Schéma IV-9).

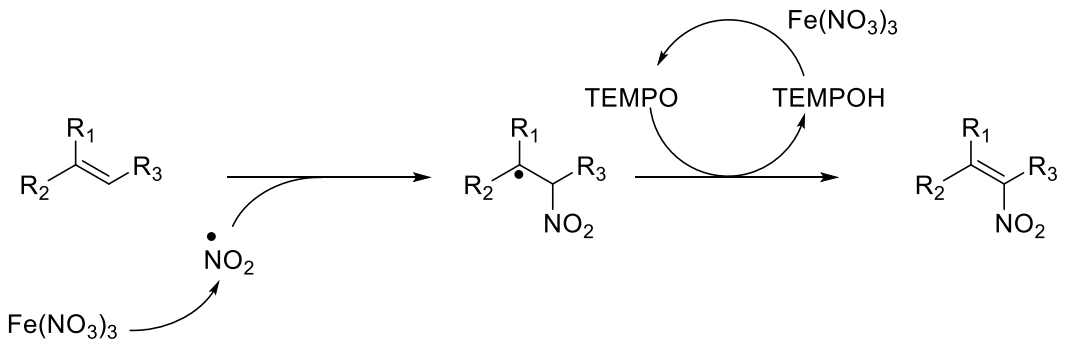


Schéma IV-9. Mécanisme proposé pour la réaction de nitration à oartir de nitrate de Fer.

Cette facilité de synthèse des dérivés nitroallyliques, permettant d'accéder à des structures complexes en quelques étapes à partir de substrats commerciaux, a incité les groupes de Tamura et de Ono à étudier davantage ces composés dans des processus de post-fonctionnalisation exploitant le groupement nitro comme groupement partant.

I.2 Réactivité en présence de métaux de transition

I.2.a. Les travaux pionniers de Tamura – mécanisme de la réaction

Dès 1982, Tamura put observer la réactivité singulière de ces nitroalcanes allyliques en présence de complexes de palladium, décrivant pour la première fois l'allylation de divers nucléophiles mous par ces dérivés nitrés (Schéma IV-10).[18]

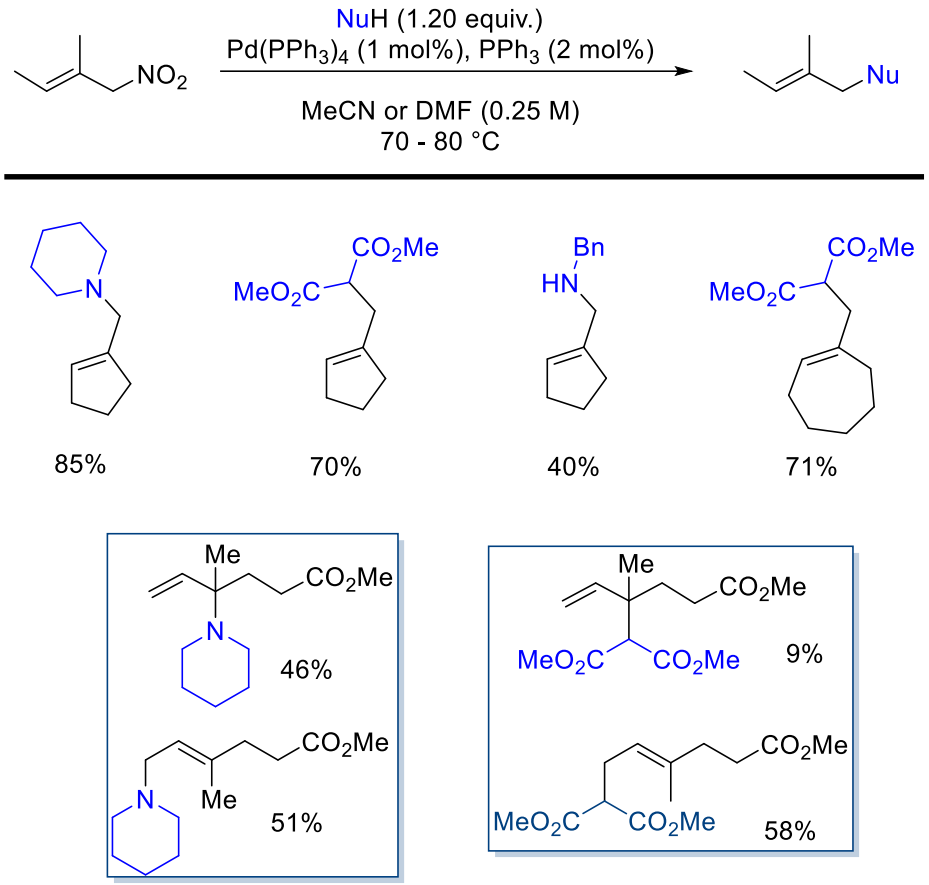


Schéma IV-10. Première réaction d'allylation des nitro-allyliques catalysée au palladium

Cette première étude mis en avant l'utilité de ces composés en tant qu'électrophiles hautement fonctionnalisés pouvant être utilisés vis-à-vis de différents types de nucléophiles, et conduisit les groupes d'Ono et de Tamura à étudier le mécanisme de la réaction et étendre la portée synthétique de la réaction[19-21]. Parmi les différents nucléophiles testés, Ono démontra notamment que des nucléophiles plus durs comme des énolates de cétone ou des hydrures pouvaient aussi être utilisés[22,23]

Les différentes études menées par ceux-ci mirent en évidence un mécanisme très similaire au mécanisme de la réaction d'allylation de Tsuji-Trost des acétates allyliques (Schéma IV-11).

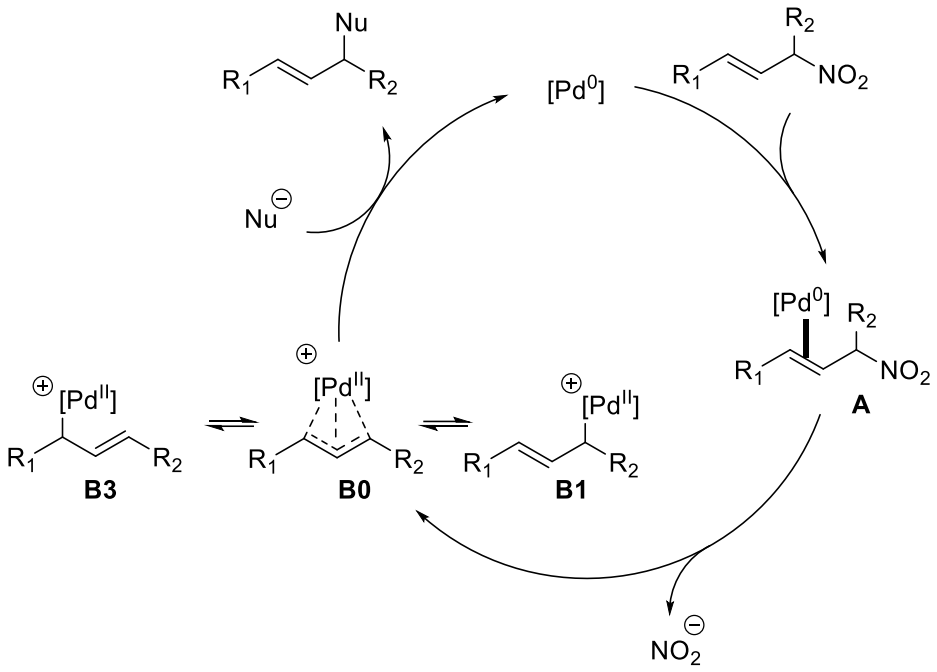


Schéma IV-11. Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction d'allylation des nitro-allyliques catalysée au Pd

Il fut ainsi proposé que le complexe de palladium interagissait dans un premier temps avec le système π du nitroalcane conduisant à la formation d'un pré-complexe **A.** Ce dernier générerait, après addition oxydante du palladium dans la liaison C-NO_2, un complexe π-allyle cationique **B0** qui est en équilibre avec les différents complexes σ **B1** et **B3**. Enfin, il fut proposé que cet intermédiaire réagissait avec le nucléophile présent dans le milieu conduisant à l'allylation de celui-ci.

L'existence de cet équilibre entre les complexes **B0**, **B1** et **B3** permit entre autres d'expliquer la formation de différents régioisomères lors de l'addition du nucléophile sur le complexe de palladium.

I.2.b. Extension du scope de la réaction : synthèses de diènes et de lactames

L'étude de la réactivité de système nitrés, notamment dans les réactions multicomposants, étant l'un des domaines de recherche de ce groupe, des membres de notre groupes ont aussi étudié le comportement de ces nitro allyliques en présence de palladium. Le Dr. Dolé Kérim en particulier, démontra qu'il est possible d'exploiter le complexe π-allyle cationique généré après addition oxydante du palladium afin de générer des diènes conjugués par simple ß-H élimination d'un hydrure. Cette méthodologie permit, entre autres, de synthétiser de manière efficace des diènes conjugués[24,25] et des naphtalènes (Schéma IV-12).

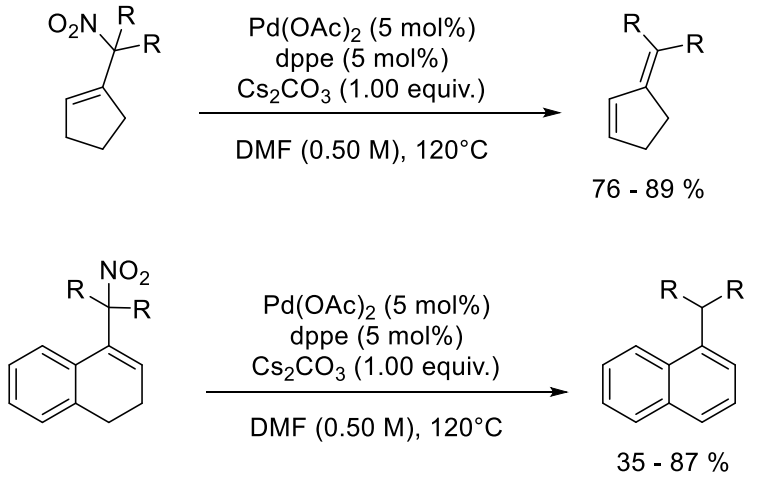


Schéma IV-12. Synthèses de diènes conjugués et de naphtalènes à partir de nitro allyliques et proposition mécanistique

Un autre apport de notre groupe sur la réactivité de ces composés nitrés a été une extension du scope à une autre famille de nucléophiles : les anilides. L'étude menée par le Dr. Dolé Kérim (manuscrit en préparation) montra que ces nucléophiles pouvaient être employés dans une réaction de Tsuji-Trost intramoléculaire permettant une synthèse efficace de lactames substitués (Schéma IV-13)

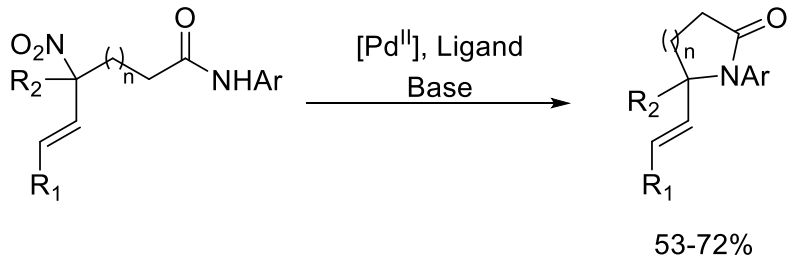


Schéma IV-13. Synthèses de lactames par réaction de Tsuji-Trost intramoléculaire

I.2.c. Réactivité des nitroalcanes allyliques en présence d'autres métaux de transition

Hormis les réactions d'allylation de Tsuji-Trost des nitroalcanes allyliques, une unique étude, réalisée par Ono en 1984, s'est intéressée à la réactivité de ces substrats en présence d'autres métaux[26]. Parallèlement à ces études sur les allylations de Tsuji-Trost, celui-ci décrivit pour la première fois la fonctionnalisation de ces composés nitrés par des organocuprates lithiés *via* une addition de type SN2'. Toutefois cette transformation nécessitait l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de cuivre et conduisait à la formation de produits secondaires d'homo-couplage des organocuprates lithiés (Schéma IV-14).

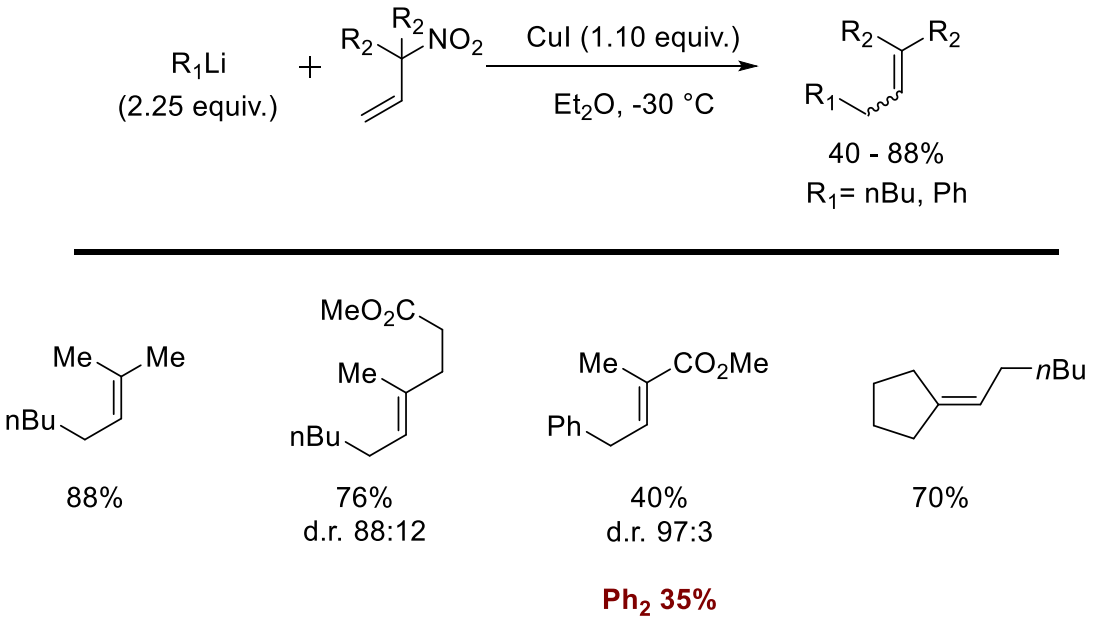


Schéma IV-14. Synthèse de lactames par réaction de Tsuji-Trost intramoléculaire

Malgré l'intérêt que représente le cuivre comme métal de transition en catalyse organométallique et les possibilités de fonctionnalisation offerte par le groupement nitro, aucune autre étude n'a été menée sur ces substrats.

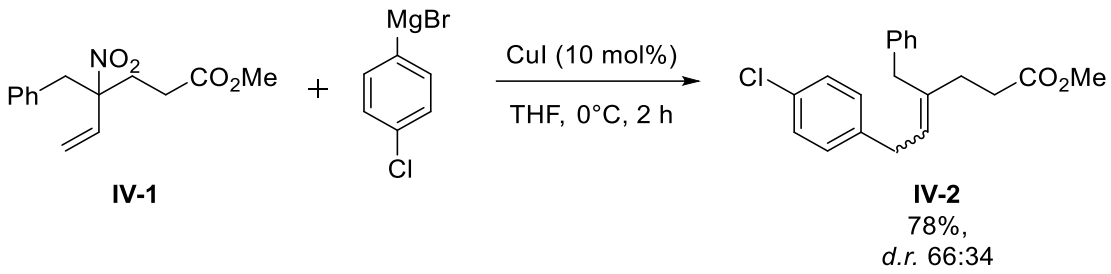
C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la réactivité de ces adduits en présence d'un nucléophile et de sels de cuivre.

II. Développement de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation catalysées au cuivre

II.1 Premiers essais : utilisation d'organomagnésiens comme nucléophiles

II.1.a. Résultat préliminaire

Cette étude commença à partir du nitroallylique **IV-1**, qui fut dans un premier temps traité avec 1.5 équivalents de bromure *p*-chlorophenylmagnésium en présence de 10% de CuI. Après quelques heures, l'ester **IV-2** a pu être isolé avec un rendement de 78% et une diastéréosélectivité de 66:34 (Schéma IV-15).



IV-1

IV-2
78%,
d.r. 66:34

Schéma IV-15. Premier exemple de fonctionnalisation d'allylnitroalcanes catalysée au cuivre

Ce premier résultat nous incita à étudier de manière plus approfondie cette transformation.

II.1.b. Synthèse du substrat modèle et recherche des conditions optimales

Afin de simplifier l'étape d'optimisation de cette nouvelle réaction, le substrat **IV-3** a été synthétisé à partir du nitrométhane avec un rendement global de 40% sur 4 étapes (Schéma IV-16).

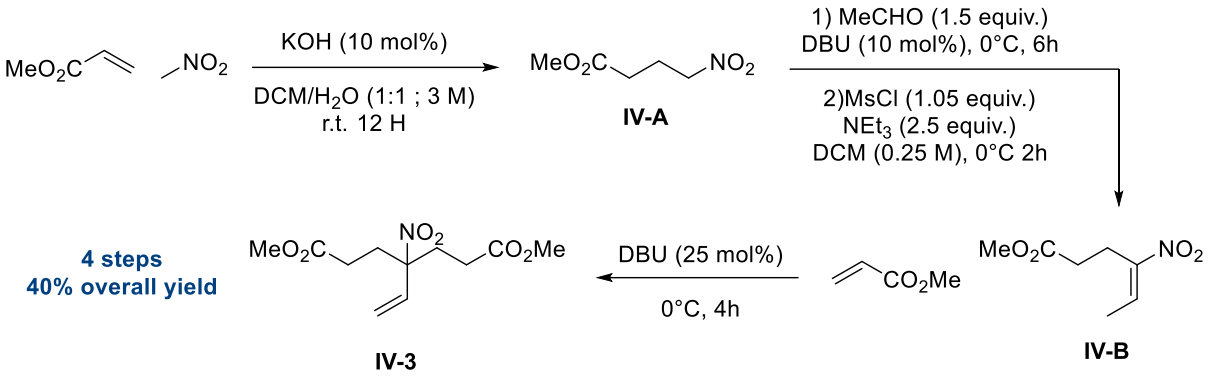


Schéma IV-16. Séquence réactionnelle conduisant à la synthèse du substrat modèle

Cette synthèse exploite le caractère nucléophile du nitronate formé lors de la déprotonation du nitroalcane par une base. La première étape consiste en une addition de Michael du nitrométhane sur l'acrylate de méthyle. L'intermédiaire **IV-A** ainsi formé est alors soumis à une réaction de Henry avec l'acétaldéhyde générant un nitro alcool. Ce nitro alcool est directement engagé dans une séquence de mésylation /élimination permettant de générer le nitroalcène **IV-B**. Cet intermédiaire qui est *a priori* un bon accepteur de Michael, peut aussi se comporter comme un nucléophile. En effet, grâce au caractère électroattracteur du groupement nitro, il est possible de déprotoner très facilement le méthyle allylique terminal, générant ainsi un nitronate allylique : celui-ci peut alors réagir avec un électrophile, générant ainsi des produits α ou γ fonctionnalisés en fonction de l'encombrement des positions et de l'électrophile choisi (Schéma IV-17).

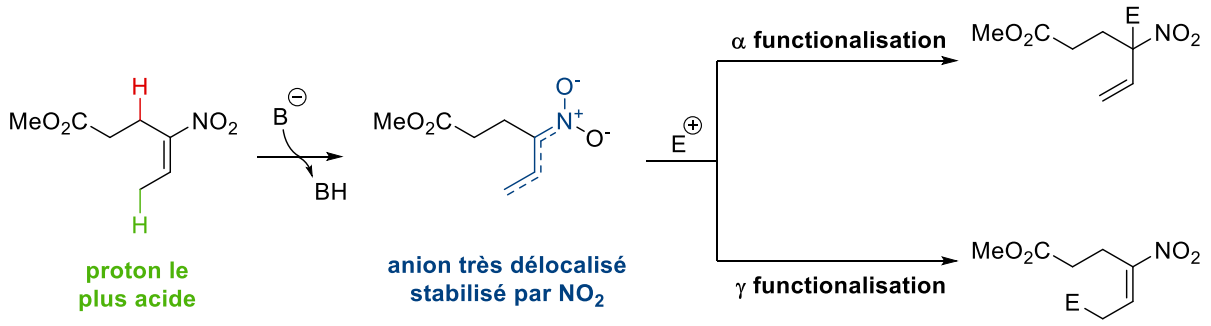
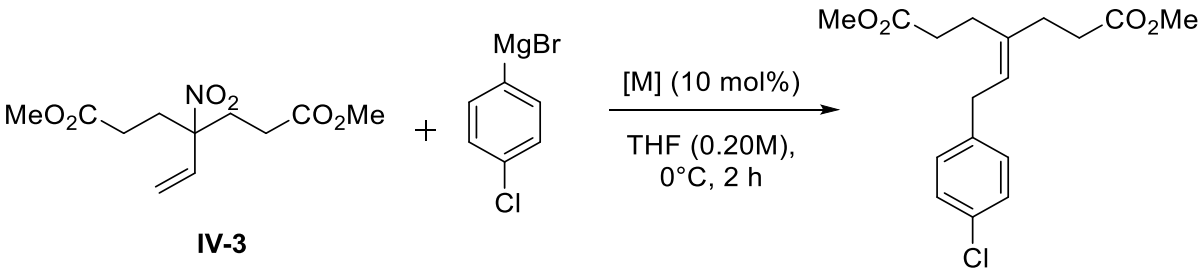


Schéma IV-17. Génération de l'anion nitronate et réactivité

La réactivité de l'intermédiaire **IV-B** a été exploitée dans une dernière étape *via* une addition de Michael de l'acrylate de méthyle, conduisant à la formation du substrat **IV-3** (voir Schéma IV-17). Une fois le substrat modèle obtenu, la réaction a été optimisée. Au vu des

précédents bibliographiques, plusieurs sels de cuivre ont été testés ; néanmoins. Deux autres essais ont été effectués avec des sels de nickel et de cobalt afin de vérifier l'activité catalytique de ces métaux vis-à-vis des réactifs (Tableau IV-1).

Tableau IV-1. Efficacité de la transformation en fonction du Métal de transition



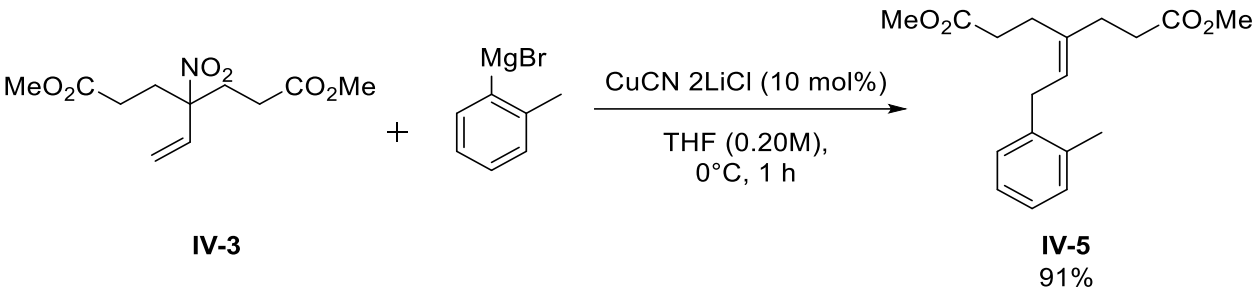
IV-3 **IV-4**

Entry	Metal salt	Temp. (°C)	Grignard equiv.	Yield (isolated)
1	$CoCl_2$	0°C	2.0	n.r.
2	$NiCl_2$	0°C	2.0	degradation
3	CuCl	0°C	2.0	87%
4	CuI	0°C	2.0	87%
5	CuI	-78°C	2.0	n.r.
6	CuI	-20°C	2.0	n.r
7	$Cu(MeCN)_4PF_6$	0°C	2.0	85%
8	CuCN.2LiCl	0°C	2.0	92% (89%)
9	CuCN.2LiCl	0°C	1.5	98% (92%)
10	-	0°C	1.5	n.r.

le taux de conversion et le rendement RMN de la réaction ont été mesurée en utilisant du 1,3,5 triméthoxybenzene comme étalon standard

Parmi les différents chlorures métalliques employés, seul CuCl presentait une activité catalytique vis-à-vis de la transformation, tandis que les sels de cobalt ou de nickel n'ont pas montré d'activité notable. L'effet du contre ion a été testé dans un second temps et de meilleur rendement a été obtenu en utilisant le de CuCN 2LiCl comme catalyseur. Enfin, la réaction à blanc a été effectuée et le substrat a été mis en présence de l'organomagnésien. Après 6 heures de réaction à 0°C, aucune interaction entre le nitroalcane allylique et l'organomagnésien n'a été observé, et ce malgré la présence de groupement ester sur le réactif.

Ces résultats très positifs nous ont incités à évaluer le *scope* de la transformation : un autre organomagnésien a été testé sur ce substrat de départ et le produit d'addition correspondant a pu être isolé avec un excellent rendement de 91% (Schéma IV-18).



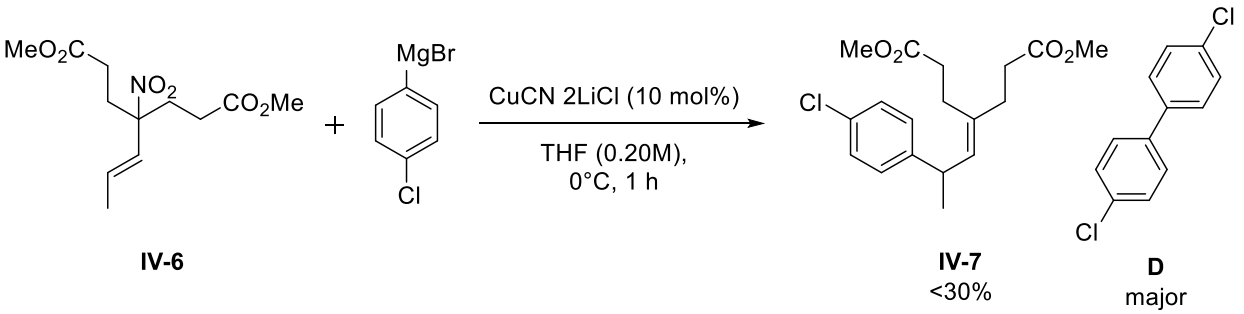
IV-3 **IV-5** 91%

Schéma IV-18. Addition d'un organomagnésien ortho substitué sur le substrat modèle

Avant de continuer à évaluer la réactivité de ce nitro allylique face à d'autres Grignards, nous avons souhaité vérifier que cette transformation pouvait s'étendre à d'autres réactifs.

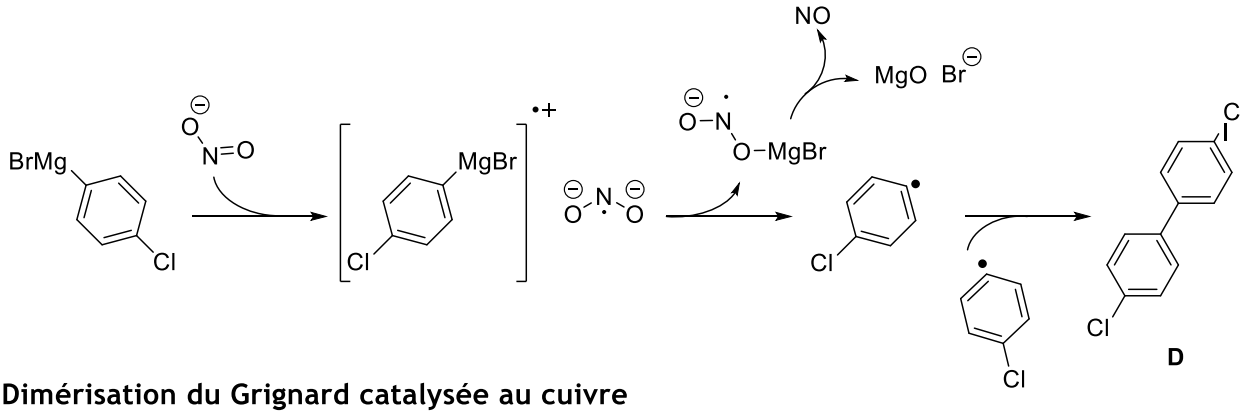
II.1.c. Le cas des alcènes 1,2 disubstitués

L'extension à ces substrats prochiraux a été envisagée avec l'objectif de développer une version énantiosélective de la transformation. L'allyl-nitroalcane **IV-6** a été synthétisé et a été engagé dans les conditions optimisées. Malheureusement, une très faible conversion du réactif a été observée conjointement à la formation majoritaire du produit de dimérisation du Grignard. Ce type de réactivité des organomagnésiens en présence de cuivre a été rapportée par le groupe de Studer, qui observa l'homo-dimérisation des Grignards en présence d'une quantité catalytique de cuivre et de TEMPO, présent en quantité stœchiométrique[27]. L'anion nitrite ayant des propriétés oxydantes, plusieurs mécanismes ont été proposés afin d'expliquer la formation quasi-exclusive de bi-phényle, un mécanisme catalysé par le cuivre et un mécanisme ne faisant pas intervenir celui-ci (Schéma IV-19). Les deux mécanismes reposent sur la formation d'espèces radicalaires intermédiaires liées à l'oxydation de l'organomagnésien.



IV-6 **IV-7** <30% **D** major

Dimérisation de l'organomagnésien induite par le nitrite



Dimérisation du Grignard catalysée au cuivre

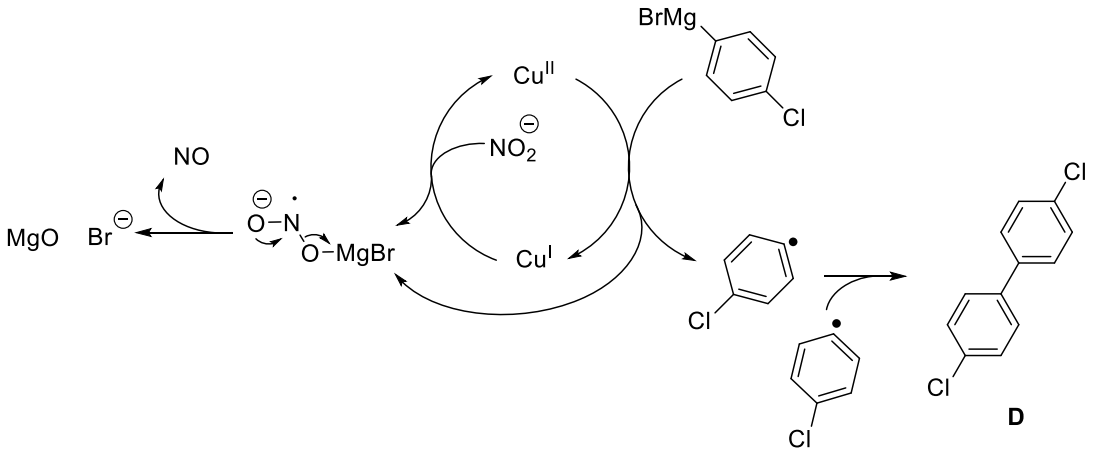
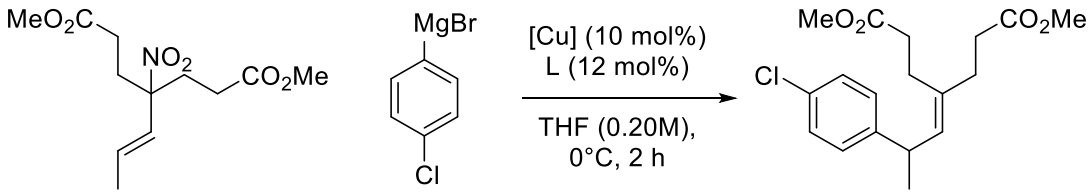


Schéma IV-19. Cas des nitroallyliques substitués : dimérisation des organomagnésiens et mécanisme proposé

Intrigué par une telle différence de réactivité entre les alcènes monosubstitués et les alcènes 1,2 disubstitués, d'autres conditions expérimentales favorisant la formation de l'adduit de SN_2' ont été recherchés. Le composé **IV-6** a été utilisé comme substrat modèle et des de nouvelles conditions favorisant la réaction d'addition du Grignard sur le réactif ont été recherchées (Tableau IV-2).

Tableau IV-2. Optimisation de la réaction de couplage des allyl nitro 1,2 substitués



IV-6 **IV-7**

Entry	Copper Salt	Ligand	Equ. Grignard	Addition mode (time)	Conversion (yield)
1	CuCN 2LiCl	-	1.5	Normal (10min)	30% (17%)
2	CuCN 2LiCl	-	3.0	Normal (15min)	70% (30%)
3	CuCN 2LiCl	-	3.0	Inverse (15min)	degradation
4	CuCN 2LiCl	-	2.0	Normal (1h)	60% (15%)
5	CuI	Xantphos	2.0	Normal (15min)	50% (20%)
6	CuI	Phen	2.0	Normal (15min)	50 (15%)

le taux de conversion et le rendement RMN de la réaction ont été mesurée en utilisant du 1,3,5 triméthoxy-benzene comme étalon standard

Les premières pistes étudiées ont été le nombre d'équivalents de Grignard employé et l'influence du mode d'addition de l'organomagnésien sur le substrat. Les premières études de Bäckvall et Alexakis ont montré l'existence de différentes espèces organométalliques dans le milieu en fonction du mode d'addition de l'organomagnésien sur le sel de cuivre[28,29]. Il a été démontré que l'ajout rapide du réactif de Grignard dans le milieu réactionnel conduisait à la formation d'organocuprates d'ordre supérieur et que ces derniers avaient une réactivité différente des organocuprates d'ordre inférieur. Ainsi, ils démontrèrent que les organocuprates d'ordre supérieur réagissaient de manière régiosélective avec les acétates allyliques générant des produits d'additions de type SN2. A l'inverse, lorsque l'organomagnésien était additionné lentement dans le milieu la formation d'un monoalkyle-cuprate est favorisée et son addition sur un dérivé d'acétate allylique conduit à la formation du produit de SN2'. Au vu de ces travaux, nous nous sommes demandé s'il était possible de favoriser l'addition de l'organomagnésien sur le nitroalcane allylique en générant différents types d'organocuprates dans le milieu. Aussi, nous avons tenté d'observer des différences de réactivité en ajoutant l'organomagnésien dans le mélange réactionnel (mode d'addition normal, entrées 1 et 2) ou en ajoutant le nitro allylique dans une solution d'organomagnésien et de cuivre (entrée 3). Malheureusement, aucune variation significative de réactivité à été observée.

De même, le résultat obtenu lors de l'addition lente de l'organomagnésien sur 1h (entrée 4) ne conduisit pas à une amélioration du rendement.
Par la suite, différents complexes de cuivre ont été utilisés afin de modifier les propriétés électroniques de l'organocuprate généré et d'accélérer la réaction d'addition de l'organocuprate sur le nitroalcane allylique (entrée 5 et 6). Le ratio entre le nitroalcane et le produit d'addition a été mesuré par RMN pour une série de complexes de cuivre, mais malheureusement, aucun effet bénéfique notable n'a pu être observé.
Le fort caractère réducteur des réactifs de Grignard n'étant pas compatible avec la présence de nitrite et de cuivre, nous avons supposé que l'utilisation de nucléophiles ayant un caractère moins réducteur pourrait permettre d'étendre cette méthodologie à des familles de dérivés nitrés plus larges. Nous avons donc décidé de mettre de côté cette première étude afin de trouver des familles de nucléophiles susceptibles d'avoir un impact synthétique plus important

II.2 Rappels sur la synthèse des allylboranes

Afin de surmonter ce problème de compatibilité, nous nous sommes tournés vers la réactivité des nitroalcanes allyliques en présence de cuivre et de diboranes. Ces derniers ont été choisi en raison de leur réactivité bien connue vis-à-vis des esters allyliques et pour l'intérêt synthétique des allylboranes. Les diboranes tels que B_2Pin_2 sont des équivalents d'anion B^- mais, contrairement à d'autres nucléophiles, ils ne sont pas intrinsèquement nucléophiles puisque la liaison B-B n'est pas polarisée. Afin de rendre cette espèce nucléophile, il est nécessaire de l'activer ; le plus souvent cette activation s'effectue à l'aide d'une base, le plus souvent oxygénée, qui vient interagir avec l'orbitale vacante de l'un des atomes de bore, générant ainsi un complexe « ate ». Ce dernier fragmente alors générant un anion boryle qui, dans la majorité des transformations, est intercepté par un métal de transition (Figure IV-1).

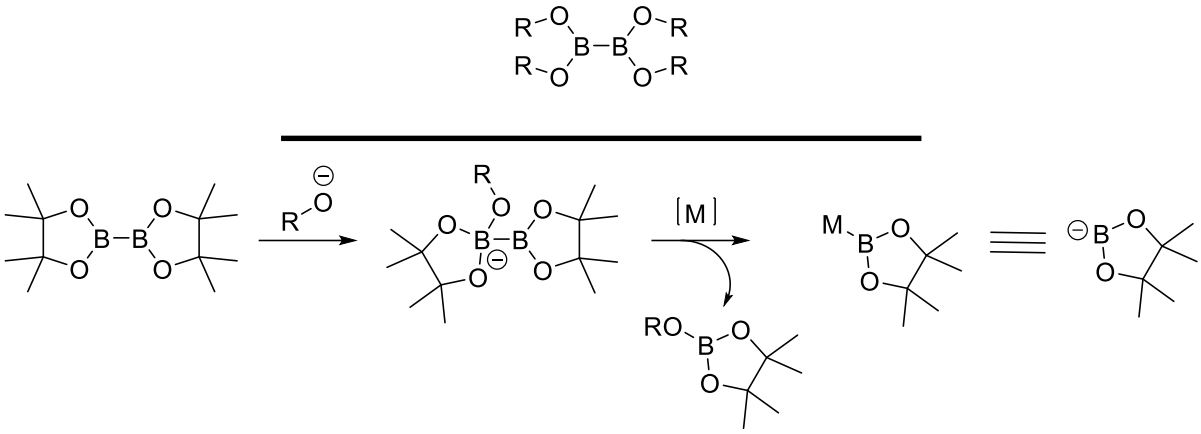


Figure IV-1. Structure générique des diboranes (haut) et méthode d'activation (bas) : exemple d'activation de B_2Pin_2

II.2.a. Réaction de borylation catalysée au palladium : les travaux pionniers de Miyaura

Avec l'explosion des possibilités synthétiques offertes par le couplage de Suzuki, et la réactivité si spécifique des allylboranes, le développement de nouvelles méthodologies aux conditions douces permettant la création de liaison C-B est devenu un important domaine de recherche. De nouvelles méthodologies métallo-catalysées permettant la synthèse d'allylboranes fonctionnalisés à partir de diborane ont vu le jour et ont progressivement remplacé les anciennes méthodes de synthèses utilisant des réactifs organométalliques et de trialkoxyboranes (Schéma IV-20).[30] L'utilisation d'allyllithiens et d'allylmagnésiens pour la synthèse de ces allylboranes présente en effet deux inconvénients majeurs :

- une faible tolérance fonctionnelle en raison de la forte réactivité de ces espèces organométalliques,
- la formation d'isomères dans le cas de substrats allyliques fonctionnalisés, liée à une migration métallotropique 1,3 du Mg ou du Li ;

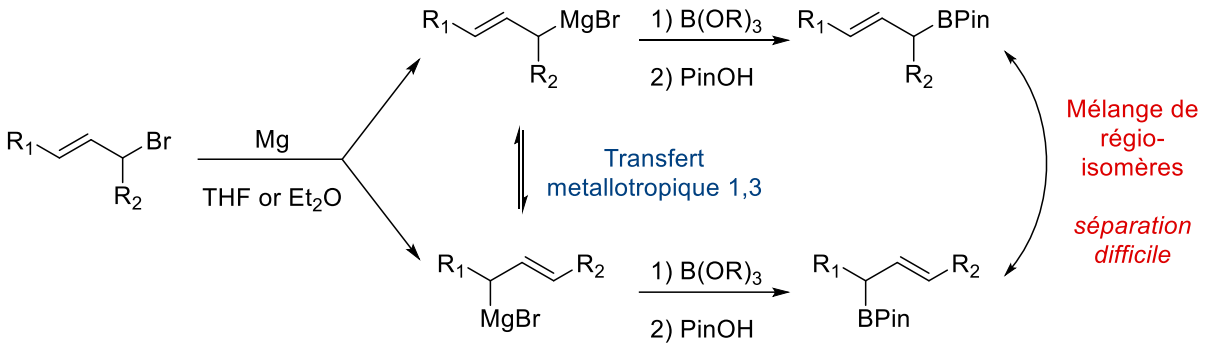


Schéma IV-20. Ancienne méthodologie de synthèse des allylboranes et son principal inconvenient

Miyaura fut ainsi l'un des pionniers en décrivant dès 1996 la première réaction de borylation des acétates allyliques à partir de B_2Pin_2 catalysée au palladium. Il démontra qu'il était possible de générer ces allylboranes avec d'excellents rendements et que ces derniers pouvaient être engagés directement dans des réactions d'allylation de dérivés carbonylés (Schéma IV-21).[31,32]

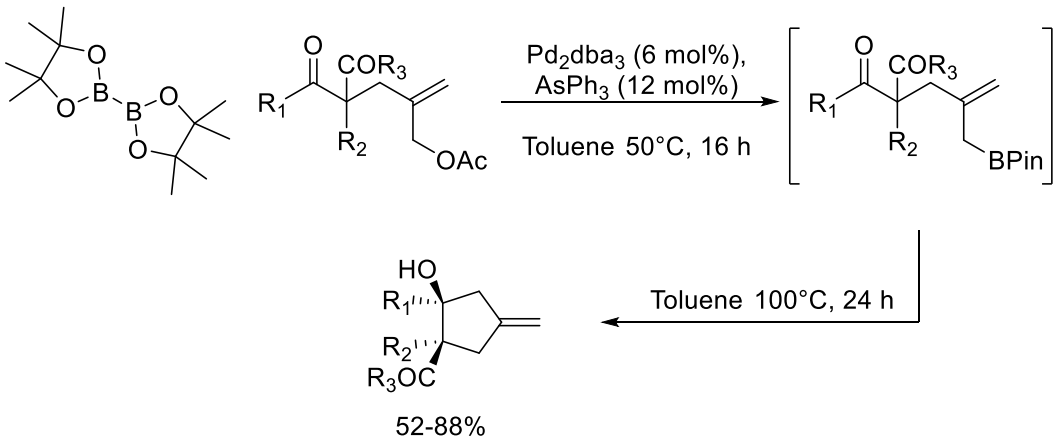


Schéma IV-21. Première réaction de borylation d''allyle acétate et application à la synthèse de cyclopentanols

A partir des sous-produits observés, dont notamment la formation d'un produit de dimérisation de l'acétate allylique, Miyaura proposa un mécanisme très similaire au mécanisme d'allylation de Tsuji-Trost : la première étape consiste en une addition oxydante du palladium dans la liaison C-O, générant un Pd^{II} cationique après le départ de l'acétate. L'acétate libéré peut alors activer le diborane en générant un complexe « ate », qui se fragmente par la suite, transférant l'anion boryle sur le palladium. Le catalyseur est régénéré dans le milieu

par simple élimination réductrice, conduisant à la formation de l'allylborane. Cet allylborane libéré dans le milieu étant un nucléophile mou, celui-ci rentre en compétition avec le diborane de départ et conduit à la formation du dimère *via* une réaction de Tsuji-Trost (Schéma IV-22).

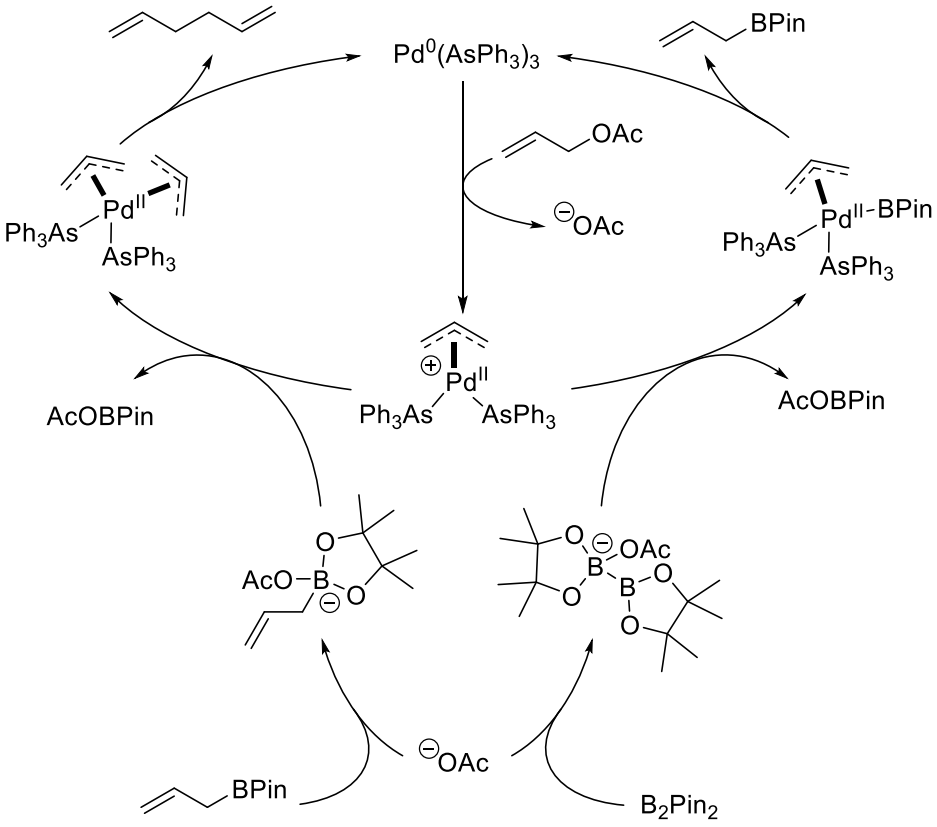
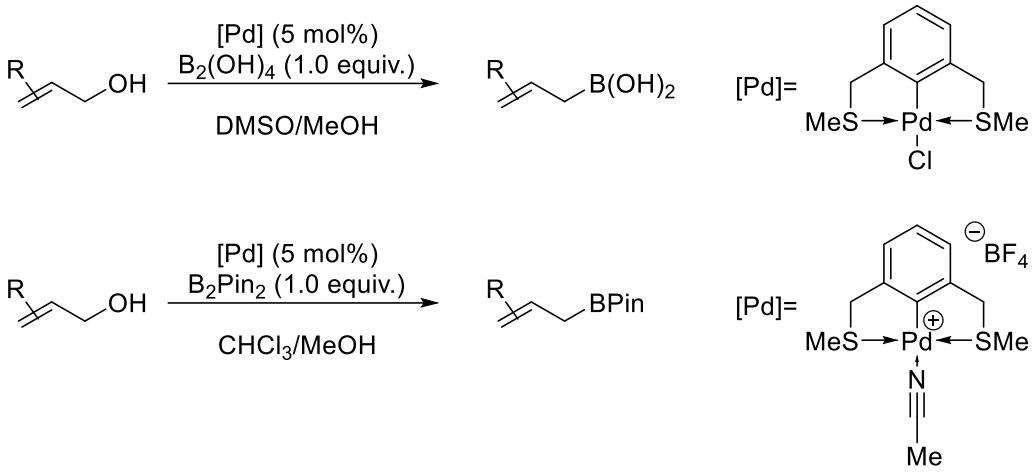


Schéma IV-22. Mécanisme proposé par Miyaura pour la réaction de borylation et la formation du dimère

Ces premiers exemples démontrèrent l'utilité des diboranes comme précurseurs d'anion boryle et conduisirent à des études plus approfondies de ces réactions de borylations. Les groupes de Szabó et de Morken développèrent notamment de nouveaux systèmes catalytiques et purent étendre cette méthologie à d'autres dérivés allyliques tel que les alcools allyliques, et à d'autres diboranes comme le tétrahydroxy-diborane (Schéma IV-23)[33–37].

Szabó (2006 & 2007)



Morken (2012)

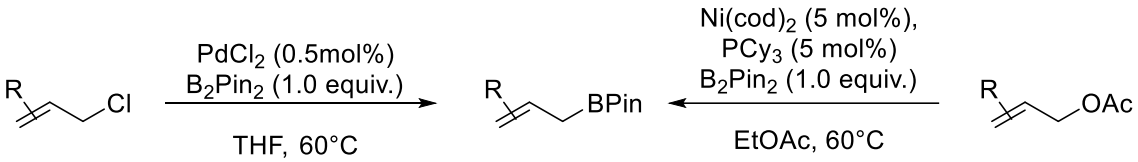


Schéma IV-23. Extension de la réaction de borylation à d'autres systèmes allyliques activés

Malgré l'avancée apportée par le développement de cette nouvelle méthodologie de synthèse d'allylboranes, l'emploi de complexes palladium comme catalyseur pour cette transformation a incité au développement de nouveaux systèmes catalytiques employant d'autres métaux de transition plus abondants.

II.2.b. Renaissance de la réaction de borylation : développement d'une méthodologie catalysée au cuivre par Ito

Depuis cette découverte et en raison de l'intérêt grandissant de ces substrats borylés, plusieurs groupes ont concentré leurs efforts sur le développement de nouveaux systèmes catalytiques tout aussi efficace que le palladium. Il a ainsi été démontré que d'autres métaux pouvaient aussi catalyser la borylation des systèmes allyliques. Mais, parmi tous les métaux de transition testés, les systèmes catalytiques à base cuivre ont été les premiers développés et ont rapidement démontré leur fiabilité synthétique. C'est ainsi que 2005, Hajime Ito décrivit pour la première fois la synthèse d'allylboranes catalysée par un complexe de cuivre à partir d'allylcarbonates et de B_2Pin_2 (Schéma IV-24).[38]

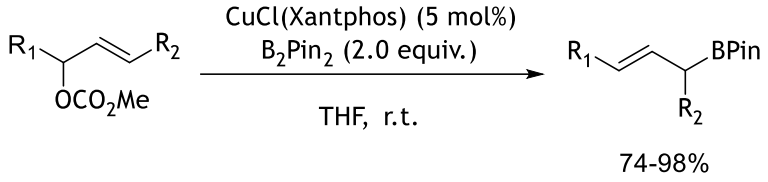


Schéma IV-24. Première réaction de borylation catalysée au cuivre

Cette première méthodologie, qui s'appuyait sur un complexe achiral de CuClXantphos, mis en évidence l'efficacité de cette nouvelle synthèse, montrant qu'il était possible d'obtenir une grande variété d'allylboranes substitués avec d'excellents rendements mais aussi en démontrant l'énantio-spécificité de cette réaction.
Ce premier résultat prometteur fut suivi par une étude complète des systèmes de borylation à base de cuivre par le groupe de Ito. Plusieurs axes d'amélioration ont été approfondis. [39-45]

Etude du mécanisme réactionnel

Après ces premiers travaux de borylation des dérivées carbonylés α,β-insaturés d'Hosomi et de Miyaura, un grand intérêt a été porté sur l'analyse des interactions entre le borylecuprate et l'alcène, afin de comprendre les étapes déterminantes des réactions de borylations. Dès, son premier rapport sur les réactions de borylations, Ito proposa un mécanisme correspondant à une réaction de SN2', sans pour autant préciser les étapes élémentaires constituant la transformation. Ce n'est que quelques années plus tard, grâce au travail expérimental de Sadighi et à l'étude computationnelle de Marder sur l'interaction des borylcuprates sur des alcènes activés qu'une partie du mécanisme réactionnel fut élucidé.[46,47] Ainsi la réaction de borylation est constituée de deux étapes élémentaires, une étape de cupro-borylation de l'alcène, suivi d'une ß-élimination du carbonate, regénérant le catalyseur de cuivre et libérant une molécule de CO_2 et de méthanolate (Schéma IV-25).

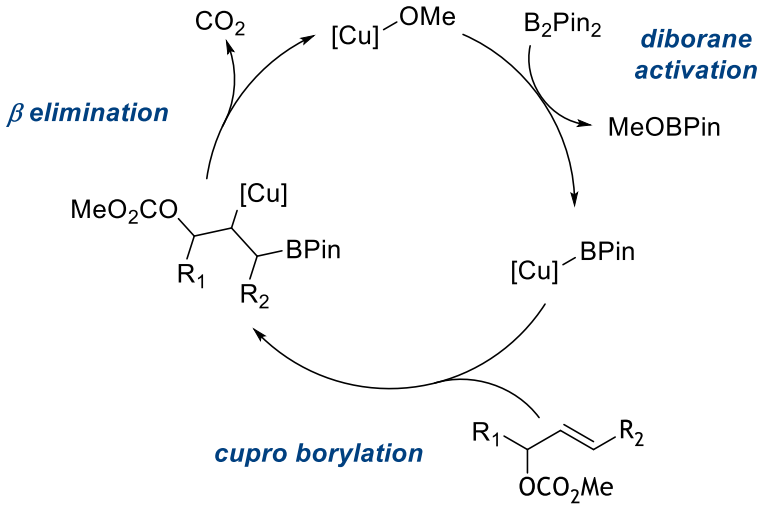


Schéma IV-25. Mécanisme général de la réaction de borylation des allylcarbonates catalysés au cuivre

Dans ces deux étapes, le mode d'addition du borylcuprate ainsi que le mode d'élimination du carbonate exercent une grande influence sur l'énantiosélectivité et la diastéréosélectivité de la transformation.

Dans le cas de substrats prochiraux, l'étape de boryl-cupration joue un rôle important vis-à-vis de l'énantiosélectivité de la transformation. Ce mode d'addition est en partie contrôlé par les propriétés de chélation que peut avoir le groupement partant. Dans le cas des allylcarbonates, il a d'abord été supposé que l'addition en *anti* par rapport au carbonate du complexe de cuivre était favorisée, en raison d'une meilleure interaction entre les orbitales du cuivre et l'orbitale σ^*_{CO} du carbonate et une diminution de la gêne stérique (Figure IV-2).

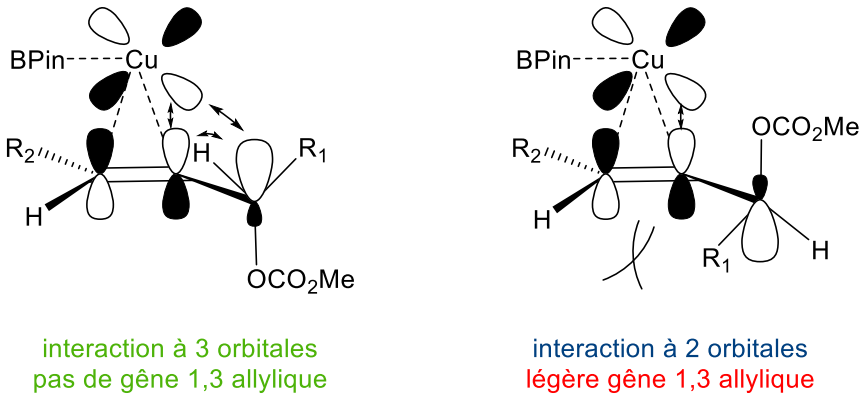


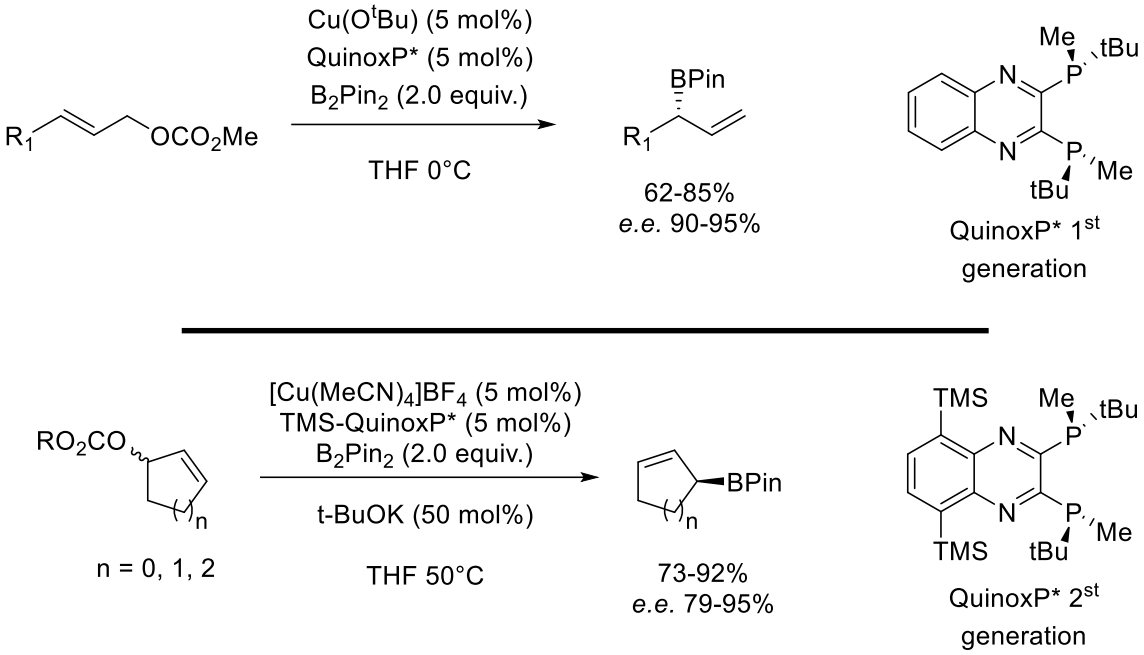
Figure IV-2. Intermédiaire proposé favorisant un processus d'addition *anti* du borylcuprate

Contrairement à la cupro-borylation, l'étape de ß-élimination permettant la régénération du complexe du cuivre a peu été approfondie et seules quelques études portant sur des dérivés trifluoro-allyles se sont intéressées à cette dernière étape du cycle catalytique. Deux processus d'élimination sont en compétition, le processus *syn* et *anti*. Tout comme pour la première étape, la capacité du groupement partant à chélater le cuivre joue un rôle important dans le mode d'élimination. Dans le cas des études menées sur les allylcarbonates par Ito, ces deux processus d'élimination semblent coexister avec des différences d'énergie d'activation de l'ordre de 2 kcal.mol^{-1}.

Extension de la transformation à d'autres groupements partants et développement d'une version énantiosélective

Conjointement à l'étude du mécanisme réactionnel, des versions énantiosélectives de cette transformation ont été développées, notamment par le groupe d'Ito[39–41,45]. Plusieurs systèmes catalytiques furent développés en fonction de la structure des allylcarbonates employés. Une première version fut d'abord développée sur des allylcarbonates prochiraux en employant des ligands de la famille des QuinoxP* [39]; par la suite, il approfondit la réactivité d'allylcarbonates cycliques, et développa de nouveaux ligands permettant la synthèse énantio-convergente d'allylboranes cycliques (Schéma IV-26).[45]

Parallèlement à l'étude des borylations d'allylcarbonates par Ito, d'autres groupes se sont intéressés à cette réaction de borylation et l'ont étendu à d'autres groupements partants, permettant ainsi d'étendre cette méthodologie à la synthèse d'autres allylboranes fonctionnalisés. Plusieurs groupements partants ont été étudiés, tels que les phénols, les phosphates, les acétals … (Schéma IV-27)[42,48–52]. Parmi tous ces groupements, la réactivité des trifluoro- et difluoroalcènes en présence de diboranes est celle qui a été le plus approfondie, avec notamment une étude mécanistique approfondie de la réaction de borylation et le développement de méthodologies énantiosélectives.[43,44,53,54]



exemples de substrats problématiques:

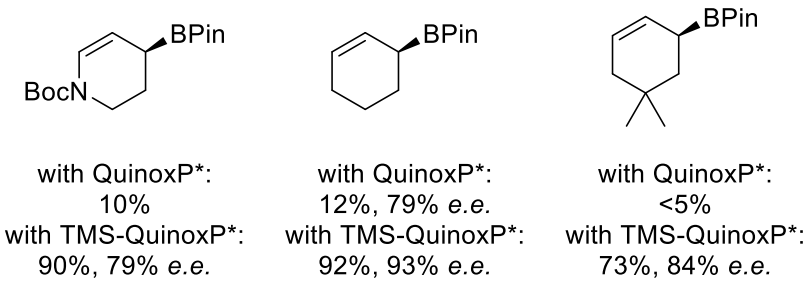


Schéma IV-26. Premier exemple de borylation énantiosélective d'allylcarbonates et amélioration de la méthodologie

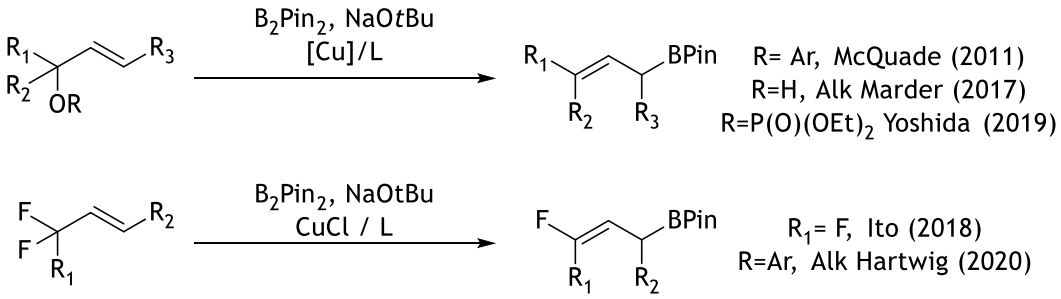


Schéma IV-27. Extensions de la réaction de borylation à d'autres systèmes allyliques

Toutefois, ces méthodologies de synthèse d'allylboranes présentent quelques inconvénients. En effet, les synthèses des réactifs de départ nécessitent souvent l'utilisation de réactifs organométalliques tels que le BuLi, qui sont incompatibles avec plusieurs groupements

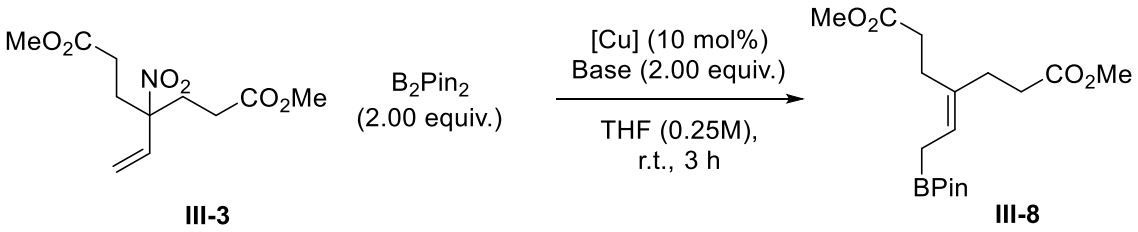
fonctionnels, limitant le scope de la réaction ou emploient des catalyseurs de métathèse coûteux afin d'introduire des groupements fonctionnels plus réactif.
Compte tenu des premiers résultats de fonctionnalisation de nitroalcanes allyliques avec des organomagnésiens en présence de cuivre, nous avons décidé d'étudier la réactivité de ces composés allyliques en présence de diboranes.

II.3 Vers une nouvelle synthèse d'allylboranes hautement fonctionnalisés

II.3.a. Optimisation de la réaction

Les premiers essais de borylations ont été tentés sur le substrat de départ **IV-3** (Tableau IV-3). L'effet des solvants a d'abord été étudié (entrées 1-3) : la formation de l'allylborane a pu être observée quel que soit le solvant employé dans la réaction. Toutefois parmi les solvants classiques utilisés pour cette réaction, le méthanol semble être le solvant de choix, avec une conversion de 85% et un bon rendement de 72%.
Dans un second temps l'effet de la base a été analysé (entrées 3-7) : dans un premier temps, l'influence du contre-cation a été mesurée en utilisant ^{t}BuOLi et ^{t}BuOK comme bases afin de générer du MeOLi et du MeOK dans le milieu (entrées 3 et 4). L'utilisation de ^{t}BuOLi comme base conduisit à la formation de l'allylborane avec un bon rendement de 72% ; une baisse de rendement a été observé lorsque ^{t}BuOK a été utilisé, avec une chute de 9% du rendement. Les bases MeOLi et Cs_2CO_3 démontrèrent être tout aussi efficaces, avec une conversion et un rendement identique à celui observé pour ^{t}BuOLi. En revanche lorsque NaOAc fut utilisé, seul le substrat de départ put être détecté par RMN. Une explication permettant de rationaliser cette différence de réactivité est la différence de nucléophilie entre l'acétate de sodium et les autres bases employées, empêchant ainsi la formation du complexe « ate » qui est un intermédiaire clé dans la réaction.
Enfin, l'influence du sel de cuivre sur la conversion et le rendement de la réaction a été étudié (entrée 7-11). L'utilisation d'halogénure de cuivre (I) comme CuI ou CuBr conduit à une conversion partielle de 85% et un rendement RMN de 72% ; la conversion et le rendement ont pu être améliorer en utilisant CuCN, avec une conversion complète et un rendement isolé de 89%. En revanche, lorsque des sels de cuivre II (entrée 10) ou des complexes de cuivre cationiques (entrée 11) ont été utilisés une baisse de la conversion et du rendement a été observée.

Tableau IV-3. Optimisation de la réaction de borylation



III-3 **III-8**

Entry	[Cu]	Base	Solvent	Conversion	Yield (isolated)
1	CuI	^{t}BuOLi	THF	100	<20
2	CuI	^{t}BuOLi	DMF	100	55
3	CuI	^{t}BuOLi	MeOH	85	72
4	CuI	^{t}BuOK	MeOH	85	63
5	CuI	Cs_2CO_3	MeOH	85	72
6	CuI	NaOAc	MeOH	0	0
7	CuI	MeOLi	MeOH	85	72
8	CuCN	MeOLi	MeOH	100	91 (89)
9	CuBr Me_2S	MeOLi	MeOH	85	72
10	$Cu(OAc)_2$	MeOLi	MeOH	80	55
11	$Cu(MeCN)_4PF_6$	MeOLi	MeOH	60	30

le taux de conversion et le rendement RMN de la réaction ont été mesurée en utilisant du 1,3,5 triméthoxybenzene comme étalon standard

Une fois la réaction optimisée, le scope de la réaction a été évalué. Une série de nitroallyliques a été synthétisée et ces derniers ont été engagés dans la réaction de borylation (Schéma IV-28).

Plusieurs allylboranes substitués ont pu être synthétisés avec d'excellent rendements allant de 79% à 98% de rendement. Plusieurs groupements sont tolérés lors de la réaction : groupements esters, nitriles sulfones alcools silylés. Dans le cas des substrats dissymétrique la formation de deux diastéréo-isomères (Z) et (E) a été observée. Le rapport diastéréo-isomérique obtenu est dépendant de la taille relative des groupement R1 et R2. Ainsi pour les composés **IV-9** à **IV-12**, une bonne sélectivité a été observée avec un ratio (E) / (Z) d'environ 80 : 20 en raison de la différence de taille entre le groupement méthyle et la chaîne alkyle. Dans le cas du composé **IV-13**, le groupement benzyle et la chaîne alkyle générant un encombrement stérique similaire, aucune diastéréosélectivité n'a été observée.

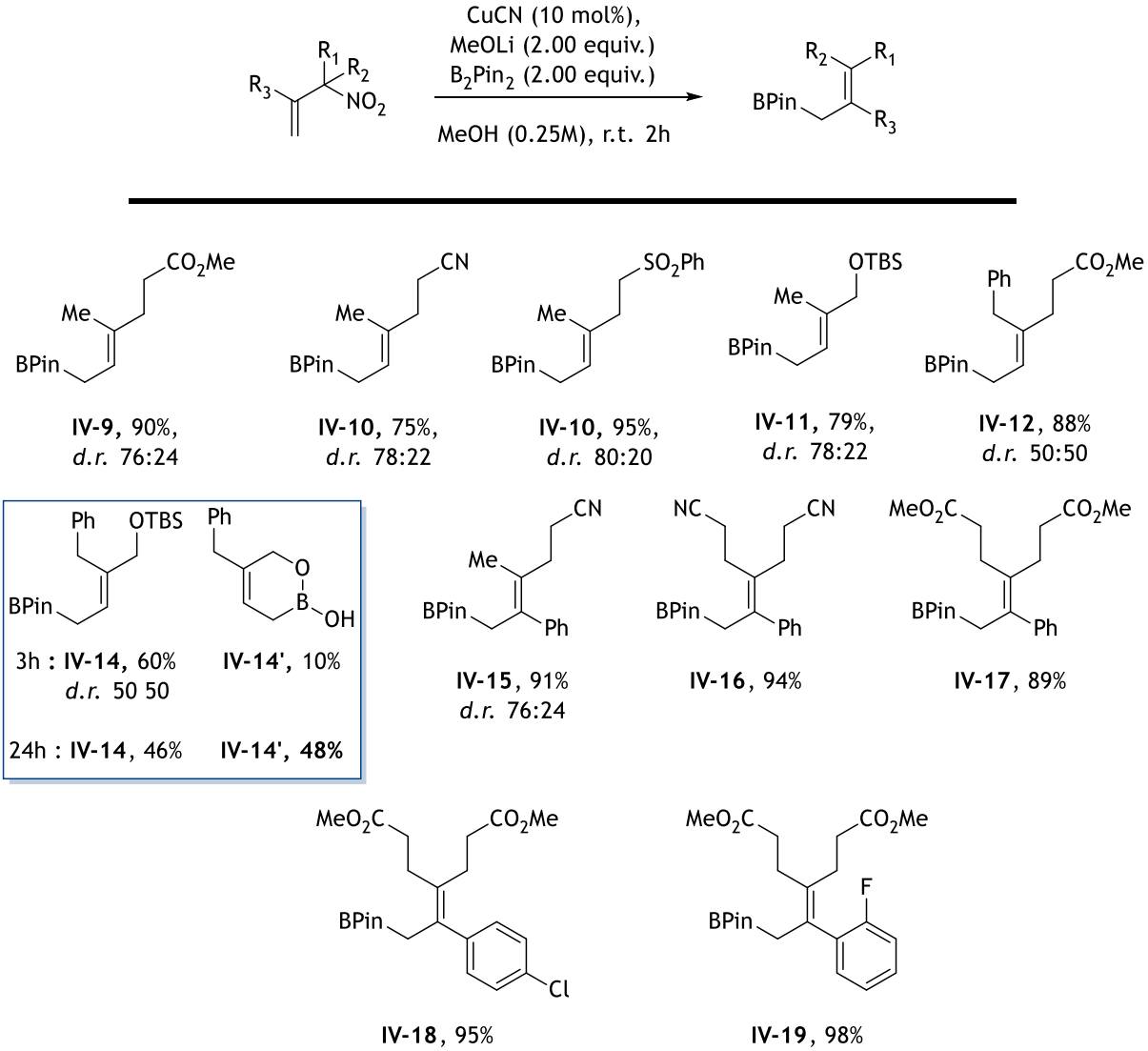


Schéma IV-28. Scope de la réaction de borylation sur les alcènes terminaux

Le cas du composé **IV-14** est intéressant. Deux essais ont été effectués en changeant le temps de réaction : lorsque la réaction fut arrêtée au bout de 3h, les composés **IV-14** (présentant une mauvaise diastéréosélectivité) et **IV-14'** purent être isolés avec un rendement de 60% et 10%. Un deuxième essai en augmentant le temps de réaction à 24 heures permit d'isoler les composés **IV-14** et **IV-14'**. Un mécanisme réactionnel a été proposé permettant d'expliquer la formation de ce dernier (Schéma IV-29). Il a été supposé que pour l'alcène (Z) une interaction était possible entre les doublets non liant de l'alcool silylé et l'orbitale vacante du borane, générant un complexe de type « ate » et fragilisant la liaison O-Si. Le solvant pourrait alors attaquer le groupement TBS conduisant à la dé-silylati(***(Z)* IV-14'** l et ***(Z)* IV-14**) groupement pinacol sur le bore. Enfin, l'intermédiaire **int** généré s'hydrolyse lors du traitement conduisant au produit **IV-14'**

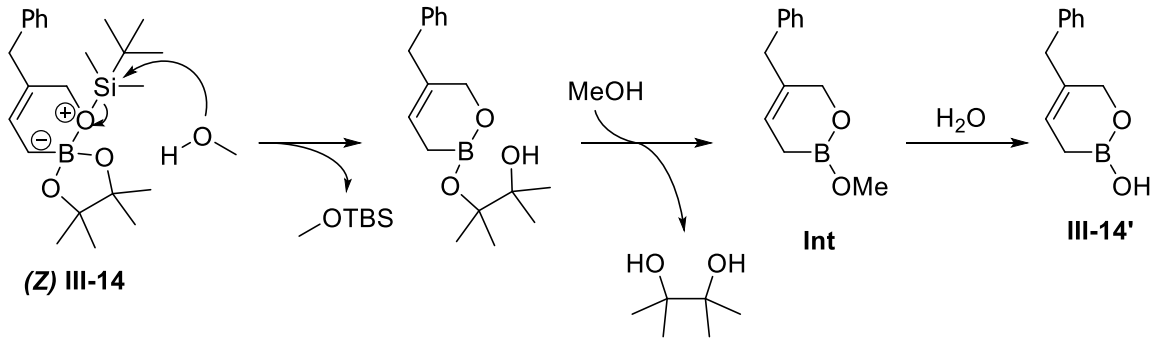


Schéma IV-29. Mécanisme proposé pour la formation de la boroxyne

II.3.b. Cas des nitroalcènes 1,2 disubstitués

Dans un second temps nous nous sommes de nouveau intéressés à la réactivité du composé **IV-6**. En effet, il avait été supposé qu'en raison du fort caractère réducteur des organomagnésiens et de l'encombrement de l'alcène la réaction de SN2' catalysée au cuivre était inhibée. De plus, il avait été suggéré que le nitrite généré dans le milieu pouvait jouer un rôle dans le processus de dimérisation du Grignard. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés aux diboranes dont le caractère réducteur est moins prononcé. Lorsque le composé **IV-6** fut engagé dans les conditions optimisées de borylation, l'allylborane **IV-21** put être détecté par RMN mais avec un très faible rendement de 12% et une conversion de 40% (Schéma IV-30).

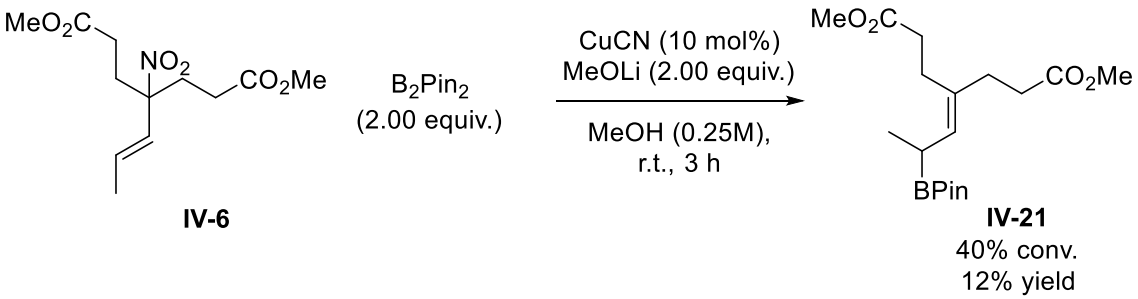
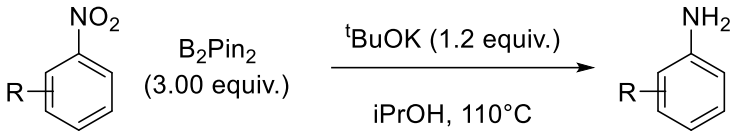


Schéma IV-30. Cas du nitroalcane allylique substitué

Intrigué par ce résultat, nous nous sommes interrogés sur la compatibilité des diboranes et des groupements nitro. En effet, il a été démontré que les diboranes peuvent réduire le groupement nitro ou être impliqués dans des réaction de fonctionnalisation en milieu réducteur du groupement nitro (Schéma IV-31).[55-60]

A. Réduction de nitrobenzènes par B_2Pin_2



B. Fonctionnalisation en milieu de réducteur de nitroalcanes et nitroarènes assisté par B_2Pin_2

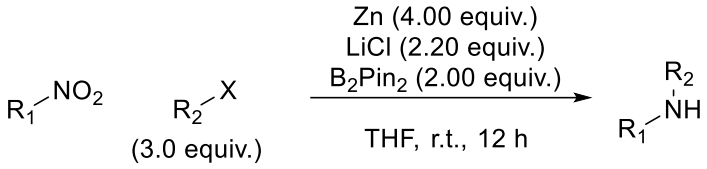


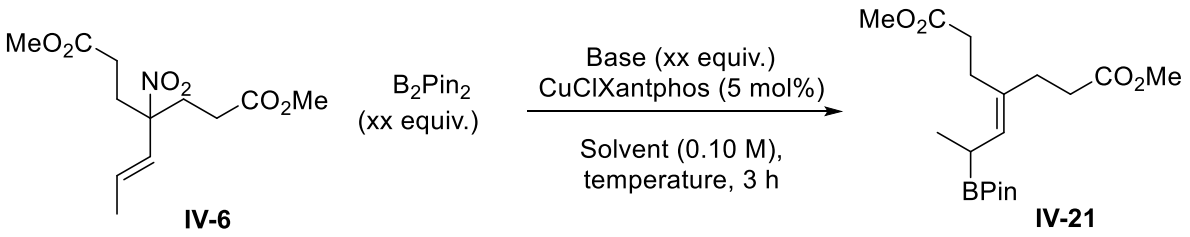
Schéma IV-31. Interactions de dérivés nitrés avec B_2Pin_2. A) Réduction de nitrobenzènes en anilines ; B) Couplages réducteurs de nitroalcanes et nitroarènes en présence de B_2Pin_2.

Au vu des précédents de la littérature, la réaction de borylation a été répétée, dans l'objectif d'isoler des sous-produits de réduction du nitroalcane allylique. Étonnamment, seul le réactif et l'allylborane purent être isolés avec un rendement respectif de 40% et 25%. Il a donc été supposé que le nitrite généré dans le milieu interagissait en présence de cuivre avec le complexe « ate », conduisant à la dégradation du B_2Pin_2.

Afin de mieux comprendre le mécanisme de la transformation, le complexe de CuClXantphos, initialement utilisé par Ito lors des réactions de borylation, a été synthétisé et des essais ont été effectués afin de d'optimiser la réaction de borylation pour ces substrats (Tableau IV-4). Les premiers essais effectués dans le THF et le méthanol à température ambiante conduisirent à une faible conversion de 20% et 40% respectivement. Une élévation de la température ayant été observée lors de l'addition de la base, les essais ont été réalisés en diminuant la concentration des réactifs dans le milieu et en diminuant la température. Lorsque la réaction a été effectuée à 0°C une amélioration de la conversion et du rendement ont pu être observés (entrée 3). L'augmentation du nombre d'équivalent de diborane permit aussi un gain en conversion et en rendement. Afin de limiter au maximum l'élévation de température lors de l'addition de la base, un essai en ajoutant la base à -78°C a été effectué (entrée 5). Après 15 minutes à -78°C la réaction a été maintenue pendant 3 heures à température ambiante conduisant après analyse RMN à une conversion complète et un rendement isolé de 88%. Afin de vérifier si les effets observés dans le THF à température ambiante (entrée 1) étaient liés au solvant ou était la conséquence de l'élévation de la température lors de l'addition de la base, un essai dans le THF à -78°C fut réalisé (entrée 7). Celui-ci

conduisit à un moins bon rendement que dans le méthanol (entrée 6), démontrant ainsi l'effet bénéfique du méthanol comme solvant dans la réaction.

Tableau 4. Optimisation de la réaction de borylation



IV-6 **IV-21**

Entrée	B_2Pin_2 (equiv.)	Base (equiv.)	Solvant	Température	Conversion (yield)
1	2.00	MeOK (2.00)	THF	r.t.	20% (12%)
2	2.00	MeOK (2.00)	MeOH	r.t.	40% (25%)
3	2.00	MeOK (2.00)	MeOH	0°C	65% (52%)
4	3.00	MeOK (3.00)	MeOH	0°C	85% (70%)
5	3.00	MeOK (3.00)	MeOH	-78 °C 15 min puis r.t. 3h	100% (88%)
6	3.00	MeOLi (3.00)	MeOH	-78 °C 15 min puis r.t. 3h	100% (88%)
7	3.00	MeOK (3.00)	THF	-78 °C 15 min puis r.t. 3h	100% (65%)

Une fois les conditions optimales obtenues, d'autres nitroalcanes allyliques furent synthétisés et engagés dans la réaction de borylation ; malheureusement une faible conversion fut observée dans la majorité des cas (Schéma IV-32).

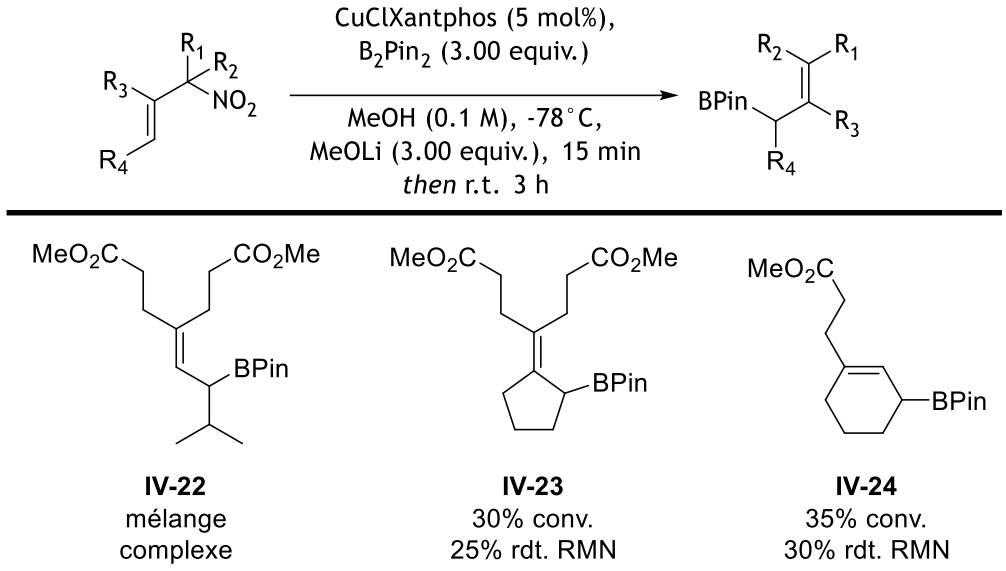


Schéma IV-32. Essais de borylation sur des nitroalcanes allylique 1,2 substitués

Ces derniers résultats mettant en avant une forte différence de réactivité des réactifs en fonction de la substitution de la double liaison C-C, des essais de stabilité du diborane en présence de nitrite ont été menés. Il a ainsi été remarqué qu'en présence de nitrite de sodium, le complexe « ate » généré à partir de B_2Pin_2 et de MeONa se dégradait en quelques minutes conduisant à la formation d'un solide qui a pu être identifié par rayon X comme un dimère de borates de sodium (Schéma IV-33).

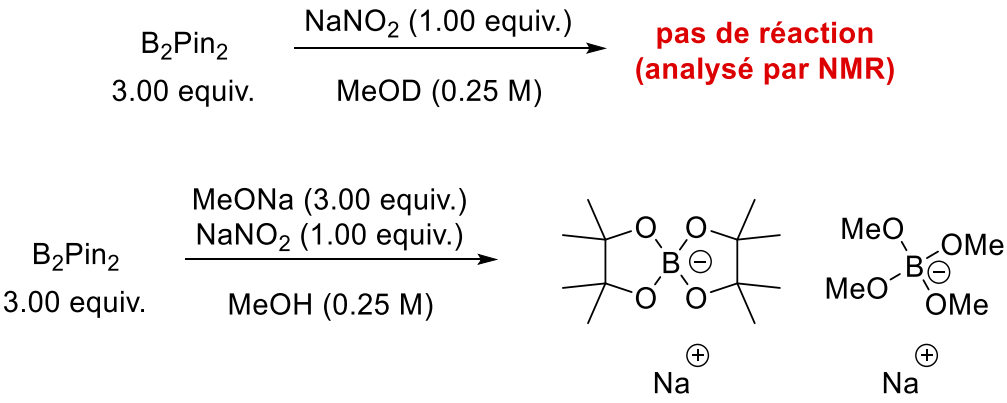


Schéma IV-33. Etude de la stabilité du diborane et du complexe « ate » en présence de nitrite de sodium

Nous avons donc supposé que dans le cas des alcènes 1,2 substitués la cinétique de cuproborylation devait être diminuée en raison de l'encombrement stérique autour de l'insaturation, favorisant le processus de dégradation du complexe « ate » par le nitrite.

Après avoir optimisé cette réaction de borylation et étudié une partie de son scope, nous nous sommes intéressés à la préparation d'autres nitroallyliques α-fonctionnalisés afin d'étendre le scope de cette transformation et nous avons étudié computationnellement le mécanisme de cette réaction.

III. Etude du mécanisme de borylation des nitroallyliques

III.1 Un résultat inattendu : le cas des 3-nitro, 3-fluoropro-1-ènes

III.1.a. Synthèse du produit de départ et scope de la réaction

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la préparation d'autres nitroalcanes allyliques α fonctionnalisés. En effet, il a été démontré que les additions de Michael et les réactions de Henry, employées dans les fonctionnalisations de nitroalcanes, pouvaient elles-aussi être utilisées afin de fonctionnaliser de façon régiosélective les nitroalcènes. Néanmoins, il n'existe pas de précédents dans la littérature décrivant d'autres réactions permettant la fonctionnalisation régiosélective de ces derniers, notamment les réactions d'halogénation et de sélénylation, largement décrites sur des nitroalcanes simples. Aussi nous avons souhaité exploiter la réactivité du groupement nitro afin de synthétiser des allylboranes présentant des fonctions réactives comme des dérivés bromés ou des phényl-vinyle sélénide.[4,61,5,62]

Une séquence a d'abord été développé conduisant à la formation de nitroalcanes allyliques fluorés.[4,63] Le substrat modèle **IV-25** a pu être obtenu à partir du nitroalcène intermédiaire **IV-B** avec un rendement de 76%. Une fois le substrat obtenu, il a été engagé dans les conditions optimisées de borylation et le fluoro allylborane **IV-26** a été isolé avec un excellent rendement de 90% et un ratio diastéréo-isomérique de 80 : 20 en faveur de l'isomère (*E*) (Schéma IV-34).

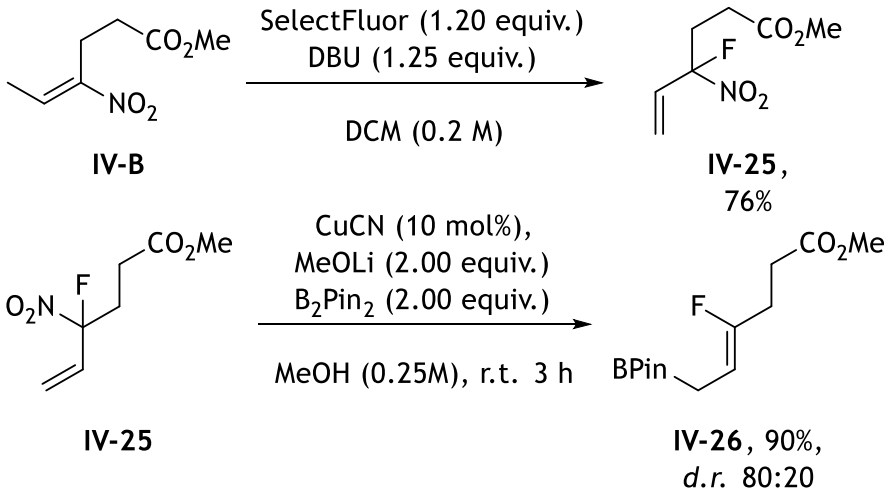
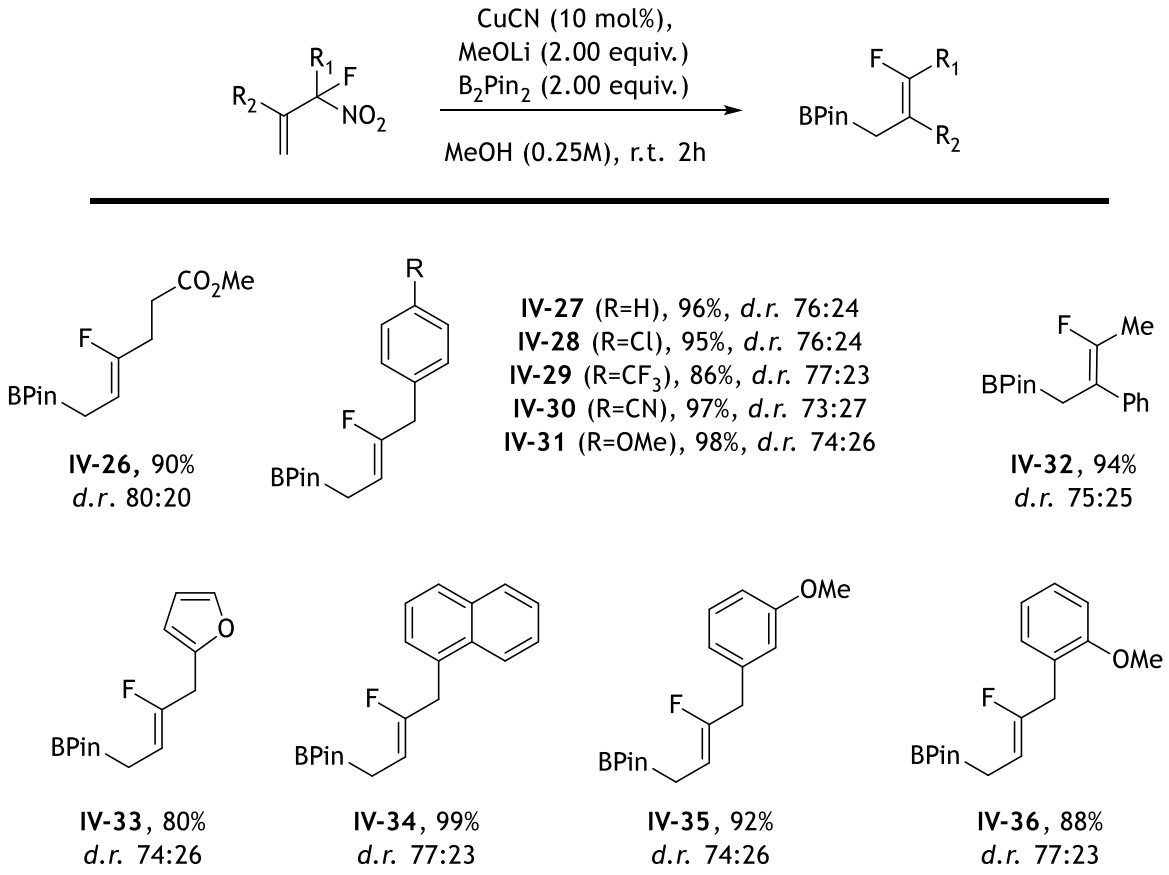


Schéma IV-34. Synthèse du fluoro-nitroalcane allylique et synthèse de l'allylborane correspondant

Malgré les précédents bibliographiques indiquant que l'anion fluorure pouvait aussi jouer le rôle de groupement partant dans les réactions de borylation, une complète chimio-sélectivité a été observée pour le 3-fluoro-3-nitropropène **IV-26**. Les conditions développées précédemment étant compatibles avec les fluoro- nitroalcanes allyliques, une série de dérivés fluorés a été synthétisée et ceux-ci furent engagés dans la réaction de borylation (Schéma IV-35).

Ainsi, différents fluoro-allylboranes ont pu être synthétisés avec d'excellents rendements compris entre 80% et 99%. De plus, une diastéréosélectivité correcte en faveur de l'alcène *(Z)* a été observée avec un ratio moyen de 75 : 25. Comme précédemment, différentes fonctions sont tolérées comme des esters, des nitriles, des groupement CF_3 et il a même été possible de synthétiser des allylboranes présentant un hétérocycle furanique (composé **IV-33**).

Cette tolérance fonctionnelle ainsi que l'introduction aisée de groupement fluorés ferait de



ces allylboranes de bon candidat comme intermédiaire pour la synthèse de produits fluorés à activité biologique, cruciaux en chimie médicinale.

Schéma IV-35. Scope de la réaction sur les fluoro-nitroalcanes allyliques

Par rapport aux précédents décrivant la synthèse de ces fluoro-allylboranes, l'utilisation du groupement nitro comme groupement partant permet d'augmenter la complexité structurale des produits borylés en partant de réactifs facilement préparables. Par exemple, les composés synthétisables *via* les procédures développées par Hoveyda, Ito ou Hartwog présentent une faible diversité de groupements tolérés, du fait des réactifs utilisés lors de la synthèse des réactifs fluorés (Schéma IV-36).[44,54]

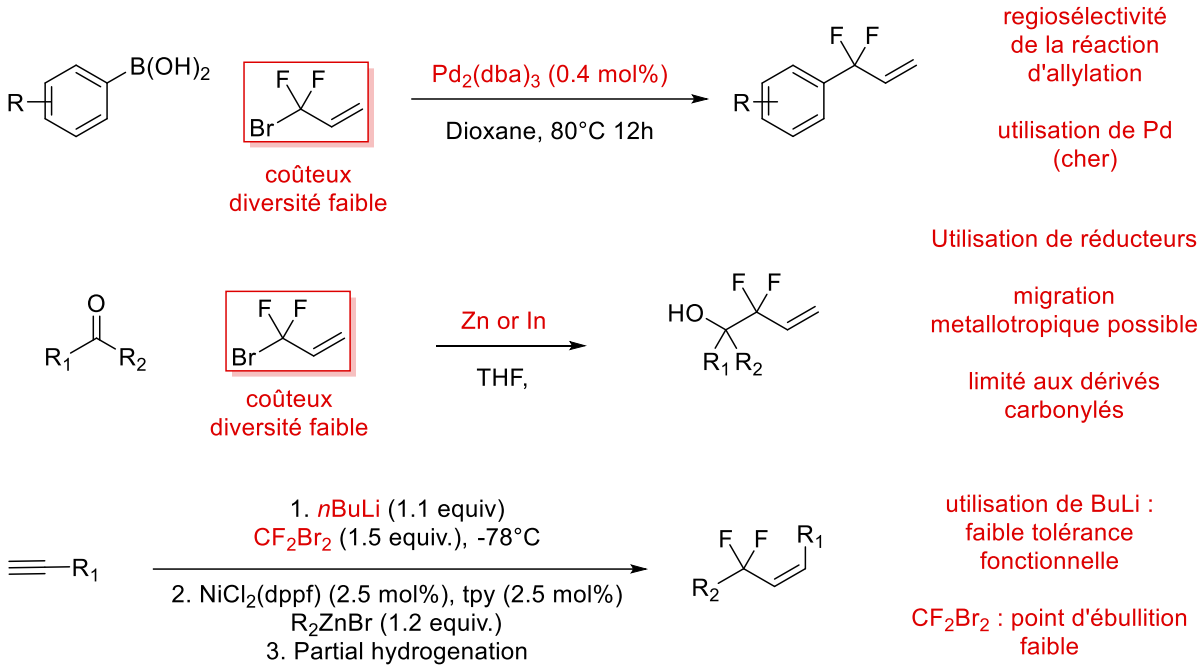


Schéma IV-36. Méthodes de synthèse des dérivés difluoroallyles utilisés dans la synthèse des monofluoro-allylboranes

Ce résultat encourageant nous a incités à poursuivre l'étude en synthétisant de nouveaux composés alpha fonctionnalisés.

III.1.b. Vers la synthèse d'a-halogéno- et a-sélényle nitroalcanes allyliques

Intrigué par la chimio-sélectivité observée dans le cas des composés fluorés, des essais de chloration et de bromation du composé **IV-B** ont été réalisés, afin de comparer la nucléofugacité du groupement nitro par rapport aux autres halogènes. Malheureusement, lorsque le composé **IV-B** fut mis en présence de 1.25 équivalents NBS ou de NCS, un mélange complexe de produits fut obtenu (Schéma IV-37, A). Par ailleurs, un essai de sélenylation en présence de 1.25 équivalent de DBU fut aussi réalisé mais sans succès : en effet, même après

24 heures de réaction à 40°C, seule la dégradation de l'alcène fut observée (Schéma IV-37 B).

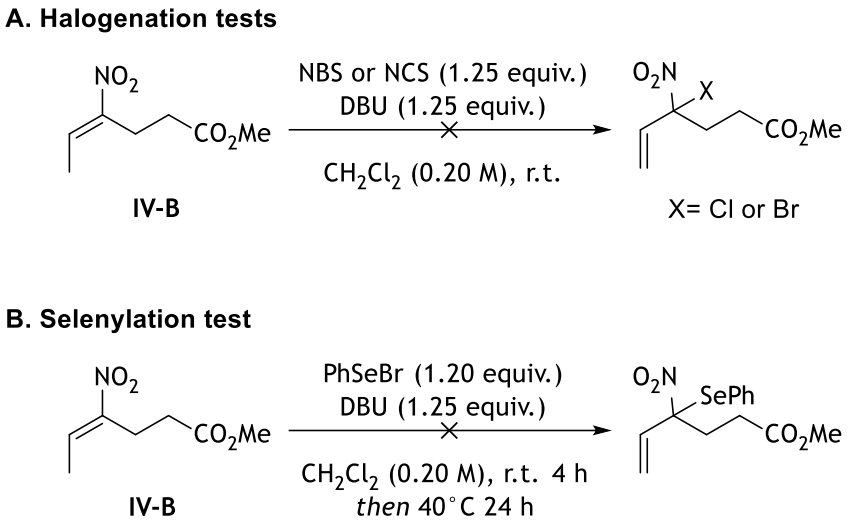


Schéma IV-37. Essais d'halogénation et de sélenylation du nitroalcène

Dans le cas des réactions d'halogénation nous avons supposé que l'anion succinimidate relargué dans le milieu, qui est une espèce nucléophile, pouvait interagir avec le nitroalcène de départ et le nitroallyle bromé généré *via* des réactions de SN2' ou des additions de Michael, conduisant à ce mélange complexe de composés (Schéma IV-38). Une autre voie de synthèse a été développé dans un second temps utilisant le nitrométhane comme réactif de départ : celui-ci fut d'abord mis en présence de Br_2, conduisant à la formation du bromonitrométhane, qui fut par la suite transformé en 1-bromo-1nitropropène avec un rendement global de 70% sur les trois étapes. Ce dernier fut alors engagé dans une addition de Michael en présence de 0.20 équivalents de DBU et un excès d'acrylate de méthyle. Malheureusement, aucun nitroalcane allylique ne fut détecté par analyse RMN et seule la dégradation du produit de départ fut observée (Schéma IV-39).

De même, il est possible d'envisager que le bromo-nitroallylique formé et que le 1-bromo, 1-nitropropène, qui sont des espèces très électrophiles, soient instables dans le milieu et se dégradent *via* des mécanismes d'oligomérisation.

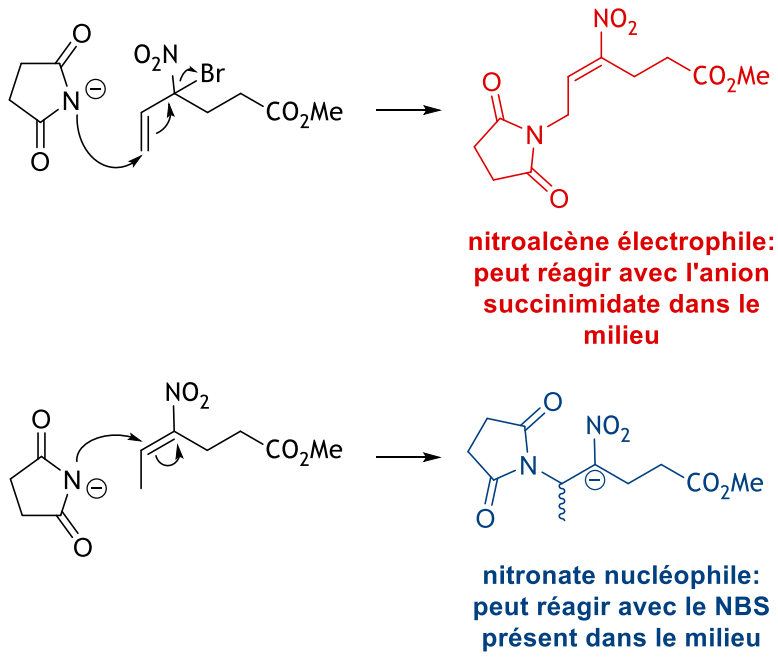


Schéma IV-38. Exemples de réactions envisageables de l'anion succinimidate avec le réactif et le produit d'arrivée

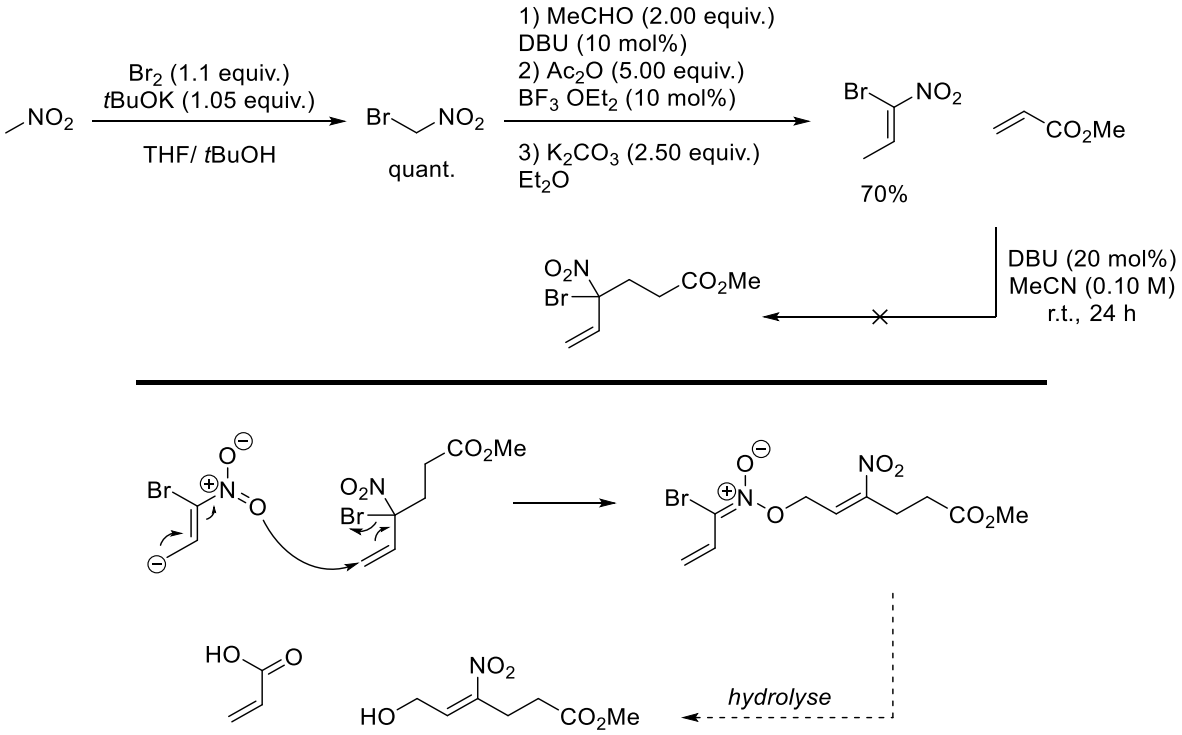


Schéma IV-39. Autre stratégie testée pour la synthèse des bromo nitroalcanes allyliques et exemple de réaction secondaire envisageable permettant d'expliquer la dégradation des substrats

III.2 Etude DFT de la transformation et de sa chimio-sélectivité

III.2.a. Vérification du mécanisme de borylation des nitroalcanes allyliques

Dans un premier temps, des calculs de chimie quantique ont été effectués afin de vérifier si la réaction de borylation des composés nitrés présentait le même mécanisme réactionnel que celui proposé par Ito pour les carbonates allyliques. Ce dernier avait en effet proposé un mécanisme constitué de deux étapes élémentaires : une cupro-borylation de l'alcène générant un organocuprate intermédiaire, suivi d'une étape de ß-élimination. Toutefois, pour chacune de ces étapes élémentaires, un mode d'approche du complexe de cuivre *syn* ou *anti* est possible (Figure IV-3). Or ces différents modes d'approche et d'élimination sont à l'origine de l'efficacité, de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité de la transformation. Dans le cas des allylcarbonates, Ito suggéra que les processus d'additions et d'élimination *anti* étaient favorables.

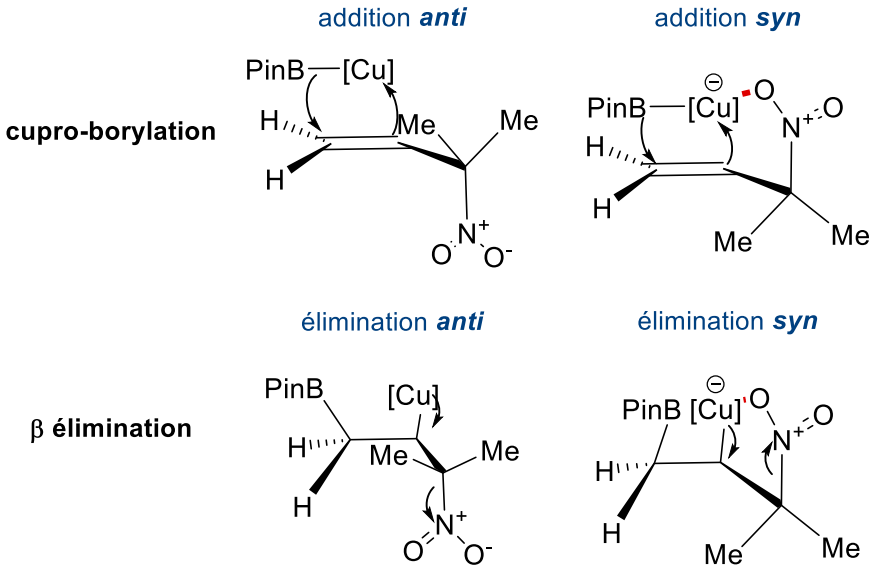


Figure IV-3. Différents modes d'approche et d'élimination du cuivre lors de la réaction de borylation

Pour notre étude, nous avons choisi de modéliser la réaction de borylation du 3-méthyl-, 3-nitrobutène et nous avons choisi le complexe de Cu(Xantphos)BPin comme complexe de cuivre (Figure IV-4).

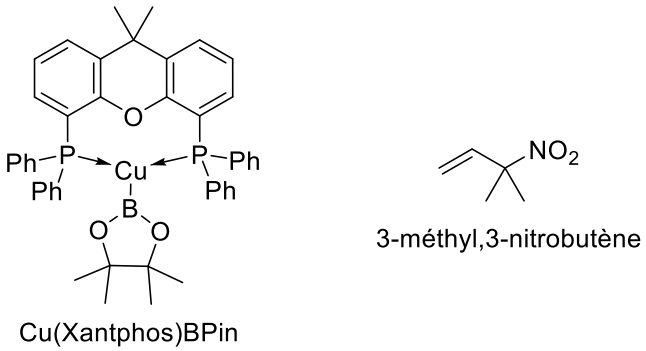


Figure IV-4. Molécules modèles utilisées pour cette étude du mécanisme

Les calculs ont été effectuée en utilisant la fonctionnelle ωB97XD qui a déjà été employée lors d'études impliquant des complexes de cuivre et la base de Popple 6-31G(d).[45] Le solvant a été modélisé de façon implicite en utilisant le modèle PCM pour le méthanol. Compte tenu des précédents bibliographiques décrivant l'étape d'élimination du groupement partant comme l'étape cinétiquement déterminante, nous nous sommes concentrés sur l'étape d'élimination du groupement nitro et avons choisi de modéliser l'étape de *syn* cupro-borylation. En effet, il a été supposé que le groupement nitro pouvait coordonner le cuivre et ainsi favoriser l'état de transition *syn* ; le processus d'*anti* cupro-borylation est en cours d'investigation. Les profils d'énergie libre associés aux deux mécanismes d'élimination ont ainsi été obtenus (Figure IV-5).

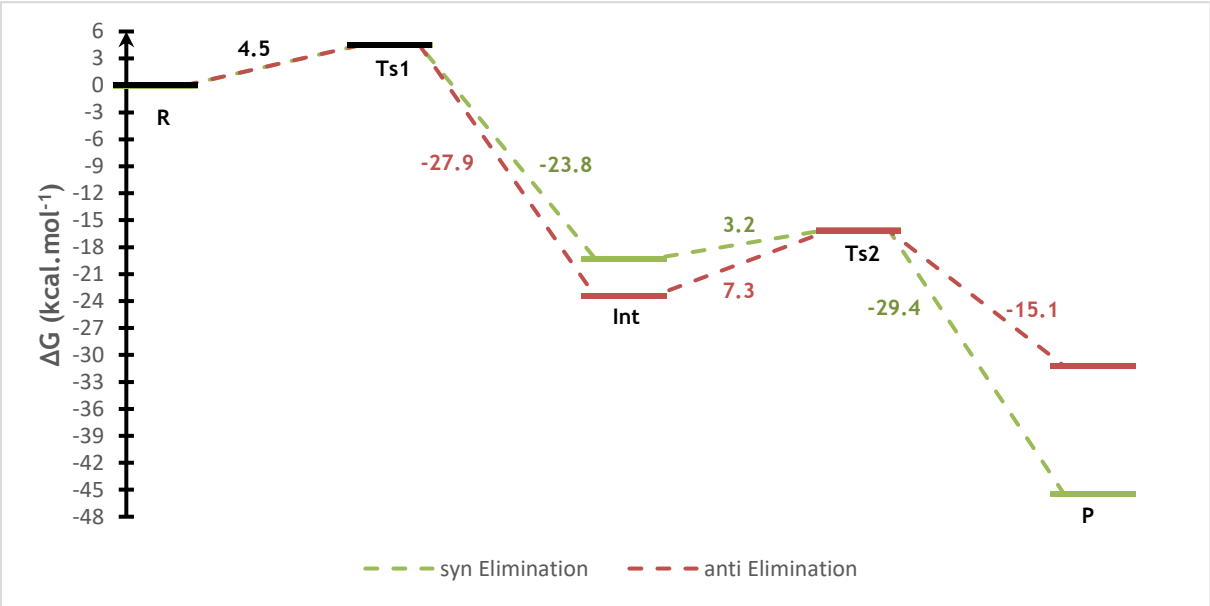
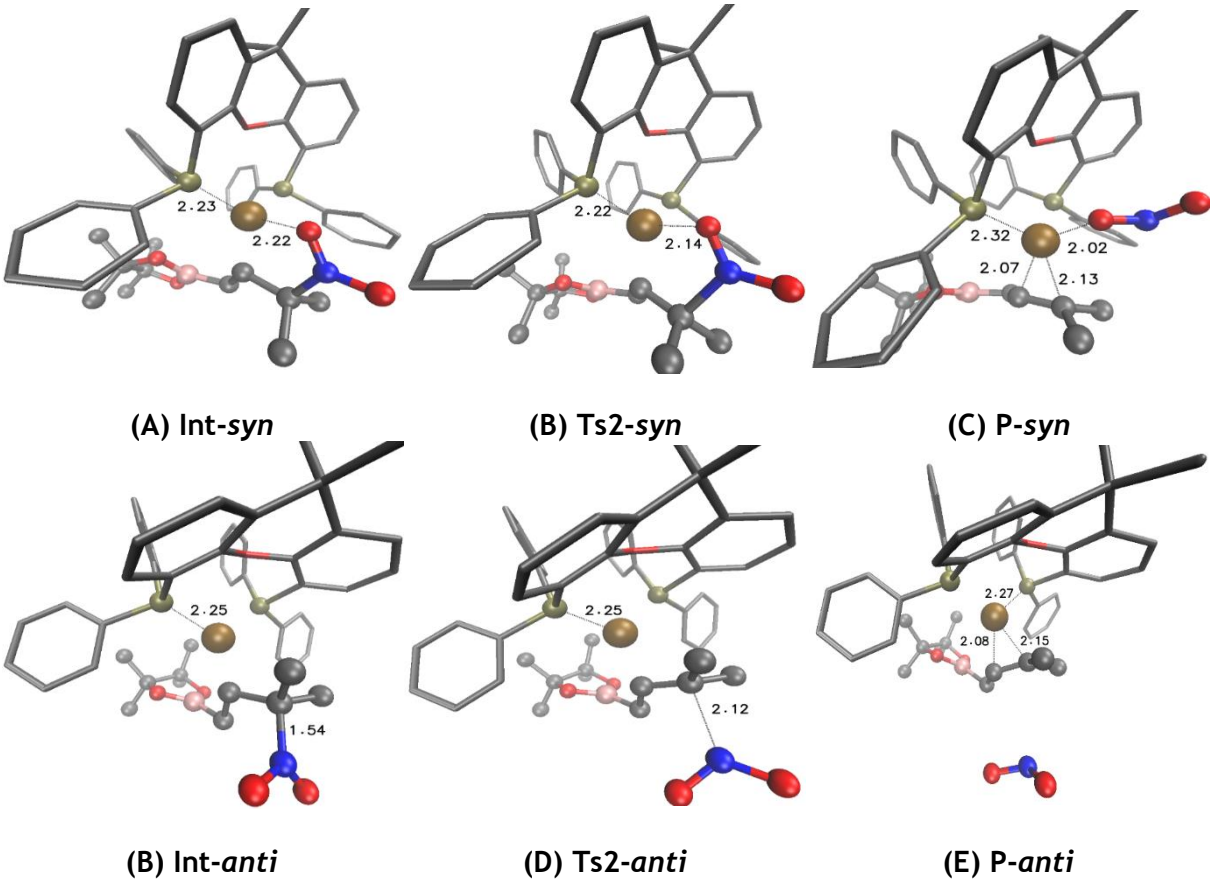


Figure IV-5. Profils d'énergie libre simplifiés associés à la borylation du composé modèle.

La première étape de cupro-borylation du système allylique présente une faible barrière d'activation de 4.5 kcal.mol^{-1} et conduit à la formation d'un organocuprate **Int**, beaucoup plus stable que le réactif **R** avec une énergie de stabilisation supérieure à 20 kcal.mol^{-1}, rendant ainsi la première étape de cupro-borylation irréversible.

En revanche, les résultats obtenus lors de l'étape d'élimination du groupement nitro diffèrent de ceux obtenus pour les allylcarbonates. En effet, il avait été supposé que dans le cas des carbonates allyliques, des interactions entres les orbitales du cuivre et la σ^*_{C-O} du carbonate favorisaient une élimination *anti* du groupement carbonate.

Dans le cas des nitroalcanes allyliques, bien que les deux voies d'élimination semblent être favorables, le processus d'élimination *syn* du groupement est plus favorable avec une barrière d'activation de 3.2 kcal.mol^{-1} pour l'élimination *syn* contre 7.3 kcal.mol^{-1} pour le processus *anti*. Afin d'expliquer ces différences d'énergies obtenues pour les deux chemins réactionnels au niveau des états de transition, des paramètres géométriques ont été mesurés et comparés pour les structures **Int**, **Ts2** et **P** (Figure IV-6).



(A) Int-*syn* **(B) Ts2-*syn*** **(C) P-*syn***

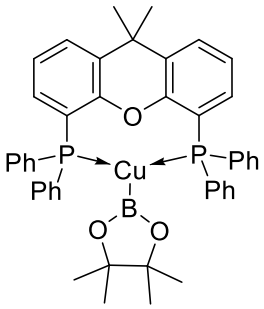
(B) Int-*anti* **(D) Ts2-*anti*** **(E) P-*anti***

Figure IV-6. Structures des points stationnaires associés aux processus d'élimination syn et anti du groupement nitro.

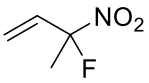
Dans le cas du mécanisme *syn,* une hypothèse qui a été avancée permettant d'expliquer la faible énergie d'activation nécessaire pour la ß-dénitration était la coordination du cuivre par le groupement nitro, conduisant à une élimination concertée du cuivre et du nitrite. Afin de vérifier cette hypothèse, la distance Cu-O a été mesurée pour les 3 points stationnaires et celle-ci a été comparée à la distance Cu-P. Les mesures obtenues semblent confirmer cette hypothèse, avec une bonne orientation du groupement nitro et une distance de 2.22 Å pour la liaison Cu-O (image A). Cette distance, qui est quasiment identique à la distance Cu-P dans **Int-*syn***, diminue progressivement, jusqu'à atteindre une valeur de 2.02 Å, qui est une valeur typique correspondant à une coordination du cuivre par le nitrite[64]. Dans le cas du mécanisme *anti*, l'évolution de la liaison C-NO_2 a été étudiée, afin de vérifier l'existence d'interactions entre les orbitales du cuivre et la $\sigma^*_{C-NO_2}$. Par rapport à la distance de 1.53 Å mesurée dans le cas du réactif seul (voir partie expérimentale), une augmentation de 0.01 Å de la distance C-NO_2 a été observée chez **Int-*anti***. Il semblerait donc que, contrairement aux allylcarbonates où il existe des interactions orbitalaires favorisant un départ en *anti* du groupement carbonate, celles-ci soient absentes dans le cas des nitro-allyliques.
Nous avons ainsi pu confirmer grâce à ce modèle de chimie quantique le mécanisme de la réaction de borylation des allyles-nitroalcanes, et nous avons pu démontrer que celui-ci diffère du mécanisme proposé par Ito pour les carbonates allyliques.

III.2.b. Cas des fluoro-nitroalcanes : étude de la chimio-sélectivité de la réaction

Dans un second temps nous nous sommes intéressés au mécanisme de la réaction de borylation des fluoro-nitroalcanes allyliques. En effet, lorsque ces derniers ont été engagés dans les conditions de borylation, une parfaite chimio-sélectivité en faveur du départ du groupement nitro a été observée. Les groupes d'Ito, Hartwig et Hoveyda ayant par le passé démontré que les dérivés trifluoro- et difluoro-allyles pouvaient réagir dans les conditions de borylation conduisant à la formation d'allylboranes fluorés[44,53,54], nous avons souhaité comparer les mécanismes impliquant le départ de l'anion fluorure ou de l'anion nitrite afin de déterminer les facteurs favorisant le départ du nitrite. De plus, nous avons tenté de rationaliser la diastéréosélectivité observée lors de la réaction de borylation des fluoro-nitroalcanes allyliques.
Pour cette étude, nous avons choisi de modéliser la réaction de borylation pour les deux énantiomères du 3-fluoro-, 3-nitrobutène et nous avons choisi le même complexe de cuivre que pour la première étude (Figure IV-7).



Cu(Xantphos)BPin



3-méthyl,3-nitrobutène

Figure IV-7. Molécules modèles utilisées pour cette étude du mécanisme

Les deux mécanismes d'élimination *syn* et *anti* ont été modélisés pour l'anion fluorure et l'anion nitrite pour les deux énantiomères, conduisant à un total de 8 chemins réactionnels (Figure IV-8).

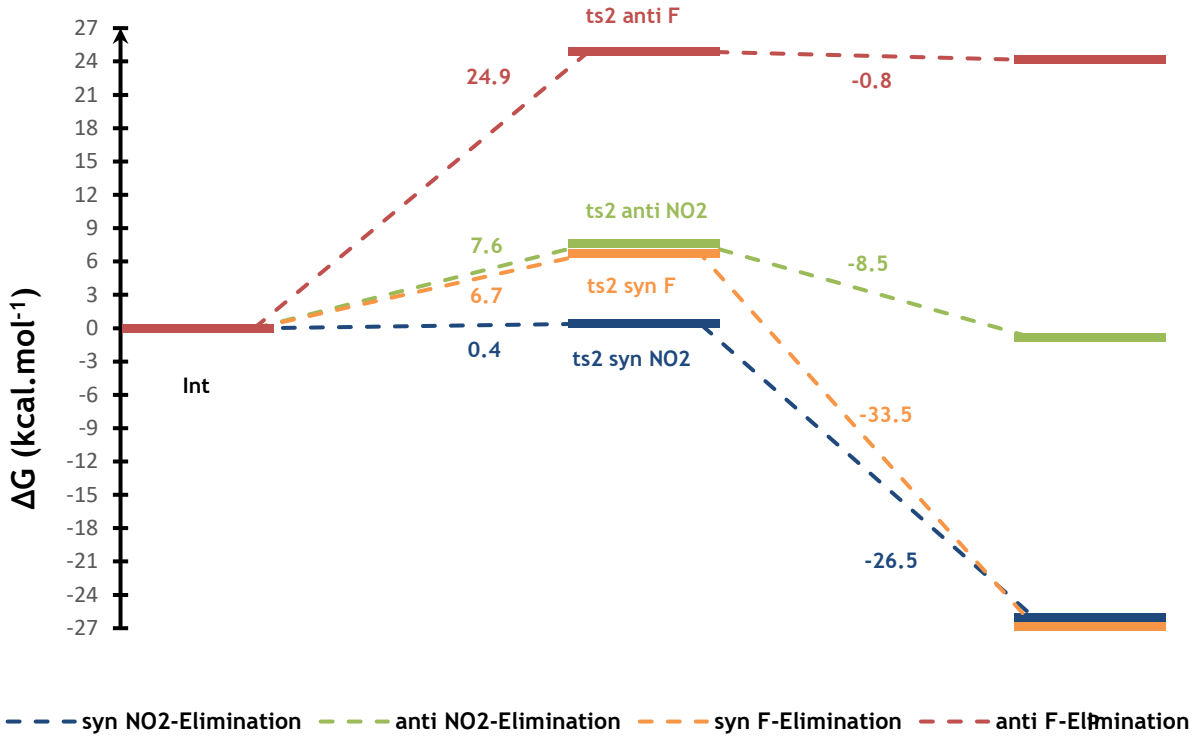
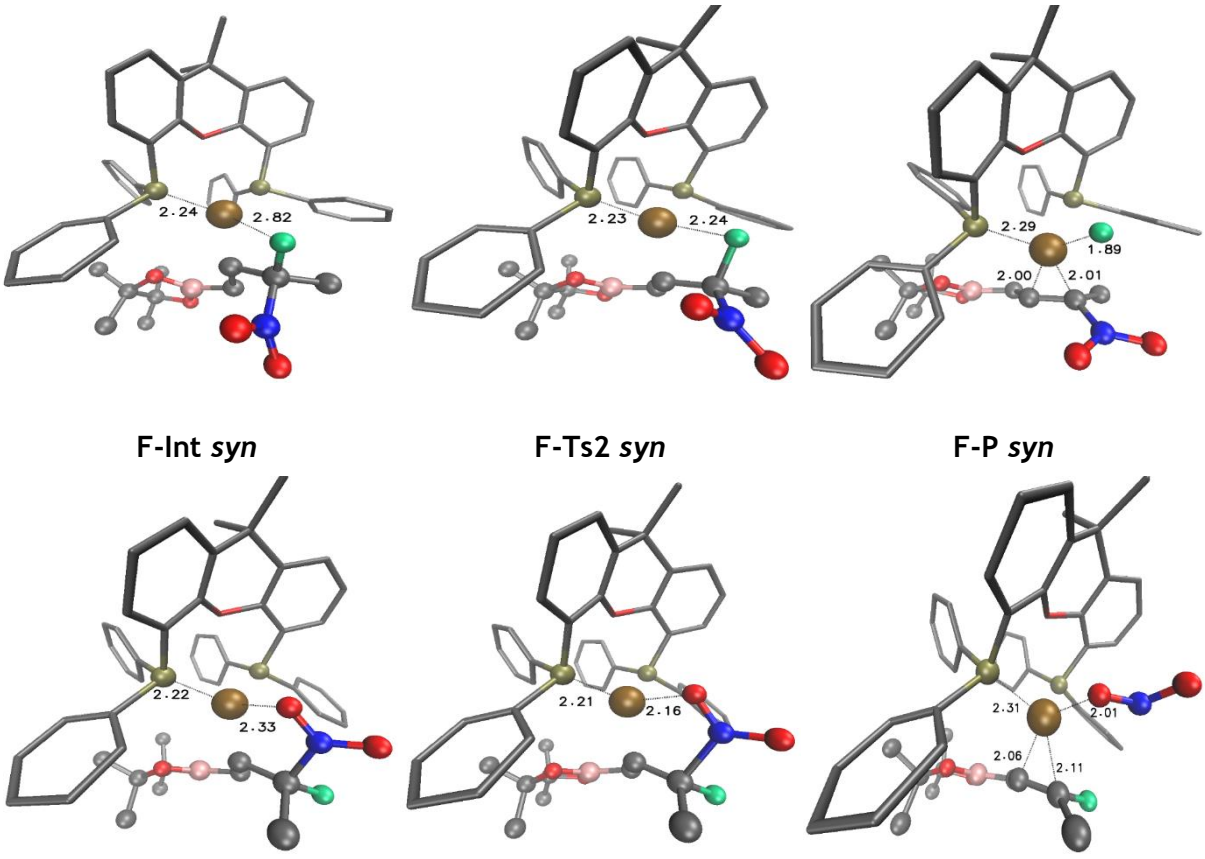


Figure IV-8. Profils énergétiques associés à l'étape de ß-élimination de l'anion fluorure et de l'anion nitrite

Ainsi, pour un groupement partant donné, le processus d'élimination *syn* est toujours plus favorable que le processus d'élimination *anti* correspondant. Tout comme pour l'étude précédente, cette différence de réactivité en faveur de l'élimination *syn* peut s'expliquer par un processus concerté de ß-élimination du groupement suivi d'une migration du cuivre,

générant un complexe π avec la liaison double. L'analyse des distances caractéristiques pour les différents états stationnaires nous a permis d'expliquer partiellement les différences énergétiques observées entre les chemins impliquant le départ de l'anion nitrite et ceux impliquant le départ de l'anion fluorure.



F-Int *syn* **F-Ts2 *syn*** **F-P *syn***

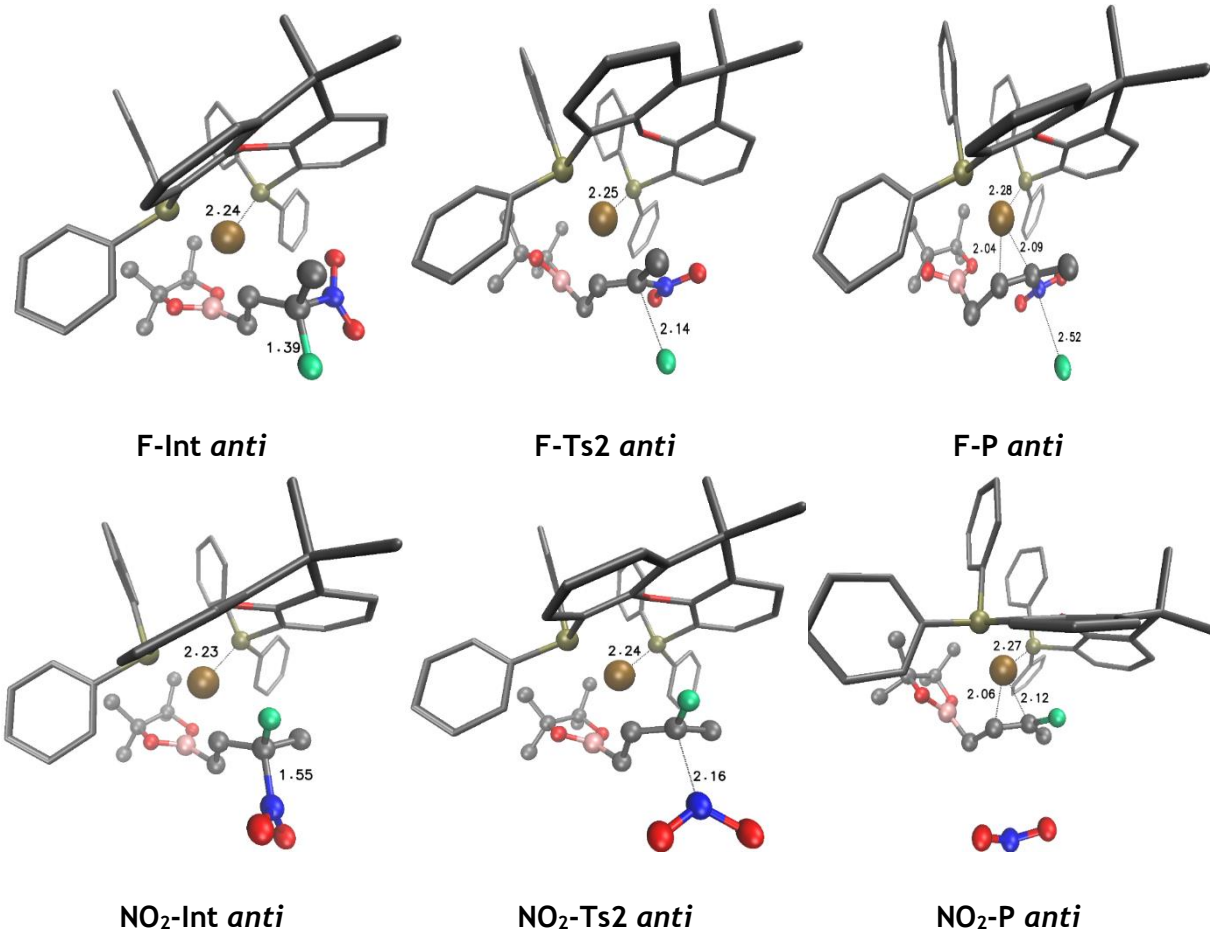
NO_2-Int *syn* **NO_2-Ts2 *syn*** **NO_2-P *syn***

Figure IV-9. Structures des points stationnaires associés aux processus d'élimination *syn* du 3-Fluoro-3-nitrobutène

Dans le cas des processus de *syn* élimination (Figure IV-9 ci-dessus), l'élimination du groupement partant conduit à la formation d'un complexe de cuivre sur lequel est coordonné le groupement partant, tout comme ce qui a été observée dans l'étude précédente. Toutefois, l'étude des géométries de **F-Int** et **NO_2-Int** montrent une différence en termes d'interactions entre le cuivre et le groupement partant. Contrairement au nitrite où la distance Cu-O de 2.33 Å semble indiquer une coordination du cuivre par le groupement nitro, la distance de 2.82 Å mesurée dans le cas du fluor semble indiquer une moins bonne interaction entre ce dernier et le cuivre. Le passage par un état de transition à 4 centres, plus tendu que dans le cas du groupement nitro, ainsi que la fragmentation d'une liaison C-F, plus forte qu'une

liaison C-NO_2, peuvent être des facteurs rendant cette ß-élimination du groupement fluor plus difficile. Cela expliquerait donc en partie la plus grande énergie d'activation associée au processus d'élimination du fluor par rapport au groupement nitro.

Le même travail a été effectué dans un second temps afin de rationaliser la différence de réactivité pour les processus d'élimination *anti* et les géométries des différents points stationnaires ont été étudiées. (Figure IV-10)



F-Int *anti* **F-Ts2 *anti*** **F-P *anti***

NO_2-Int *anti* **NO_2-Ts2 *anti*** **NO_2-P *anti***

Figure IV-10. Structures des points stationnaires associés aux processus d'élimination *anti* du 3-Fluoro-3-nitrobutène

Dans le cas du processus d'élimination *anti*, l'évaluation de la distance C-F et C-NO_2 au niveau des **Int** et de **Ts2** n'a pas montré pas de différence significative permettant d'expliquer l'écart d'énergie entre les deux états de transition. Toutefois, il est possible d'apporter une explication partielle à cette différence d'énergie en comparant la stabilité des deux produits **P**. Le mécanisme d'élimination *anti* conduisant à la formation d'un complexe de cuivre cationique et d'un anion libéré dans le milieu, la plus grande stabilité observée pour **NO_2-P** pourrait s'expliquer par une meilleure solvatation de l'anion nitrite, dont la charge est délocalisée, par rapport à l'anion fluorure.

IV. Références Bibliographiques

[1] In *Nitro Group Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**, pp. 126–158.
[2] In *Nitro Group Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**, pp. 70–125.
[3] In *Nitro Group Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**, pp. 30–69.
[4] W. Peng, J. M. Shreeve, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4905–4909.
[5] G. A. Blanco, M. T. Baumgartner, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7061–7063.
[6] R. Tamura, M. Sato, D. Oda, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4368–4375.
[7] N. Ono, A. Kamimura, H. Miyake, I. Hamamoto, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3692–3698.
[8] N. Ono, H. Kawamura, K. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3386–3388.
[9] A. G. M. Barrett, G. G. Graboski, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751–762.
[10] G. W. Kabalka, R. S. Varma, *Org. Prep. Proced. Int.* **1987**, *19*, 283–328.
[11] J. Melton, J. E. McMurry, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2138–2139.
[12] F. G. Bordwell, E. W. Garbisch, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3588–3598.
[13] In *Nitro Group Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**, pp. 3–29.
[14] G. S. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3399–3402.
[15] J. R. Hwu, K.-L. Chen, S. Ananthan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1425–1426.
[16] T. Taniguchi, T. Fujii, H. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8126–8132.
[17] T. Naveen, S. Maity, U. Sharma, D. Maiti, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5949–5954.
[18] R. Tamura, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3727–3729.
[19] R. Tamura, K. Hayashi, M. Kakihana, M. Tsuji, D. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 851–854.
[20] N. Ono, I. Hamamoto, T. Kawai, A. Kaji, R. Tamura, M. Kakihana, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 405–410.
[21] R. Tamura, A. Kamimura, N. Ono, *Synthesis* **1991**, *1991*, 423–434.
[22] N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1863–1864.
[23] N. Ono, I. Hamamoto, A. Kamimura, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3734–3736.
[24] M. D. Kerim, S. Jia, C. Theodorakidou, S. Prévost, L. El Kaïm, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10917–10920.
[25] B. Barlaam, J. Boivin, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1023–1026.
[26] N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 274–275.
[27] M. S. Maji, T. Pfeifer, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9547–9550.
[28] J.-E. Bäckvall, M. Sellén, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, *0*, 827–829.
[29] A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796–2823.
[30] J. Blais, A. L'Honore, J. Soulie, P. Cadiot, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *78*, 323–337.
[31] T. Ishiyama, T. Ahiko, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6889–6892.
[32] T. Ahiko, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 811–812.
[33] S. Sebelius, O. A. Wallner, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3065–3068.
[34] S. Sebelius, V. J. Olsson, O. A. Wallner, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8150–8151.
[35] N. Selander, K. J. Szabó, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5695–5698.
[36] P. Zhang, I. A. Roundtree, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1416–1419.

[37] L. Mao, R. Bertermann, S. G. Rachor, K. J. Szabó, T. B. Marder, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6590–6593.
[38] H. Ito, C. Kawakami, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16034–16035.
[39] H. Ito, S. Ito, Y. Sasaki, K. Matsuura, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14856–14857.
[40] H. Ito, S. Kunii, M. Sawamura, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 972–976.
[41] H. Ito, T. Okura, K. Matsuura, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 560–563.
[42] Y. Takenouchi, H. Ito, *Synthesis* **2017**, *49*, 4738–4744.
[43] R. Kojima, S. Akiyama, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7196–7199.
[44] S. Akiyama, K. Kubota, M. S. Mikus, P. H. S. Paioti, F. Romiti, Q. Liu, Y. Zhou, A. H. Hoveyda, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11998–12003.
[45] H. Iwamoto, Y. Ozawa, Y. Takenouchi, T. Imamoto, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6413–6422.
[46] D. S. Laitar, E. Y. Tsui, J. P. Sadighi, *Organometallics* **2006**, *25*, 2405–2408.
[47] L. Dang, H. Zhao, Z. Lin, T. B. Marder, *Organometallics* **2007**, *26*, 2824–2832.
[48] J. K. Park, H. H. Lackey, B. A. Ondrusek, D. T. McQuade, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2410–2413.
[49] C.-T. Yang, Z.-Q. Zhang, H. Tajuddin, C.-C. Wu, J. Liang, J.-H. Liu, Y. Fu, M. Czyzewska, P. G. Steel, T. B. Marder, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 528–532.
[50] E. Yamamoto, Y. Takenouchi, T. Ozaki, T. Miya, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16515–16521.
[51] L. Mao, K. J. Szabó, T. B. Marder, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1204–1207.
[52] H. Yoshida, Y. Murashige, I. Osaka, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2286–2290.
[53] P. H. S. Paioti, J. del Pozo, M. S. Mikus, J. Lee, M. J. Koh, F. Romiti, S. Torker, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19917–19934.
[54] T. W. Butcher, J. L. Yang, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6805–6809.
[55] H. Lu, Z. Geng, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2774–2776.
[56] S. Liu, Y. Zhou, Y. Sui, H. Liu, H. Zhou, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2175–2178.
[57] M. Rauser, C. Ascheberg, M. Niggemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11570–11574.
[58] M. Rauser, C. Ascheberg, M. Niggemann, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 3970–3974.
[59] M. Rauser, D. P. Warzecha, M. Niggemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5903–5907.
[60] M. Rauser, R. Eckert, M. Gerbershagen, M. Niggemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6713–6717.
[61] S. E. Denmark, L. R. Marcin, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3850–3856.
[62] K. M. Borys, M. D. Korzyński, Z. Ochal, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6606–6610.
[63] H. Hu, Y. Huang, Y. Guo, *J. Fluor. Chem.* **2012**, *133*, 108–114.
[64] R. Chandra Maji, S. Mishra, A. Bhandari, R. Singh, M. M. Olmstead, A. K. Patra, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 1550–1561.

Chapitre V. Conclusion générale et perspectives

I. Synthèse d'hydrofuranes par cyclisation 5-*endo dig*

Au cours de cette étude nous avons pu évaluer la réactivité de la famille des α hydroxy-acétamides en conditions basiques Nous avons ainsi observé la formation des 2,5-dihydrofuranes dans une grande majorité des cas. L'étude du mécanisme par des méthodes expérimentales et computationnelles a permis de mettre en évidence un processus de cyclisation 5-endo dig qui n'était, au vu des précédents bibliographiques, pas favorisé. Des propositions mécanistiques ont été effectués pour la formation des produits secondaires observés et la portée synthétique de cette première méthodologie a pu être étendue à des substrats acétyléniques plus fonctionnalisés, avec des résultats préliminaires sur la synthèse d'adduits de métathèse ene-yne par un processus d'isomérisation/cyclisation.

D'autres axes de développement existent pour cette étude, avec notamment l'extension à d'autres familles de substrats tels que les esters mandéliques ou les cyanures de benzyle.

De plus, une étude mécanistique plus approfondie sur les problématiques de déprotonation des dérivés propargylés fonctionnalisés par des groupements allyles permettrait la mise au point de conditions de cyclisation. Des études sur les différentes cinétiques de déprotonation, isomérisation et cyclisation et d'autres études complémentaires sur l'influence de la base, en particulier l'effet du contre-cation, pourraient permettre la mise au point de conditions de cyclisation plus sélective. Enfin, la généralisation de cette synthèse d'adduit de métathèse ene-yne à d'autres penta-cycles tels que de 2,5-dihydropyrroles ou des cyclopentènes pourrait être une autre extension de cette étude de sur la cyclisation anionique 5 endo dig.

II. Etudes de réarrangements en cascade par des méthodes de DFT

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à la réactivité des adduits de Passerini-Smiles synthétisés à partir d' α céto-phosphonates et des 2-nitro et 4-nitrophénols. Nous avons mis en évidence grâce à des modèles de chimie quantique la grande différence de réactivité entre ces deux familles de produits.

Dans le cas de produits issu des 4-nitrophénols, il a été possible de vérifier le mécanisme réactionnel de la transformation : une séquence de 3 réarrangements en cascade a été modélisée et nous avons pu identifier un rare réarrangement de 1,3 Truce-Smiles comme l'étape clé de cette cascade. Une série de composés a été modélisée et nous avons pu corréler la réactivité de ces composés à leur structure ce qui a permis dans un second temps d'étendre la portée synthétique de cette réaction.
La modélisation de ce réarrangement sur d'autres substrats différemment substitués pourrait permettre de compléter cette étude sur l'effet de l'encombrement stérique sur la réactivité des ces adduits. Ces considérations géométriques ainsi qu'une analyse des effets électroniques pourraient conduire à un ensemble règles permettant de prédire la faisabilité d'un tel réarrangement.

Dans le cas des substrats issus des 2-nitrophénols, une tout autre activité a été observée, conduisant à la formation de *N*-benzoyloxy-benzimidazolones et nous avons proposé, au vu des précédents bibliographiques, un mécanisme réactionnel plausible pour cette transformation, avec une étape peu documentée de métathèse σ-π impliquant un dérivé nitroso intermédiaire ; un axe d'approfondissement de ce projet pourrait être l'extension de cette réactivité à d'autres groupements fonctionnels proches tels que le groupement azide.

III. Nouvelle réactivité des composés nitroallyliques : développement d'une méthodologie de fonctionnalisation catalysée au cuivre

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à la réactivité des nitroalcanes allyliques en présence de complexes de cuivre et de deux différents nucléophiles : les organomagnésiens et les diboranes. Nous avons mis en évidence de nouvelles réactions inédites de fonctionnalisation de ces dérivés nitrés en présence d'une quantité catalytique de cuivre. Notre étude sur la réaction de borylation a conduit à la synthèse de divers allylboranes, dont notamment des fluoro-allylboranes hautement fonctionnalisés. Ce projet s'est accompagné d'une étude de la réaction par DFT, permettant de valider le mécanisme proposé pour la réaction de borylation de ces dérivés nitrés et de mieux comprendre les problématiques de chimio-sélectivité rencontrées lors de la réaction de borylation de fluoro-nitroalcanes allyliques.

Ces résultats prometteurs encouragent le développement de nouvelles réactions de fonctionnalisation de ces dérivés nitrés employant d'autres nucléophiles tels que les organozinciques, les alanes ou encore les *gem*-diborolanes.
D'autres extensions peuvent aussi être envisagées sur d'autres dérivés nitrés tels que des nitroalcanes propargyliques ou des nitroalcanes alleniques.

Chapitre VI. Partie Expérimentale

I. Partie expérimentale du chapitre I

I.1 Computational methods:

All electronic structure calculations were performed by means of density functional theory (DFT) using the M062X functional with the 6-31G(d,p) basis set. as implemented in the Gaussian 09 suite of programs The molecular system was embedded in a dielectric cavity mimicking the acetonitrile solvent (polarizable continuum model (PCM)).
All relevant reactants, products and transition states (TS) geometries were optimized then and characterized by standard normal mode analysis. For each TS, the single mode corresponding to an imaginary frequency was used to define an intrinsic reaction coordinates (IRC) and proceed downhill toward the reactants a products of the elementary step. It is worth noting that we did not attempts to search transition states corresponding to proton transfers as all relevant protonation/deprotonations steps in the various chemical pathways where all highly exothermic and thus considered as rather facile processes (see main text for discussion).Graphical representation of the molecules was made with the software VMD.

I.2 General Considerations:

NMR spectra were recorded at 298 K using a Bruker AVANCE 400 spectrometer. 1H NMR spectra were recorded at 400 MHz and residual solvent peaks were used as an internal reference (CDCl3 δ 7.26). Data are reported as follows: chemical shift in ppm, apparent multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentuplet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances), coupling constants, integration. 13C NMR spectra were recorded at 100 MHz and residual solvent peaks were used as an internal reference (CHCl3 δ 77.16). Data are reported as follows: chemical shift in ppm, coupling constants and integration where relevant. Analytical TLC was performed with Merck silica gel plates, pre-coated with silica gel 60 F254 (0.2 mm). Visualisation was performed using UV fluorescence (λmax = 254 nm or 360 nm) and staining with p-anisaldehyde, potassium permanganate or vanillin TLC stain solutions, followed by heating. Flash chromatography employed VWR (230–400 mesh) silica gel. Reactions were conducted under a positive pressure of dry nitrogen or argon in oven-dried or flame dried glassware, and at ambient room temperature, unless specified otherwise. Anhydrous solvents were either obtained from commercial sources or dried with a MBRAUN Solvent Purification System SPS-800. Petroleum ether refers to the 40-60 °C boiling fraction. Commercially available chemicals were used as purchased, or where specified, purified by standard techniques. IR spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR Spectrometer. Melting points were measured on a Stuart SMP3 melting point apparatus and are uncorrected. High resolution mass spectra were recorded on an Agilent 1100 series LC-MS (with a 6310 ion trap) under electrospray ionization (ESI). For

compounds containing bromine, the mass of 79Br was used. Monowave 300 produced by Anton Paar was used for the microwave conditions.

I.3 General procedure for the synthesis of α-hydroxyamides:

The corresponding aldehyde (2.00 mmol), isocyanide (1.00 equiv.) and boric acid (1.00 equiv.) were dissolved in 0.4 mL of DMF and the resulting mixture was stirred at 50°C for 24h. The crude solution was then diluted with 10 mL of EtOAc and washed with 80 mL of brine. The aqueous solution was further extracted with 2x10 mL of EtOAc ; the combined organic layers were washed a last time with 60 mL of brine, dried over MgSO4 and the solvent was removed under reduced pressure.α-Hydroxy-amides were purified by flash column chromatography with the corresponding eluent.

I.4 General procedure for the synthesis of O-propargyloxy-acetamides:

N-(tert-butyl)-2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyacetamide (1,00 mmol) was dissolved in 2,0 mL of MeCN, and t-BuOK (1.20 equiv) was added. The solution was stirred at r.t. for 20 min and alkylating reagent (1.20 equiv.) was added dropwise. The solution was kept stirring at r.t. for 2h. The reaction mixture was quenched with sat. NH4Cl solution, and the aqueous solution was extracted with 3x10 mL of EtOAc. The organic layer was washed with 20 mL of brine, dried over MgSO4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc= 95:05 to 80:20).

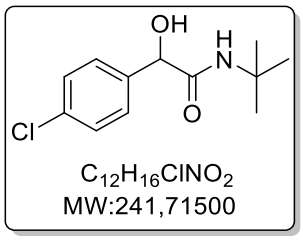
I.5 General procedure for the one-pot synthesis of 2,5 dihydrofurans and isoxazoles:

The corresponding α-hydroxyamide (0.50 mmol) was dissolved in 1.00 mL of acetonitrile, t-BuOK (1.20 equiv.) was added and the solution was stirred for 20 min. Then, propargylbromide (1.20 equiv.) was added and the solution was stirred for another 2 h at r.t.
To the previous solution was added an extra amount of t-BuOK (1.50 equiv.) and the solution was stirred for 22h at 50°C.
The reaction mixture was quenched with sat. NH4Cl solution, and the aqueous solution was extracted with 3x10 mL of EtOAc. The organic layer was washed with 20 mL of brine, dried over MgSO4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography with the suited eluent.

I.6 General procedure for the allylation of O-propargyloxy-acetamides:

To a solution of *O*-propargyloxyacetamide (1.0 equiv.) in acetonitrile (0.20 M) was added CuI (10 mol%) and K_2CO_3 (1.50 equiv.). The solution was stirred for 10 min at r.t., allyl bromide (1.20 equiv.) was added in one portion and the reaction was stirred at r.t. until completion (approx. 8h). The reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl solution, and the aqueous solution was extracted with 3x10 mL of EtOAc. The organic layer was washed with 20 mL of brine, dried over MgSO4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc= 95:05 to 80:20) affording the allylated compound.

N-(tert-butyl)-2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyacetamide:

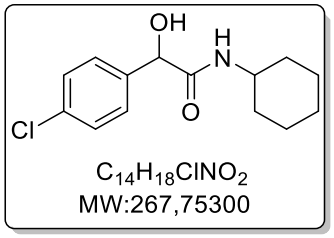


$C_{12}H_{16}ClNO_2$
MW:241,71500

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.79 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 170.8, 138.4, 134.4, 129.0, 128.2, 73.5, 51.6, 28.7.

2-(4-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-2-hydroxyacetamide:

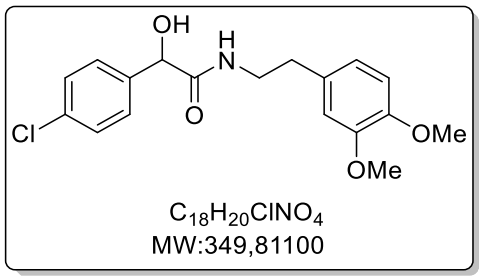


$C_{14}H_{18}ClNO_2$
MW:267,75300

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (s, 4H), 6.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.65 (tdd, J = 10.7, 6.7, 4.1 Hz, 1H), 3,65 (s br, 1H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.69-1.44 (m, 3H), 1.39-1.16 (m, 2H), 1.04 (ddt, J = 18.0, 10.9, 3.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 170.7, 138.2, 134.43, 129.0, 128.2, 73.4, 48.5, 32.9, 32.9, 25.4, 24.8, 24.7.

2-(4-chlorophenyl)-N-(3,4-dimethoxy-phenethyl)-2-hydroxyacetamide:

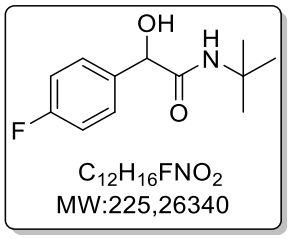


$C_{18}H_{20}ClNO_4$
MW:349,81100

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.66-3.44 (m, 2H), 2.76 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6, 149.0, 147.7, 138.0, 134.4, 129.0, 128.1, 120.7, 111.7, 111.2, 73.4, 55.9, 55.9, 40.7, 35.1.

N-(tert-butyl)-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyacetamide:

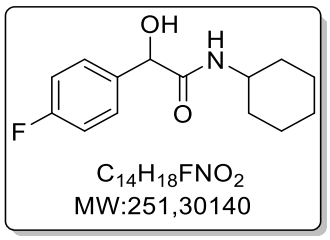


$C_{12}H_{16}FNO_2$
MW:225,26340

^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 7.34-7.23 (m, 2H), 7.04-6.93 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0, 162.8 (d, J = 247.0 Hz), 135.8 (d, J = 3.1 Hz), 128.6 (d, J = 8.2 Hz), 115.8 (d, J = 21.7 Hz), 73.5, 51.6, 28.7.

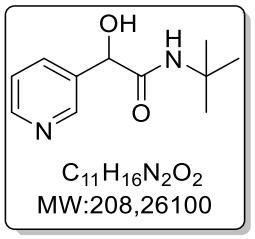
N-cyclohexyl-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyacetamide:



^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 7.25-7.15 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.75-3.35 (m, 1H), 1.81-1.46 (m, 5H), 1.33-0.92 (m, 5H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.5, 162.6 (d, J = 246.6 Hz), 135.8 (d, J = 3.1 Hz), 128.5 (d, J = 8.2 Hz), 115.4 (d, J = 21.5 Hz), 73.3, 48.2, 32.9, 32.8, 25.4, 24.7.

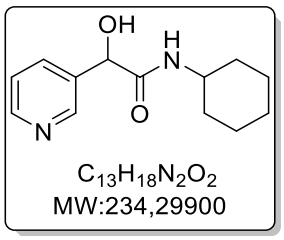
N-(tert-butyl)-2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl) acetamide:



^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.60 (m, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 1.26 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.9, 148.4, 147.6, 136.8, 135.0, 123.8, 71.8, 51.2, 28.7.

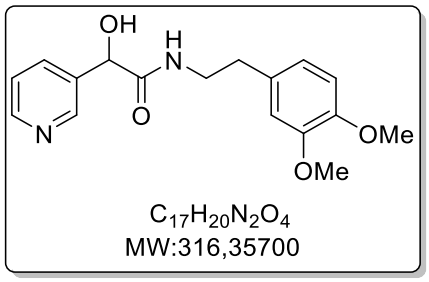
N-cyclohexyl-2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl) acetamide:



^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.61 (td, J = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 1.88-1.45 (m, 6H), 1.36-0.92 (m, 5H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0, 148.2, 147.5, 136.8, 135.0, 123.7, 71.44, 48.1, 32.9, 32.9, 25.4, 24.8, 24.8.

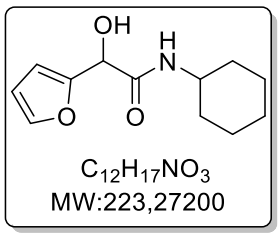
N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)acetamide:



^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.64-6.53 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.44 (qd, J = 7.0, 3.3 Hz, 2H), 2.68 (td, J = 7.0, 1.7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6, 149.0, 148.8, 147.7, 147.7, 136.2, 134.8, 131.0, 123.8, 120.7, 111.9, 111.4, 71.7, 55.9, 55.9, 40.5, 35.2.

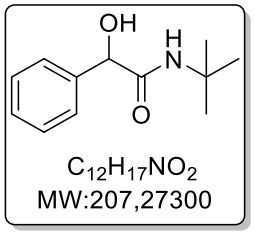
N-cyclohexyl-2-(furan-2-yl)-2-hydroxyacetamide:



1H NMR (400 MHz CDCl3) δ 7.33 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.32 (dt, J = 3.3, 0.8 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.65 (m, 2H), 1.94-1.74 (m, 1H), 1.73-1.46 (m, 2H), 1.43-0.97 (m, 6H).

13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 168.7, 152.0, 143.0, 110.7, 108.5, 67.6, 48.7, 32.9, 32.9, 25.4, 24.7, 24.7.

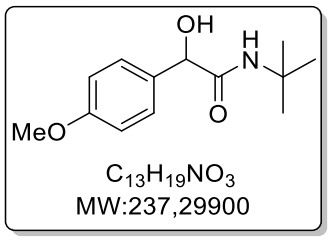
N-(tert-butyl)-2-hydroxy-2-phenylacetamide:



1H NMR (400 MHz CDCl3) δ 7.51-7.35 (m, 5H), 5.88 (s, 1H), 4.94 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.2, 139.9, 129.0, 128.6, 126.9, 74.2, 51.6, 28.7.

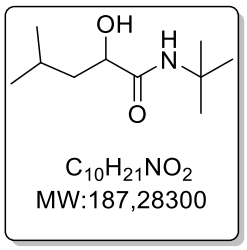
N-(tert-butyl)-2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetamide:



^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 1.4 Hz, 3H), 3.69 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 1.4 Hz, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6, 159.8, 132.1, 128.3, 114.3, 73.8, 55.4, 51.5, 28.7.

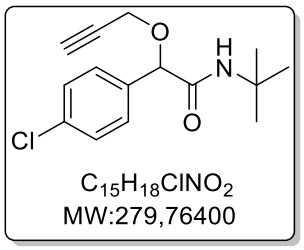
N-(tert-butyl)-2-hydroxy-4-methylpentanamide:



^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 6.11 (s, 1H), 3.94 (ddd, J = 9.7, 5.2, 3.4 Hz, 1H), 2.61-2.37 (m, 1H), 1.76 (dddd, J = 13.3, 11.5, 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.61-1.36 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 0.90 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 2.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4, 70.9, 51.0, 44.1, 28.8, 24.6, 23.6, 21.5.

N-(tert-butyl)-2-(4-chlorophenyl)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)acetamide:

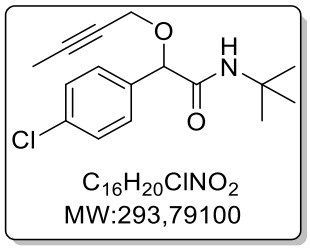


$C_{15}H_{18}ClNO_2$
MW:279,76400

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 4H), 6.51 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.18 (dd, *J* = 15.8, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 15.8, 2.4 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 168.7, 135.4, 134.5, 128.9, 128.8, 79.9, 78.2, 75.9, 56.4, 51.2, 28.8.

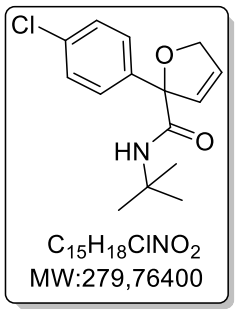
2-(but-2-yn-1-yloxy)-N-(tert-butyl)-2-(4-chlorophenyl)acetamide:



$C_{16}H_{20}ClNO_2$
MW:293,79100

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (s, 4H), 6.65 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.24 (dq, *J* = 15.4, 2.3 Hz, 1H), 3.99 (dq, *J* = 15.4, 2.3 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.1, 135.6, 134.3, 128.8, 128.7, 84.1, 79.6, 73.8, 57.0, 51.0, 28.7, 3.6.

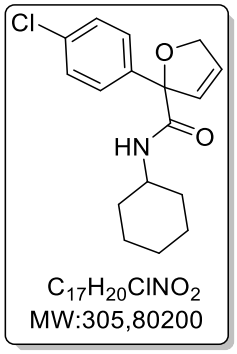
N-(tert-butyl)-2-(4-chlorophenyl)-2,5-dihydrofuran-2-carboxamide:



$C_{15}H_{18}ClNO_2$
MW:279,76400

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.34 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.17 (dt, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 5.92 (dt, J = 6.1, 1.6 Hz, 1H), 4.88-4.63 (m, 2H), 1.27 (s, 9H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8, 139.9, 133.7, 130.6, 128.4, 127.2, 126.7, 94.1, 76.0, 50.9, 28.8.

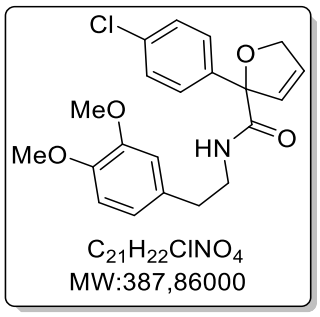
2-(4-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-2,5-dihydrofuran-2-carboxamide:



$C_{17}H_{20}ClNO_2$
MW:305,80200

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.92-6.68 (m, 1H), 6.18 (dt, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 5.93 (dt, J = 6.1, 1.6 Hz, 1H), 4.75 (td, J = 2.7, 1.6 Hz, 2H), 3.78 – 3.42 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.71-1.47 (m, 3H), 1.42-0.98 (m, 5H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.5, 139.7, 133.7, 130.5, 128.4, 127.2, 126.8, 94.1, 76.0, 47.9, 33.1, 33.0, 25.5, 24.8, 24.8.

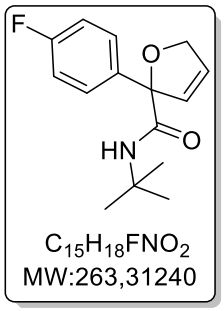
2-(4-chlorophenyl)-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2,5-dihydrofuran-2-carboxamide:



^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 7.42-7.26 (m, 2H), 7.26-7.11 (m, 2H), 6.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 6.15 (dt, J = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 5.89 (dt, J = 6.1, 1.6 Hz, 1H), 4.64 (qdd, J = 13.2, 2.5, 1.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.40 (dp, J = 16.5, 6.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

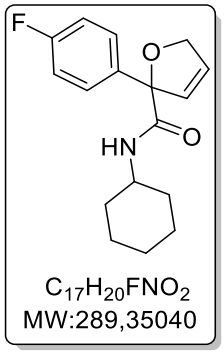
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6, 149.0, 147.7, 139.5, 133.8, 131.2, 130.2, 128.4, 127.1, 126.9, 120.8, 111.9, 111.3, 94.1, 76.0, 55.9 (d, J = 10.6 Hz), 40.3, 35.2.

N-(tert-butyl)-2-(4-fluorophenyl)-2,5-dihydrofuran-2-carboxamide:



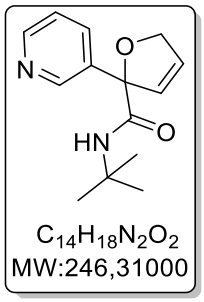
^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 7.51-7.33 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.86-6.69 (m, 1H), 6.18 (dt, J = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 5.93 (dt, J = 6.1, 1.6 Hz, 1H), 4.91-4.60 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0, 162.4 (d, J = 246.0 Hz), 137.2 (d, J = 3.1 Hz), 130.8, 127.5 (d, J = 8.2 Hz), 126.6, 115.1 (d, J = 21.4 Hz), 94.2, 75.9, 50.9, 28.8.

N-cyclohexyl-2-(4-fluorophenyl)-2,5-dihydrofuran-2-carboxamide:



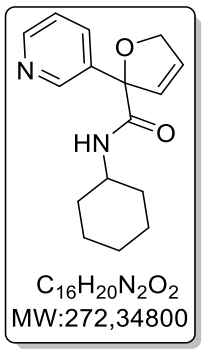
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.17 (m, 3H), 7.04-6.89 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.20 (dt, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 5.95 (dt, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 1H), 4.76 (dt, *J* = 2.7, 1.3 Hz, 2H), 3.77-3.53 (m, 1H), 1.91-1.43 (m, 7H), 1.42-0.98 (m, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7, 162.5 (d, *J* = 246.2 Hz), 137.0, 130.6, 127.6 (d, *J* = 8.3 Hz), 126.7, 115.2 (d, *J* = 21.5 Hz), 94.2, 75.9, 47.8, 33.1, 33.1, 25.5, 24.9, 24.8.

N-(tert-butyl)-2-(pyridin-3-yl)-2,5-dihydrofuran-2-carboxamide:



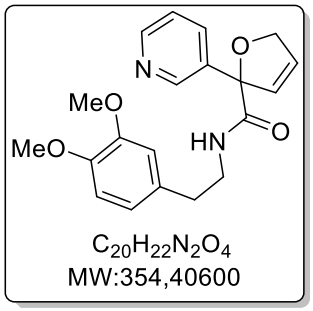
^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 8.79 (dd, *J* = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.30 (dt, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 6.08 (dt, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 1H), 4.89 (qdd, *J* = 13.2, 2.5, 1.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.3, 149.0, 147.2, 136.9, 133.6, 130.2, 127.1, 123.1, 93.1, 76.1, 51.0, 28.7.

N-cyclohexyl-2-(pyridin-3-yl)-2,5-dihydrofuran-2-carboxamide:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55-8.39 (m, 1H), 7.79 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.20 (dt, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 5.97 (dt, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 1H), 4.93-4.65 (m, 2H), 3.63 (dddd, *J* = 10.6, 8.5, 6.7, 4.2 Hz, 1H), 1.93-1.41 (m, 5H), 1.41-0.96 (m, 5H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1, 149.0, 147.2, 136.8, 133.6, 130.0, 127.2, 123.1, 93.0, 76.1, 47.9, 33.0, 33.0, 25.5, 24.8, 24.8.

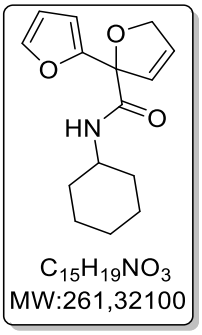
N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-(pyridin-3-yl)-2,5-dihydrofuran-2-carboxamide:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73-8.65 (m, 1H), 8.43 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 7.9, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.64-6.52 (m, 2H), 6.19 (dt, *J* = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 5.94 (dt, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 1H), 4.90-4.59 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.42 (ddd, *J* = 12.7, 6.9, 5.8 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 149.0, 148.9, 147.7, 147.1, 136.6, 133.6, 131.1, 127.3, 123.1, 120.7, 111.9, 111.3, 93.1, 76.2, 55.9, 55.8, 40.3, 35.2.

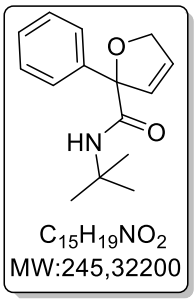
N-cyclohexyl-[2,2'-bifuran]-2(5H)-carboxamide:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.24 (qd, *J* = 3.3, 1.4 Hz, 2H), 6.09 (dt, *J* = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 6.04 (dt, *J* = 6.1, 1.5 Hz, 1H), 4.75 (qdd, *J* = 13.1, 2.4, 1.6 Hz, 2H), 3.71 (tdt, *J* = 10.6, 8.1, 3.9 Hz, 1H), 1.98-1.48 (m, 5H), 1.43-1.00 (m, 5H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 168.7, 152.8, 142.8, 128.5, 128.0, 110.4, 108.2, 90.5, 76.1, 47.9, 33.0, 25.5, 24.8, 24.8.

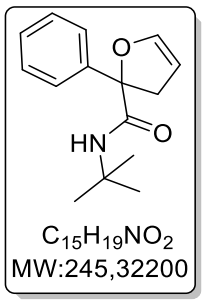
N-(tert-butyl)-2-phenyl-2,5-dihydrofuran-2-carboxamide:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.39 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.22 (dt, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 5.93 (dt, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 4.82-4.68 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.2, 141.3, 130.8, 128.4, 127.8, 126.5, 125.7, 94.7, 75.9, 50.9, 28.8.

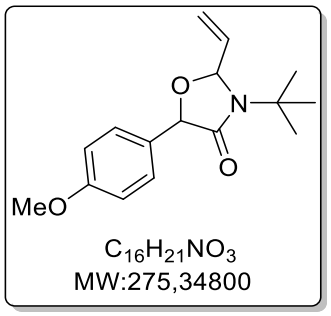
N-(tert-butyl)-2-phenyl-2,3-dihydrofuran-2-carboxamide:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.42 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.33 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.92 (q, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.48 (dt, *J* = 16.0, 2.5 Hz, 1H), 2.78 (dt, *J* = 15.9, 2.4 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172.2, 143.1, 142.1, 128.3, 127.7, 125.0, 101.0, 90.2, 51.0, 41.1, 28.6.

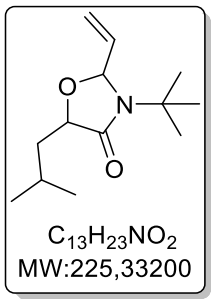
3-(tert-butyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2-vinyloxazolidin-4-one:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (m, 2H), 7.05 – 6.88 (m, 2H), 6.07 (ddd, *J* = 17.1, 10.1, 7.7 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4, 159.9, 136.8, 129.1, 128.2, 119.8, 114.1, 90.2, 78.7, 55.3, 54.8, 28.0.

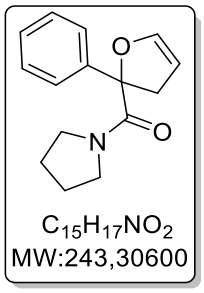
3-(tert-butyl)-5-isobutyl-2-vinyloxazolidin-4-one:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.95 (ddd, *J* = 17.1, 10.1, 7.7 Hz, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 5.46 (dt, *J* = 17.1, 0.8 Hz, 1H), 5.38 (dt, *J* = 10.1, 0.7 Hz, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 9.3, 3.3, 1.5 Hz, 1H), 1.94-1.79 (m, 1H), 1.70 (ddd, *J* = 14.1, 8.7, 3.3 Hz, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.01-0.85 (m, 5H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3, 136.7, 119.2, 89.8, 75.6, 54.4, 41.0, 27.9, 24.7, 23.3, 21.8.

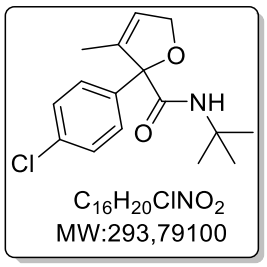
(2-phenyl-2,3-dihydrofuran-2-yl)(pyrrolidin-1-yl)methanone:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.14 (m, 5H), 6.32 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.86 (q, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.99 (dt, *J* = 16.0, 2.5 Hz, 1H), 3.60-3.31 (m, 3H), 2.93 (ddd, *J* = 11.5, 7.5, 4.3 Hz, 1H), 2.47 (dt, *J* = 15.9, 2.4 Hz, 1H), 1.78-1.40 (m, 4H).

13C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3, 142.9, 142.5, 128.6, 127.4, 124.1, 100.1, 91.3, 47.5, 47.1, 42.3, 26.4, 23.4

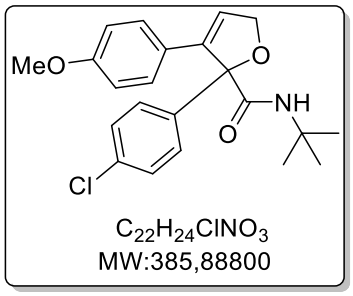
N-(tert-butyl)-2-(4-chlorophenyl)-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-carboxamide:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.27 (m, 2H), 7.31 – 7.07 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.58 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.73 – 4.49 (m, 2H), 1.76 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H).

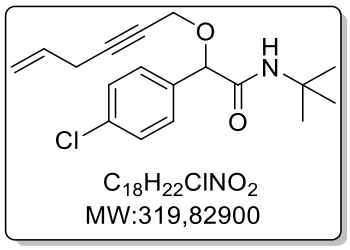
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.9, 139.6, 138.9, 133.7, 128.4, 128.0, 121.7, 93.9, 74.1, 50.9, 28.8, 13.6.

N-(tert-butyl)-2-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2,5-dihydrofuran-2-carboxamide:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.72 – 6.55 (m, 2H), 6.23 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.92 – 4.68 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3, 159.2, 142.0, 139.2, 134.1, 129.6, 128.9, 128.6, 125.2, 122.8, 113.3, 94.0, 73.8, 55.2, 51.1, 28.8.

N-(tert-butyl)-2-(4-chlorophenyl)-2-(hex-5-en-2-yn-1-yloxy)acetamide:

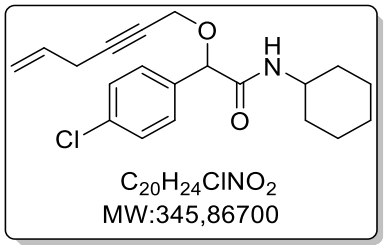


$C_{18}H_{22}ClNO_2$
MW:319,82900

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 4H), 6.55 (s, 1H), 5.73 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 5.4 Hz, 1H), 5.22 (dq, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.07 (dq, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.20 (dt, *J* = 15.5, 2.1 Hz, 1H), 3.95 (dt, *J* = 15.5, 2.1 Hz, 1H), 2.94 (dp app., *J* = 5.9, 2.0 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0, 135.5, 134.4, 131.9, 128.8, 128.79, 116.5, 85.0, 79.7, 57.0, 51.1, 28.8, 23.1.

2-(4-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-2-(hex-5-en-2-yn-1-yloxy)acetamide:

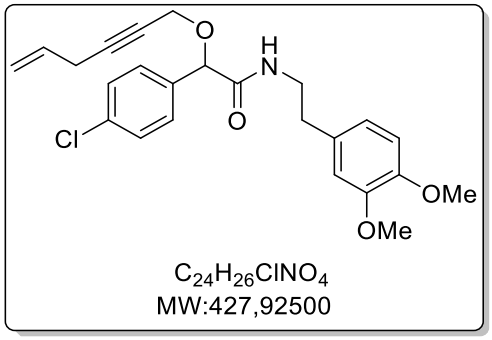


$C_{20}H_{24}ClNO_2$
MW:345,86700

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.32 (m, 4H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.85 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 5.4 Hz, 1H), 5.34 (dq, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.19 (dq, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.33 (dt, *J* = 15.5, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J* = 15.4, 2.1 Hz, 1H), 3.81 (tdt, *J* = 10.5, 8.1, 3.9 Hz, 1H), 3.06 (dp app., *J* = 5.8, 2.0 Hz, 2H), 2.09 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.61 (m, 3H), 1.51 – 1.14 (m, 5H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8, 135.4, 134.4, 131.9, 128.8, 128.8, 116.5, 85.0, 79.4, 57.0, 47.9, 33.1, 33.0, 25.5, 24.9, 24.8, 23.1.

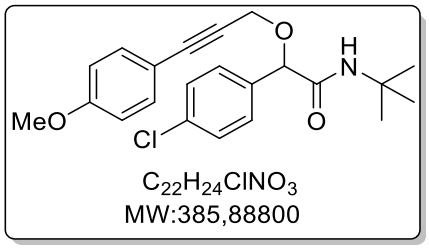
2-(4-chlorophenyl)-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-(hex-5-en-2-yn-1-yloxy)acetamide:



1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.44 – 7.23 (m, 4H), 6.92 – 6.80 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 5.83 (ddt, J = 17.0, 10.0, 5.4 Hz, 1H), 5.32 (dq, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.18 (dq, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.26 (dt, J = 15.5, 2.2 Hz, 1H), 4.05 (dt, J = 15.5, 2.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 3.04 (dp, J = 5.9, 2.0 Hz, 2H), 2.82 (td, J = 7.0, 3.9 Hz, 2H).

13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 169.8, 149.0, 147.7, 135.1, 134.5, 131.9, 131.2, 128.8, 128.7, 120.7, 116.5, 111.9, 111.3, 85.1, 79.4, 77.3, 57.0, 56.0, 55.9, 40.3, 35.3, 23.1.

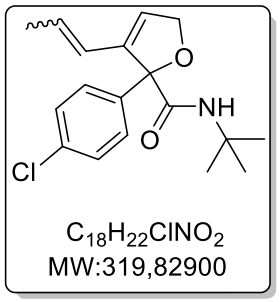
N-(tert-butyl)-2-(4-chlorophenyl)-2-((3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)aceta-mide:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.22 (m, 6H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.0, 160.0, 135.6, 134.4, 133.4, 128.9, 128.8, 114.1, 114.0, 87.6, 82.2, 80.0, 57.4, 55.3, 51.1, 28.8.

N-(tert-butyl)-2-(4-chlorophenyl)-3-(prop-1-en-1-yl)-2,5-dihydrofuran-2-carboxamide:

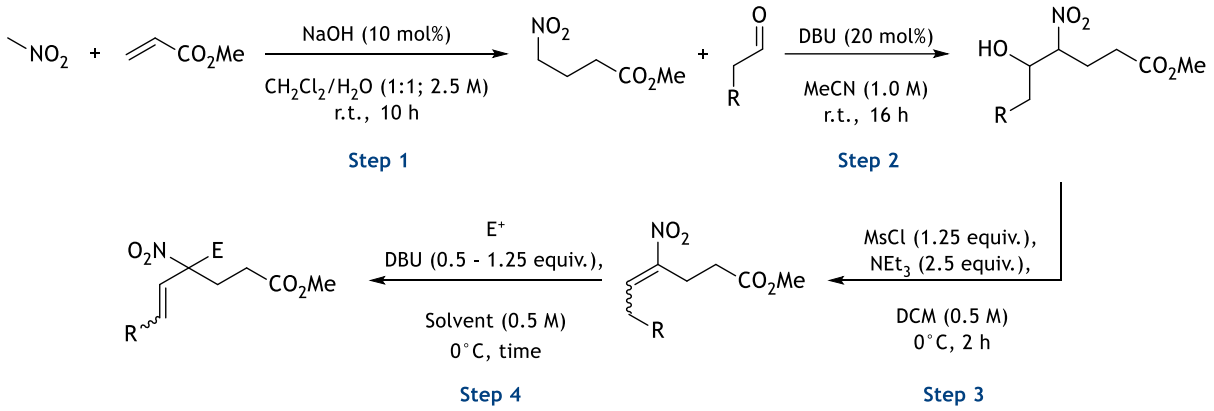


1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.39 – 7.25 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.09 – 5.78 (m, 3H), 4.84 – 4.65 (m, 2H), 1.78 – 1.58 (m, 3H), 1.32 (s, 10H).

13C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 169.88, 140.95, 139.19, 133.85, 130.43, 128.42, 128.39, 122.80, 120.57, 93.03, 74.01, 50.99, 28.81, 18.74.

II. Partie expérimentale du chapitre IV

II.1 General sequence 1 (GS1)



Step 1: from Chasar *et al.Synthesis*, **1982**, *10*, 841-842

A solution of NaOH (400 mg, 10 mmol) in 20 mL of water was added to a solution of methyl acrylate (9.0 mL, 100 mmol) and nitroalkane (5,4 mL, 100 mmol) in 20 mL CH_2Cl_2. The resulting biphasic mixture was agitated under strong stirring, followed by TLC until completion (approx. 10 h).
The solution was quenched with 1 mL of 1.0 M HCl solution and transferred to a separatory funnel. The CH_2Cl_2 was collected, and the aqueous layer was extracted with 3x10 mL of CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and solvent was removed under vacuo. The resulting dark yellow oil was diluted in Petroleum Ether/ Et_2O solution (70:30) a passed through a small plug of silica to remove polymeric side products and was used without further purification in the next step (8.0 g recovered, 55 % yield theoretical).

Step 2: adapted from Ono *et al. Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1994**, *31*, 707-710

To a solution of nitroalkane (10 mmol) and aldehyde (15 mmol) in MeCN (10 mL, 1.0 M) was added DBU (0.30 mL, 2 mmol) at 0°C and the solution was stirred at 0°C for 16 h until completion. The solution was diluted with 50 mL of H_2O and quenched with 1 mL of 1.0 M HCl solution and transferred to a separatory funnel. The aqueous layer was extracted with 5x20 mL of Et_2O, the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and solvent was removed under vacuo. The resulting orange oil was used in next step without further purification.

Step 3: adapted from Melton *et al. The Journal of Organic Chemistry*, **1975**, *40*, 2138-2139

To a solution of nitroalkanol in CH_2Cl_2 (20 mL, 0.5 M), is added MsCl (0.85 mL, 11 mmol) at 0°C; the resulting solution is stirred for 15 min and NEt_3 (3.50 mL, 25 mmol) is added dropwise for 20 min at 0°C. The solution is further stirred 2 h until completion. To the solution is added 50 mL of H_2O and 15 mL of a 1.0 M HCl solution to quench the remaining amine. The resulting biphasic solution is transferred in a separatory funnel. The organic layer is collected, and the aqueous layer is extracted with

3 x 10 mL of CH_2Cl_2. The combined organic layers are washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent is removed in vacuo.
The resulting dark orange oil was diluted in Petroleum Ether/ Et_2O solution (70:30) a passed through a small plug of silica to remove polymeric side products and was used without further purification in the next step (1.2 g recovered, 69 % yield theoretical).

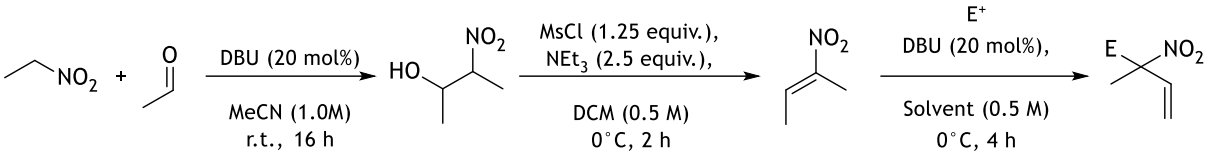
Step 4 (Michael addition, Henry reaction): adapted from from Ono *et al*. *Synthesis*, **1987**, *3*, 258-260

To a solution of nitroalkene (3.0 mmol) and electrophile (7.5 mmol, 2.5 equiv.) in the appropriate solvent (6 mL, 0.5 M), is added DBU (0.20 to 1.25 equiv.) at 0°C; the resulting solution is stirred for 4 h at 0°C. The solution is quenched by a slow addition of 1 mL of a 1.0 M HCl solution. The solution is transferred in a separatory funnel with 20 mL of H_2O. The organic layer is collected, and the aqueous layer is extracted with 3 x 15 mL of Et_2O. The combined organic layers are washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent is removed in vacuo.
The crude residue is purified by flash column chromatography on silica gel using PE/EtOAc as eluent.

Step 4 (Fluorination reaction reaction): adapted from from Peng *et al*. *Tetrahedron Letters,* **2005**, *46*, 4905–4909

A solution of nitroalkene (4 mmol, 1.0 equiv.) and Selectfluor (5.0 mmol, 1.2 equiv.) in CH_2Cl_2 (20 mL, 0.2 M) was stirred at 0°C for 15 min. DBU (1.25 equiv.) was then added dropwise at 0°C and the solution was stirred until completion (approx. 4 h). After completion, water is added together with 6 mL of 1.0 M HCl solution. The biphasic mixture is transferred to a separatory funnel, the organic layer is collected, and the aqueous layer is extracted with 3 x 10 mL of CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo.
The crude residue is purified by flash column chromatography on silica gel using PE/EtOAc as eluent.

II.2 General sequence 2 (GS2)



Step 1: adapted from Ono *et al*. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1994, *31*, 707-710

To a solution of nitroalkane (10 mmol) and aldehyde (15 mmol) in MeCN (10 mL, 1.0 M) was added DBU (0.30 mL, 2 mmol) at 0°C and the solution was stirred at 0°C for 16 h until completion. The solution was diluted with 50 mL of H_2O and quenched with 1 mL of 1.0 M HCl solution and transferred to a separatory funnel. The aqueous layer was extracted with 5x20 mL of Et_2O, the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and solvent was removed under vacuo. The resulting orange oil was used in next step without further purification.

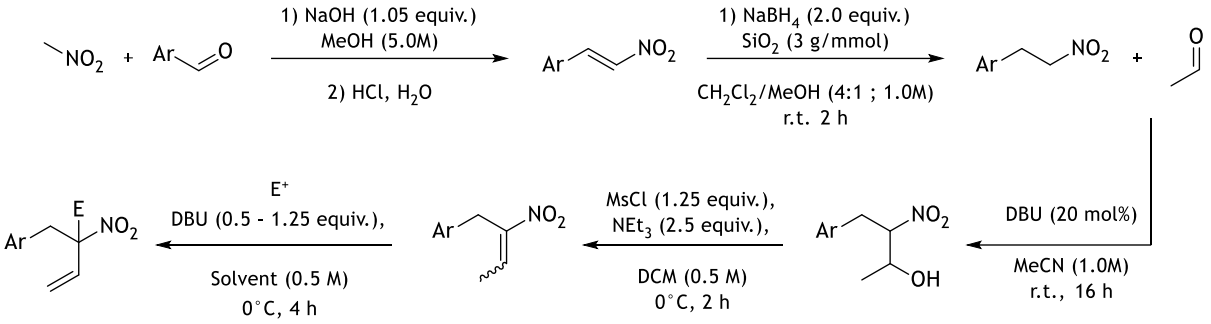
Step 2: adapted from Melton *et al*. *The Journal of Organic Chemistry*, **1975**, *40*, 2138-2139

To a solution of nitroalkanol in CH_2Cl_2 (20 mL, 0.5 M), is added MsCl (0.85 mL, 11 mmol) at 0°C; the resulting solution is stirred for 15 min and NEt_3 (3.50 mL, 25 mmol) is added dropwise for 20 min at 0°C. The solution is further stirred 2 h until completion. To the solution is added 50 mL of H_2O and 15 mL of a 1.0 M HCl solution to quench the remaining amine. The resulting biphasic solution is transferred in a separatory funnel. The organic layer is collected, and the aqueous layer is extracted with 3 x 10 mL of CH_2Cl_2. The combined organic layers are washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent is removed in vacuo.
The resulting dark orange oil was diluted in Petroleum Ether/ Et_2O solution (70:30) a passed through a small plug of silica to remove polymeric side products and was used without further purification in the next step (1.2 g recovered, 69 % yield theoretical).

Step 3: adapted from from Ono *et al*. *Synthesis*, **1987**, *3*, 258-260

To a solution of nitroalkene (3.0 mmol) and electrophile (7.5 mmol, 2.5 equiv.) in the appropriate solvent (6 mL, 0.5 M), is added DBU (0.20 to 1.25 equiv.) at 0°C; the resulting solution is stirred for 4 h at 0°C. The solution is quenched by a slow addition of 1 mL of a 1.0 M HCl solution. The solution is transferred in a separatory funnel with 20 mL of H_2O. The organic layer is collected, and the aqueous layer is extracted with 3 x 15 mL of Et_2O. The combined organic layers are washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent is removed in vacuo.
The crude residue is purified by flash column chromatography on silica gel using PE/EtOAc as eluent.

II.3 General sequence 3 (GS3)



Step 1: adapted from *Org. Synth.* **1929**, *9*, 66

In a 250 mL round bottom flask was placed nitromethane (10.8 mL, 200 mmol, 1.01 equiv.), aldehyde (200 mmol, 1.0 equiv.) and 40 mL of MeOH, and the solution was cooled at -10°C. A solution of sodium hydroxide is prepared by dissolving (8.4 g, 210 mmol, 1.05 equiv.) of NaOH in 20 mL of ice-cold water. The resulting solution is added dropwise at 0°C for 30 min to the MeOH solution. A bulky white precipitate forms rapidly during the addition of the alkali. The mixture gets so thick that stirring becomes difficult and it may be advisable to add 10 mL MeOH. After fifteen minutes' standing, the pasty mass is converted to a clear solution by the addition of 100 – 150 mL of ice water containing crushed ice. The resulting clear solution is added using a separatory funnel to an HCl solution (made by diluting 40 mL of conc. HCl with 60 mL of H_2O). The addition is made at such a rate that the stream just fails to break into drops. A pale-yellow crystalline mass separates almost immediately as the alkaline solution comes in contact with the acid. The resulting solution is then filtered, and the pale-yellow solid is dried in vacuo.
The resulting nitrostyrenes were used in next step without further purification.

Step 2: adapted from Mahesh *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2793–2801

To a vigorously stirred mixture of nitrostyrene (50 mmol) in CH_2Cl_2 and MeOH (4:1, 50 mL) was added silica gel (3g/mmol) at rt followed by addition of $NaBH_4$ (3.78g, 100 mmol, 2.0 eq.) portion wise. The reaction mixture stirred at rt until completion as indicated by TLC (approx. 2 h). The reaction mixture quenched with 1M HCl and filtered. The silica was washed with CH_2Cl_2 (4 x 50 mL). The aqueous layer was extracted with3 x 15 mL CH_2Cl_2, the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and solvent was removed under vacuo. The resulting yellow oil was used in next step without further purification.

Step 3: adapted from Ono *et al. Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1994**, *31*, 707-710

To a solution of nitroalkane (10 mmol) and aldehyde (15 mmol) in MeCN (10 mL, 1.0 M) was added DBU (0.30 mL, 2 mmol) at 0°C and the solution was stirred at 0°C for 16 h until completion. The solution was diluted with 50 mL of H_2O and quenched with 1 mL of 1.0 M HCl solution and transferred to a separatory funnel. The aqueous layer was extracted with 5x20 mL of Et_2O, the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and solvent was removed under vacuo. The resulting orange oil was used in next step without further purification.

Step 4: adapted from Melton *et al*. *The Journal of Organic Chemistry*, **1975**, *40*, 2138-2139

To a solution of nitroalkanol in CH_2Cl_2 (20 mL, 0.5 M), is added MsCl (0.85 mL, 11 mmol) at 0°C; the resulting solution is stirred for 15 min and NEt_3 (3.50 mL, 25 mmol) is added dropwise for 20 min at 0°C. The solution is further stirred 2 h until completion. To the solution is added 50 mL of H_2O and 15 mL of a 1.0 M HCl solution to quench the remaining amine. The resulting biphasic solution is transferred in a separatory funnel. The organic layer is collected, and the aqueous layer is extracted with 3 x 10 mL of CH_2Cl_2. The combined organic layers are washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent is removed in vacuo.
The resulting dark orange oil was diluted in Petroleum Ether/ Et_2O solution (70:30) a passed through a small plug of silica to remove polymeric side products and was used without further purification in the next step (1.2 g recovered, 69 % yield theoretical).

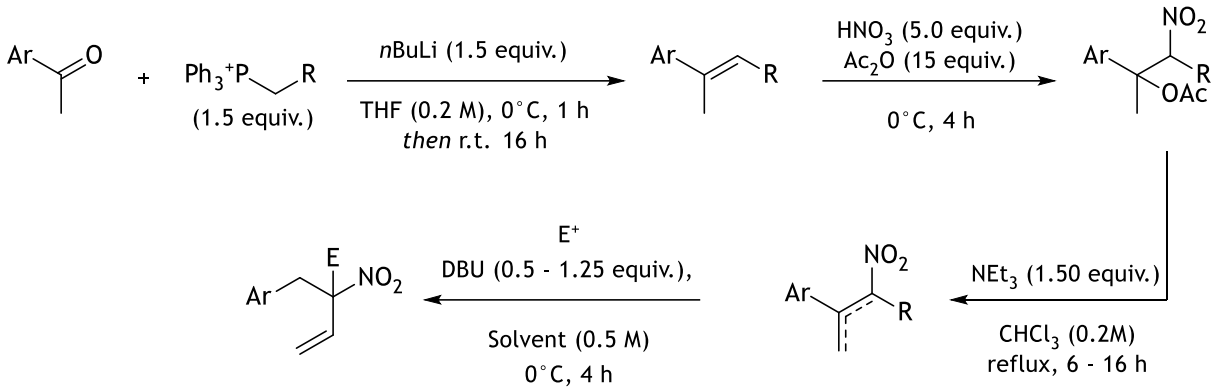
Step 5 (Michael addition, Henry reaction): adapted from from Ono *et al*. *Synthesis*, **1987**, *3*, 258-260

To a solution of nitroalkene (3.0 mmol) and electrophile (7.5 mmol, 2.5 equiv.) in the appropriate solvent (6 mL, 0.5 M), is added DBU (0.20 to 1.25 equiv.) at 0°C; the resulting solution is stirred for 4 h at 0°C. The solution is quenched by a slow addition of 1 mL of a 1.0 M HCl solution. The solution is transferred in a separatory funnel with 20 mL of H_2O. The organic layer is collected, and the aqueous layer is extracted with 3 x 15 mL of Et_2O. The combined organic layers are washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent is removed in vacuo.
The crude residue is purified by flash column chromatography on silica gel using PE/EtOAc as eluent.

Step 5 (Fluorination reaction reaction): adapted from from Peng *et al*. *Tetrahedron Letters,* **2005***, 46,* 4905–4909

A solution of nitroalkene (4 mmol, 1.0 equiv.) and Selectfluor (5.0 mmol, 1.2 equiv.) in CH_2Cl_2 (20 mL, 0.2 M) was stirred at 0°C for 15 min. DBU (1.25 equiv.) was then added dropwise at 0°C and the solution was stirred until completion (approx. 4 h). After completion, water is added together with 6 mL of 1.0 M HCl solution. The biphasic mixture is transferred to a separatory funnel, the organic layer is collected, and the aqueous layer is extracted with 3 x 10 mL of CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo.
The crude residue is purified by flash column chromatography on silica gel using PE/EtOAc as eluent.

II.4 General sequence 4 (GS4)



Step 1: from Martin *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 29, 8976–8977

In a two-necked round-bottomed flask under Argon, a solution of Phosphonium Bromide (1.5 equiv) and n-BuLi (1.5 equiv) in THF (0.2 M) was prepared. After stirring the reaction mixture for 4 h at 0ºC, ketone (1 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight and filtered. The resulting solution was poured into water and extracted with Et_2O (3x). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, concentrated in vacuo and the crude material was passed through a small pas of silica using pentane a solvent. The crude alkene was used without further purification in next step.

Step 2: from Martin *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 29, 8976–8977

In a two-necked round-bottomed flask, acetic anhydride (28.5 mL, 300 mmol, 15.0 equiv.) was cold to -10°C and 69% nitric acid (4.9 mL, 75 mmol, 5.0 equiv.) was slowly added. The reaction mixture was allowed to warm to 0ºC over 3 h. (CAUTION: a fast addition of the nitric acid can result in a significant increase of the temperature, generating high amounts of nitrogen oxides and potential explosion). The alkene (20 mmol,1.0 equiv.) was then added dropwise to the solution and the reaction mixture was stirred for 3 h at 0 ºC and quenched at low temperature by the addition of water (300 mL). The resulting mixture was stirred for 1 h. The two phases were separated, and the aqueous phase extracted with Et_2O (3x 25 mL). The combined organic phases were washed with an aqueous solution of $NaHCO_3$ and water, dried over $MgSO_4$. The volatile compounds were removed in vacuo and the crude product was used in the next step without further purification.

Step 3: from Martin *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 29, 8976–8977

To a solution of the resulting product (nitro acetate) in $CHCl_3$ (100 mL) was added triethylamine (4.2 mL, 30 mmol, 1.5 equiv.). The reaction is stirred at reflux until completion (approx. 6 h, for hindered substrates 16 h). After completion, water is added together with 50 mL of 1.0 M HCl solution. The biphasic mixture is transferred to a separatory funnel, the organic layer is collected, and the aqueous layer is extracted with 3 x 20 mL of Ch_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The crude residue was passed through a small silica pad to remove traces of polymeric residue using a 5% Et_2O in PE solution.

The crude residue was used without further purification.

Step 4 (Michael addition, Henry reaction): adapted from from Ono *et al. Synthesis*, **1987**, *3*, 258-260

To a solution of nitroalkene (3.0 mmol) and electrophile (7.5 mmol, 2.5 equiv.) in the appropriate solvent (6 mL, 0.5 M), is added DBU (0.20 to 1.25 equiv.) at 0°C; the resulting solution is stirred for 4 h at 0°C. The solution is quenched by a slow addition of 1 mL of a 1.0 M HCl solution. The solution is transferred in a separatory funnel with 20 mL of H_2O. The organic layer is collected, and the aqueous layer is extracted with 3 x 15 mL of Et_2O. The combined organic layers are washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent is removed in vacuo.
The crude residue is purified by flash column chromatography on silica gel using PE/EtOAc as eluent.

Step 4 (Fluorination reaction reaction): adapted from from Peng *et al Tetrahedron Letters,* **2005**, *46*, 4905–4909

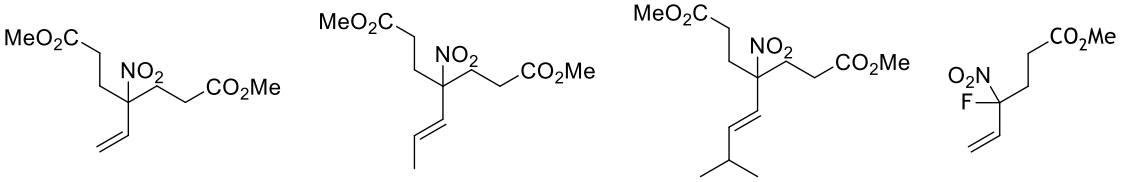
A solution of nitroalkene (4 mmol, 1.0 equiv.) and Selectfluor (5.0 mmol, 1.2 equiv.) in CH_2Cl_2 (20 mL, 0.2 M) was stirred at 0°C for 15 min. DBU (1.25 equiv.) was then added dropwise at 0°C and the solution was stirred until completion (approx. 4 h). After completion, water is added together with 6 mL of 1.0 M HCl solution. The biphasic mixture is transferred to a separatory funnel, the organic layer is collected, and the aqueous layer is extracted with 3 x 10 mL of CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo.
The crude residue is purified by flash column chromatography on silica gel using PE/EtOAc as eluent.

II.5 General procedure for the synthesis of Allylboranes

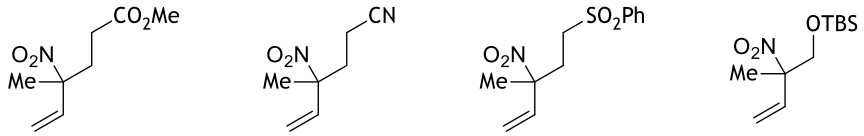
The corresponding allylic nitroalkane (0.50 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in MeOH (0.50 M); then CuCN (10 mol%) and B_2Pin_2 (2.00 equiv.) were added, the solution was stirred for 5 min and MeOLi (2.00 equiv.) was added in one portion. The reaction was stirred for 3 h at r.t. and was then quenched with dilute HCl (0.01 M) solution, the aqueous layer was extracted with 3x10 mL EtOAC, washed with brine, dried over $MgSO_4$ and solvent was removed in vacuo.
The crude residue was purified by flash column chromatography on borylated silica gel (Hitosugi *et al. Chem. Lett.* 2012, *41*, 972973) affording the desired allylborane

II.6 List of allylic nitro-compounds and sequence employed for their synthesis

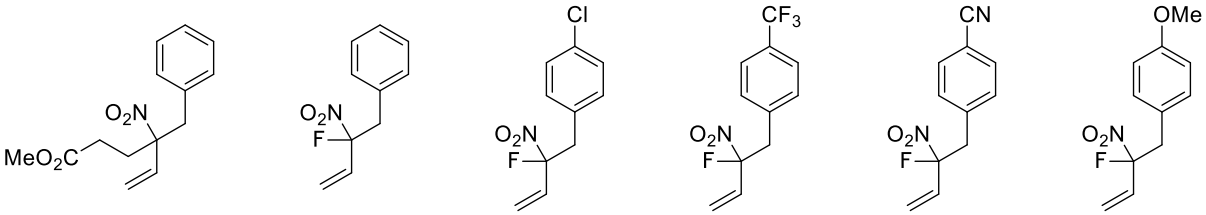
Synthesized with GS1 :

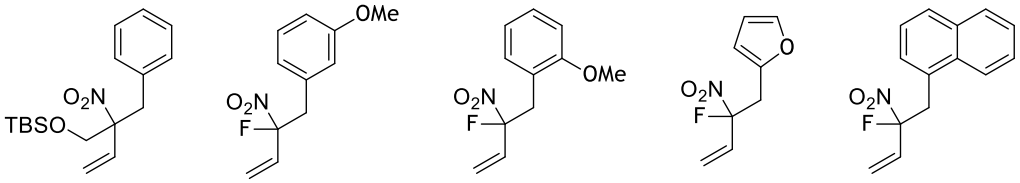


Synthesized with GS2 :

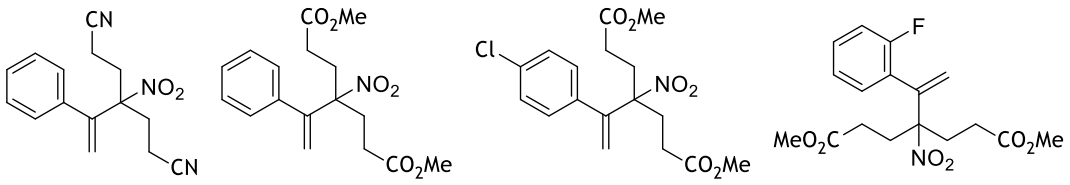


Synthesized with GS3 :

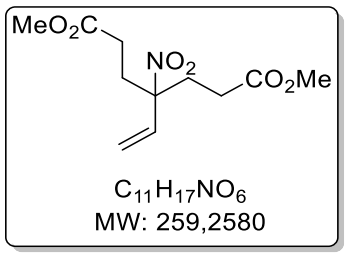




Synthesized with GS4 :



Dimethyl 4-nitro-4-vinylheptanedioate 1a:



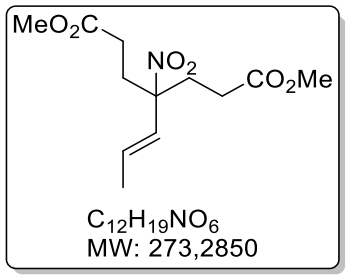
Compound 1a was synthesized according to general sequence GS1 in 32% (650 mg, 2.5 mmol) over four steps.
Eluent for purification: PE/EtOAC 80:20

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.43 – 2.27 (m, 8H), 1.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.7, 135.4, 121.4, 83.2, 77.3, 77.0, 76.7, 51.5, 33.1, 32.6, 31.6, 25.2, 24.7.

HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{11}H_{17}NO_6$ + Na^+] = 282.0936

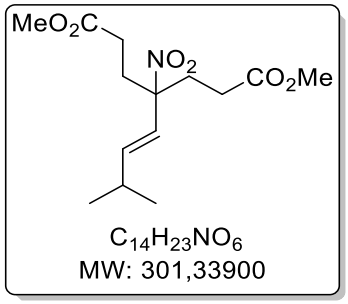
Dimethyl (E)-4-nitro-4-(prop-1-en-1-yl)heptanedioate 1x:



Compound 1x was synthesized according to general sequence GS1 in 31% (684 mg, 2.5 mmol) over four steps.
Eluent for purification: PE/EtOAC 80:20

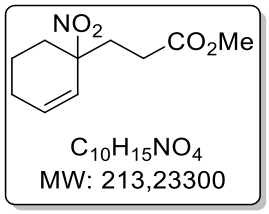
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.90 – 5.60 (m, 1H), 3.68 (s, 4H), 2.57 – 2.15 (m, 5H), 1.97 – 1.63 (m, 2H).

Dimethyl (E)-4-(3-methylbut-1-en-1-yl)-4-nitroheptanedioate 1y:



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.70 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 6H), 2.44 – 2.21 (m, 8H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

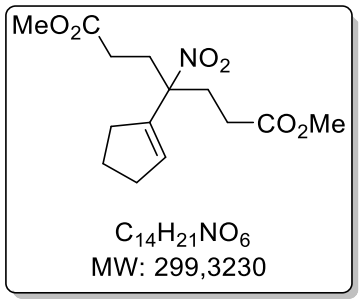
Methyl 3-(1-nitrocyclohex-2-en-1-yl)propanoate 1z:



^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 6.13 (dddd, *J* = 10.1, 4.5, 3.0, 0.7 Hz, 1H), 5.92 (dddd, *J* = 10.1, 2.5, 1.9, 1.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.61 – 2.46 (m, 1H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 2.31 – 2.23 (m, 2H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methanol-d_4) δ 174.3, 135.3, 126.3, 89.6, 52.3, 36.5, 32.5, 29.4, 25.7, 19.9.

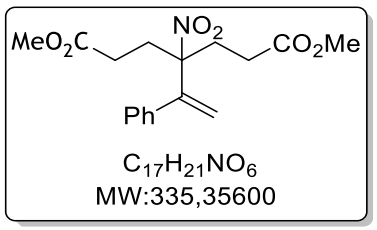
Dimethyl 4-(cyclopent-1-en-1-yl)-4-nitroheptanedioate 1aa:



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.99 – 5.33 (m, 1H), 3.63 (s, 6H), 2.44 – 2.23 (m, 6H), 2.22 – 2.09 (m, 6H), 1.85 (tt, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)) δ 172.9, 140.4, 132.5, 52.4, 52.3, 33.0, 32.2, 31.3, 29.4, 29.3, 23.4.

Dimethyl 4-nitro-4-(1-phenylvinyl)heptanedioate 1h:



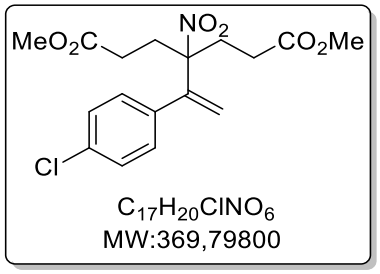
Compound 1h was synthesized according to general sequence GS4 in 32% (650 mg, 2.5 mmol) over four steps.
Eluent for purification: PE/EtOAC 80:20

HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{17}H_{21}O_4$ - NO_2^-] = 289.1442

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.31 (m, 3H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.61 – 2.50 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 4H), 2.29 – 2.20 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 172.3, 146.1, 138.3, 128.5, 128.3, 128.1, 121.0, 95.3, 52.0, 28.9, 28.7.

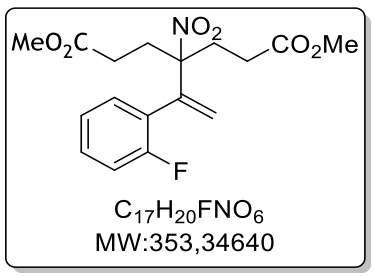
Dimethyl 4-(1-(4-chlorophenyl)vinyl)-4-nitroheptanedioate 1i:



Compound 1i was synthesized according to general sequence GS4 in 32% (650 mg, 2.5 mmol) over four steps.
Eluent for purification: PE/EtOAC 80:20

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.69 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.43 – 2.16 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172.2, 145.1, 136.7, 134.5, 129.6, 128.7, 121.6, 95.2, 52.1, 28.8, 28.6.



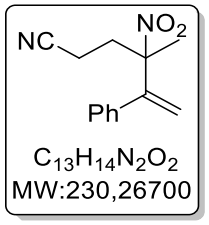
Dimethyl 4-(1-(2-fluorophenyl)vinyl)-4-nitroheptanedioate :

HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{17}H_{20}FNO_6$ + Na^+] = 376.1181

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.26 (m, 1H), 7.14 – 6.99 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.68 (d, *J* = 0.5 Hz, 6H), 2.59 – 2.30 (m, H), 2.24 (ddd, *J* = 15.1, 10.6, 4.6 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 172.4, 159.6 (d, *J* = 245.4 Hz), 140.1, 131.0 (d, *J* = 2.9 Hz), 130.3 (d, *J* = 8.3 Hz), 125.5 (d, *J* = 16.4 Hz), 124.2 (d, *J* = 3.6 Hz), 123.4, 115.7 (d, *J* = 22.9 Hz), 95.4, 52.0, 30.9, 28.8, 28.7, 28.5.

4-methyl-4-nitro-5-phenylhex-5-enenitrile :

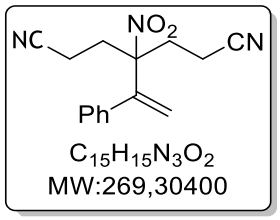


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{13}H_{14}N_2O_2$ + Na^+] = 253.0948

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 3H), 1.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 147.0, 137.9, 128.6, 128.5, 128.5, 128.2, 120.1, 118.4, 92.2, 33.2, 23.2, 13.0.

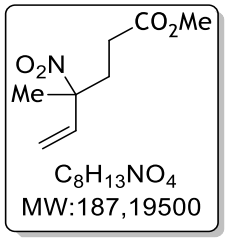
4-nitro-4-(1-phenylvinyl)heptanedinitrile :



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.47 – 7.31 (m, 3H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.71 – 2.31 (m, 8H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 144.4, 137.0, 129.0, 129.0, 127.9, 122.0, 117.7, 94.4, 77.3, 77.0, 76.7, 30.0, 12.8.

Methyl 4-methyl-4-nitrohex-5-enoate:

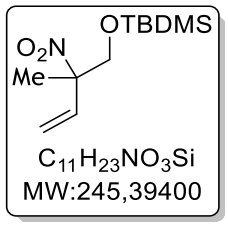


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_8H_{13}O_2$ - NO_2^-] = 141.0911

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.18 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.60 – 2.08 (m, 4H), 1.68 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 172.5, 136.6, 90.5, 52.0, 34.2, 29.1, 22.0.

Tert-butyldimethyl((2-methyl-2-nitrobut-3-en-1-yl)oxy)silane :

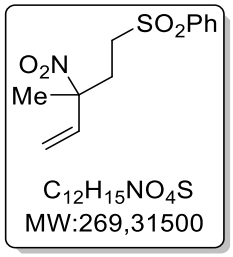


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{11}H_{23}NO_3Si$ + Na^+] = 268.1334

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.39 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 134.8, 118.5, 92.0, 68.8, 25.7, 18.7, -5.6, -5.7s.

((3-methyl-3-nitropent-4-en-1-yl)sulfonyl)benzene :

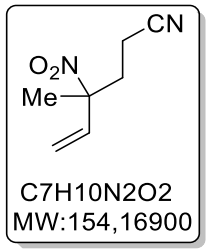


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{12}H_{15}NNaO_4S$ – NO_2^- + Na^+] = 292.062

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.94 – 7.84 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 6.09 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.18 – 3.01 (m, 2H), 2.54 – 2.35 (m, 2H), 1.68 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 138.4, 135.6, 134.2, 129.5, 128.0, 118.7, 89.5, 77.3, 77.0, 76.7, 51.6, 31.8, 22.8.

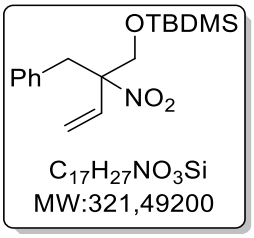
4-methyl-4-nitrohex-5-enenitrile :



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.15 (ddd, *J* = 17.3, 10.9, 1.7 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 10.9, 1.8 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 17.4, 1.7 Hz, 1H), 2.51 – 2.33 (m, 3H), 1.75 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 135.5, 119.1, 118.3, 89.9, 77.4, 77.3, 77.1, 76.8, 34.7, 22.2, 12.9.

((2-benzyl-2-nitrobut-3-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane :

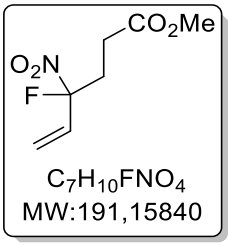


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{17}H_{27}NO_3Si$ + $-NO_2^-$] = 295.1829

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.30 – 7.24 (m, 3H), 7.21 (dd, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 2H), 5.92 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 10.8, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 134.5, 133.6, 130.7, 128.3, 127.3, 118.6, 95.0, 77.3, 77.0, 76.7, 63.9, 39.3, 25.7, 18.2, -5.6, -5.7.

Methyl 4-fluoro-4-nitrohex-5-enoate :

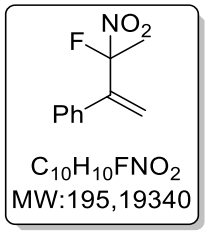


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_7H_{10}FNO_4$ + Na^+] = 214.0479

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.15 (ddd, *J* = 18.0, 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.84 – 5.73 (m, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.76 – 2.43 (m, 3H), 2.33 (ddd, *J* = 16.4, 10.0, 6.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.5, 130.3 (d, *J* = 22.5 Hz), 121.9 (d, *J* = 10.3 Hz), 117.7 (d, *J* = 242.6 Hz), 32.1 (d, *J* = 21.8 Hz), 52.1, 27.2, 27.1

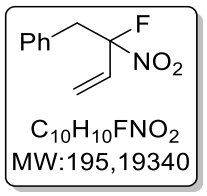
(3-fluoro-3-nitrobut-1-en-2-yl)benzene :



HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{10}H_{10}F\ NO_2$ -NO_2^-] = 149.076

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 19.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 143.6 (d, *J* = 21.2 Hz), 135.6, 128.7, 128.4, 128.2 (d, *J* = 1.4 Hz), 122.2 (d, *J* = 7.9 Hz), 118.5 (d, *J* = 237.9 Hz), 23.4 (d, *J* = 24.2 Hz).

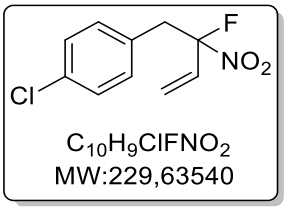


(2-fluoro-2-nitrobut-3-en-1-yl)benzene :

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.32 – 7.21 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 6.19 (ddd, *J* = 18.2, 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 25.0, 14.6 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 18.1, 14.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 130.8 (d, *J* = 1.9 Hz), 130.3, 128.6, 128.1, 121.5 (d, *J* = 9.9 Hz), 117.9 (d, *J* = 243.6 Hz), 43.4 (d, *J* = 21.4 Hz).

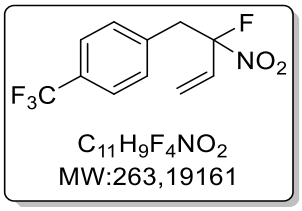
1-chloro-4-(2-fluoro-2-nitrobut-3-en-1-yl)benzene :



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.23 (ddd, *J* = 18.2, 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 25.3, 14.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 17.6, 14.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 134.3, 131.6, 130.4 (dd, *J* = 22.3, 1.7 Hz), 129.3, 128.8, 121.8 (dd, *J* = 9.7, 1.52 Hz), 117.6 (d, *J* = 243.6 Hz), 42.6 (d, *J* = 21.6 Hz).

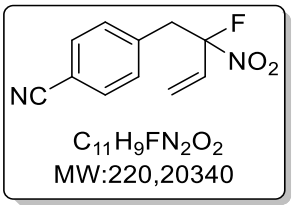
1-(2-fluoro-2-nitrobut-3-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene :



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.24 (ddd, *J* = 18.3, 17.2, 11.0 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 10.9, 1.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 25.1, 14.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 17.4, 14.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 134.80 (d, *J* = 1.5 Hz), 130.73 (d, *J* = 0.9 Hz), 130.47 (q, *J* = 32.6 Hz), 130.29 (d, *J* = 22.1 Hz), 125.58 (q, *J* = 3.7 Hz), 123.89 (q, *J* = 272.2 Hz), 122.10 (d, *J* = 10.0 Hz), 117.48 (d, *J* = 244.0 Hz), 42.96 (d, *J* = 21.4 Hz).

4-(2-fluoro-2-nitrobut-3-en-1-yl)benzonitrile :

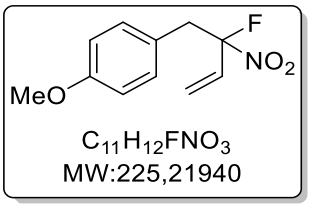


$C_{11}H_9FN_2O_2$
MW:220,20340

HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{11}H_9FN_2O_2$ + H^+] = 221.0721

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.71 – 7.54 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 6.23 (ddd, *J* = 18.3, 17.2, 11.0 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.9, 1.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 25.1, 14.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 17.2, 14.6 Hz, 1H).

1-(2-fluoro-2-nitrobut-3-en-1-yl)-4-methoxybenzene :



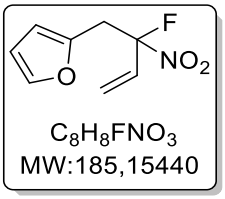
$C_{11}H_{12}FNO_3$
MW:225,21940

HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{11}H_{12}FNO_3$ – NO_2^-] = 179.0866

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.16 – 7.00 (m, 2H), 6.92 – 6.75 (m, 2H), 6.24 (ddd, *J* = 18.2, 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (dd, *J* = 25.5, 14.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 17.8, 14.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.4, 131.4, 130.8 (d, *J* = 22.3 Hz), 122.7, 121.4 (d, *J* = 9.8 Hz), 119.3, 118.1 (d, *J* = 242.9 Hz), 55.2, 42.7 (d, *J* = 21.6 Hz).

2-(2-fluoro-2-nitrobut-3-en-1-yl)furan :

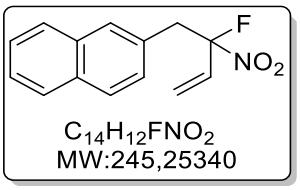


$C_8H_8FNO_3$
MW:185,15440

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 6.30 – 6.14 (m, 2H), 5.77 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 3.84 – 3.38 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 145.1, 145.1, 143.0, 130.2 (d, *J* = 22.0 Hz), 121.8 (d, *J* = 10.0 Hz), 116.6 (d, *J* = 244.1 Hz), 110.7, 110.1, 36.4 (d, *J* = 22.9 Hz).

2-(2-fluoro-2-nitrobut-3-en-1-yl)naphthalene :



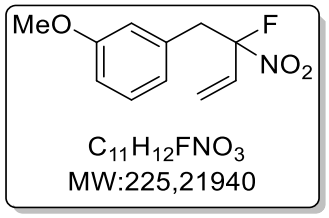
$C_{14}H_{12}FNO_2$
MW:245,25340

HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{14}H_{12}FNO_2$ – NO_2^-] = 199.0909

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.01 (ddd, *J* = 8.5, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.34 (ddd, *J* = 18.6, 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 10.9, 1.8 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 133.9, 132.5, 130.8, 130.5, 129.1 (d, *J* = 7.4 Hz), 128.8, 127.3, 126.5, 126.3, 125.9, 125.2, 123.7 (d, *J* = 3.0 Hz), 121.4 (d, *J* = 10.0 Hz), 118.5 (d, *J* = 245.6 Hz), 39.6 (d, *J* = 21.9 Hz).

1-(2-fluoro-2-nitrobut-3-en-1-yl)-3-methoxybenzene :

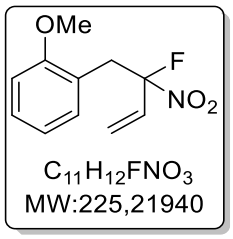


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{11}H_{12}FNO_3$ – NO_2^-] = 179.0865

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.23 (dd, *J* = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.4, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 6.80 – 6.76 (m, 1H), 6.75 – 6.72 (m, 1H), 6.24 (ddd, *J* = 18.2, 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (dd, *J* = 24.8, 14.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 18.2, 14.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.6, 132.2, 130.7 (d, *J* = 22.2 Hz), 129.6, 122.6, 121.5 (d, *J* = 9.9 Hz), 117.9 (d, *J* = 243.7 Hz), 116.1, 113.5, 55.2, 43.4 (d, *J* = 21.5 Hz).

1-(2-fluoro-2-nitrobut-3-en-1-yl)-2-methoxybenzene :

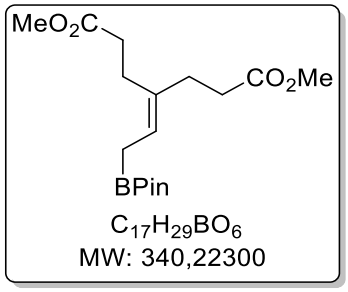


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{11}H_{12}FNO_3$ – NO_2^-] = 179.0862

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.16 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.96 – 6.82 (m, 2H), 6.30 (ddd, *J* = 18.8, 17.2, 11.0 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 10.9, 1.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (dd, *J* = 21.1, 14.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 20.7, 14.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.9, 131.8, 131.8, 130.8 (dd, *J* = 21.7, 1.81 Hz), 129.47, 120.6 – 120.4 (m), 119.6 (d, *J* = 0.756 Hz), 118.0 (d, *J* = 244.5 Hz), 110.7, 55.3, 37.0 (d, *J* = 22.0 Hz).

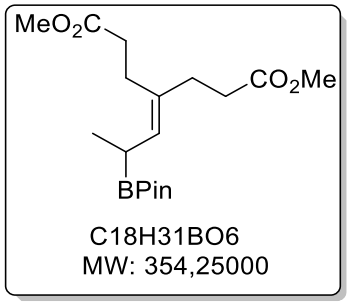
Dimethyl 4-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethylidene)heptanedioate:



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 6H), 2.45 – 2.23 (m, 8H), 1.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.22 (d, *J* = 0.7 Hz, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.8, 135.4, 121.5, 83.25, 51.6, 33.2, 32.7, 31.6, 25.3, 24.8.

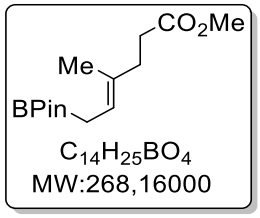
Dimethyl 4-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propylidene)heptane-dioate :



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.13 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H), 2.45 – 2.23 (m, 8H), 2.01 (dq, *J* = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.20 (s, 12H), 1.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7, 173.7, 133.9, 129.7, 83.0, 51.5, 51.5, 33.2, 33.0, 31.6, 25.6, 24.6, 24.6, 24.5, 16.2.

Methyl-(E)-4-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-4-enoate :

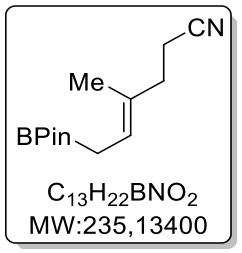


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{14}H_{25}BFO_4$ + H^+] = 295.1493

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 2.39 – 2.19 (m, 4H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (s, 1H), 1.16 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Benzene-d_6) δ 173.1 (minor), 173.0 (major), 133.0(major), 132.9 (minor), 121.5 (minor), 120.3 (major), 82.9 (minor), 82.8 (major), 50.8 (minor), 50.8 (major), 35.0 (major), 33.1(major), 32.5 (minor), 27.3 (minor), 24.7(major), 24.5 (minor), 23.0 (minor), 15.7 (major).

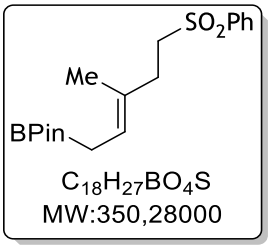
(E)-4-methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-4-enenitrile :



^{1}H NMR (400 MHz, Benzene-d_6) δ 5.57 (t, *J* = 8.1 Hz, 0.19H, minor), 5.52 – 5.42 (m, 0.80H, major), 1.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 0.37H, minor), 1.88 – 1.72 (m, 3.68H, major), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.50 (q, *J* = 1.3 Hz, 0.58H, minor), 1.45 – 1.39 (m, 2.51H, major), 1.16 – 1.11 (m,12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Benzene-d_6) δ 130.8, 128.5, 123.2, 122.3, 119.0, 83.0, 35.0, 27.3, 24.8, 24.5, 22.7, 15.8, 15.2.

(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-methyl-5-(phenylsulfonyl)pent-2-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane :

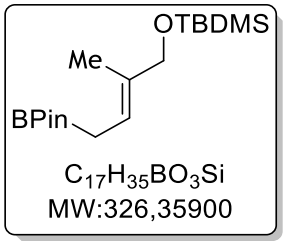


^{1}H NMR (400 MHz, Benzene-d_6) δ 7.96– 7.94 (m, 1H), 7.93 – 7.91 (m, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 3H), 5.47 (tq, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 3.28 – 2.86 (m, 2H), 2.74 – 2.39 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.48 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.22 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Benzene-d_6) δ 140.5, 133.0, 130.6, 129.1, 128.4, 122.0, 83.2, 55.2, 32.9, 24.9, 15.6.

(E)-tert-butyldimethyl((2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)

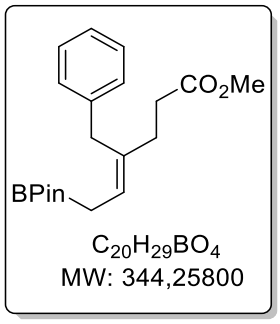
but-2-en-1-yl)oxy)silane :



^{1}H NMR (400 MHz, Benzene-d_6) δ 5.79 (tq, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, major), 5.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, minor), 4.27 (s, 1H, minor), 4.27 (s, 2H, minor) 4.04 (s, 2H, major), 1.87 (s, 3H, minor), 1.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, major+minor), 1.69 (s, 3H, major), 1.04 (s, 12H, major), 1.03 (s, 12H, minor), 1.00 (s, 9H, major), 0.99 (s, 9H, minor), 0.09 (s, 6H, minor), 0.08 (s, 6H, major).

^{13}C NMR (101 MHz, Benzene-d_6) δ 133.0, 119.2, 81.6, 68.0, 60.7, 24.8, 23.5, 20.0, 17.2, 12.2, -6.4.

Methyl (Z)-4-(4-methoxybenzyl)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-4-enoate :

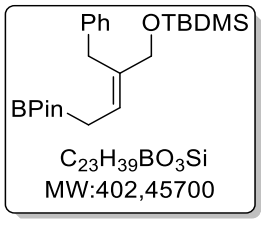


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{20}H_{25}BFO_4$ + H^+] = 345.2228

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 2H), 5.48 – 5.38 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 3.61 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 3.28 (d, *J* = 29.0 Hz, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 3H), 1.70 (dd, *J* = 27.4, 8.0 Hz, 2H), 1.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.7, 173.6, 157.8, 157.7, 136.5 (minor), 136.0 (major), 132.2 (minor), 131.8 (major), 129.6 (minor), 129.4 (major), 129.3, 122.9, 121.2, 113.6 (major), 113.5 (minor), 83.1, 55.1, 51.3, 51.3, 51.3, 42.6, 34.8, 33.0, 32.5, 31.6, 24.7 – 24.7 (major), 24.5 (minor).

((2-benzyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-2-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane :

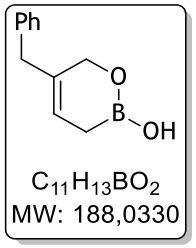


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{23}H_{39}BO_3Si$ – $C_6H_{15}OSi^-$] = 271.1862

^{1}H NMR (400 MHz, Benzene-d_6) δ 7.88 – 7.80 (m, 0.32H, minor), 7.76 – 7.69 (m, 1.71H, major), 7.03 – 6.83 (m, 3H), 5.40 – 5.31 (m, 0.19H, minor), 5.27 (ddq, *J* = 7.7, 6.4, 1.3 Hz, 0.83H, major), 3.08 – 2.99 (m, 0.37H, minor), 2.92 – 2.82 (m, 1.73H, major), 2.45 – 2.38 (m, 0.36H, minor), 2.39 – 2.27 (m, 1.84H, major), 1.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.35 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 1.1 Hz, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Benzene-d_6) δ 140.5 (major), 140.5 (minor), 133.02 (minor), 132.9 (major), 130.7 (minor), 130.6 (major), 129.1 (minor), 129.0 (major), 128.4 (minor), 128.4 (major), 122.9 (minor), 122.0 (major), 83.2, 83.1, 55.2 (major), 54.6 (minor), 32.9, 30.1 (major), 29.5 (minor), 25.5, 24.9, 23.0, 15.6.

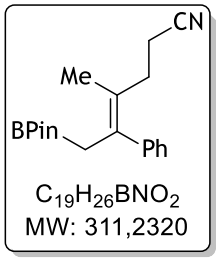
5-benzyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxaborinin-2-ol :



^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.6 Hz, 3H), 5.59 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.36 (s, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, Methanol-d_4) δ 140.6, 136.8, 129.6, 129.4, 127.3, 122.0, 68.1, 40.8.

(Z)-4-methyl-5-phenyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-4-enenitrile :

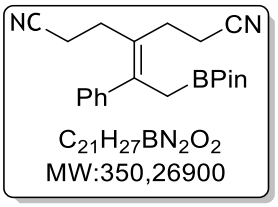


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{19}H_{26}BNO_2$ + H^+] = 312.2122

^{1}H NMR (400 MHz, Benzene-d_6) δ 7.30 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H, minor), 2.06 (d, *J* = 23.4 Hz, 2H, major), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.35 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H, major), 0.96 (s, 3H, minor).

^{13}C NMR (101 MHz, C_6D_6) δ 145.3 (minor), 145.0 (major), 136.2 (major), 135.2 (minor), 128.7, 128.6, 126.8 (minor), 126.6 (major), 126.5, 126.2, 119.6 (minor), 119.2 (major), 83.3 (minor), 83.2 (major), 31.0 (major), 30.4 (minor), 24.9 (major), 24.8 (minor), 19.4, 17.5, 15.9 (major), 15.6 (minor).

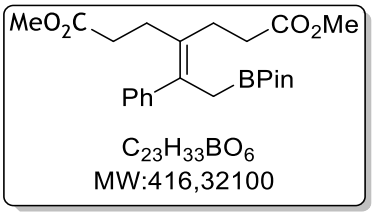
4-(1-phenyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2yl)ethylidene)heptane-dinitrile :



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 2.63 – 2.46 (m, 4H), 2.28 – 2.09 (m, 4H), 1.94 (s, 2H), 1.12 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 143.0, 140.5, 128.5, 127.8, 127.2, 126.9, 119.5, 119.1, 83.7, 28.1, 27.1, 24.8, 16.4, 16.2.

Dimethyl-(1-phenyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethylidene)hepta-nedioate :

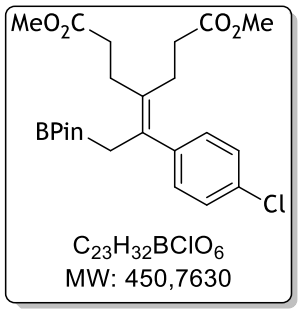


HRMS *m*/*z* (ESI+) calculated for [$C_{23}H_{32}BClO_6$ + Na^+] = 473.188

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.65 – 2.43 (m, 4H), 2.41 – 2.15 (m, 4H), 2.02 (s, 2H), 1.20 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173.9, 173.6, 144.4, 135.6, 130.5, 128.1, 128.0, 126.1, 83.2, 51.5, 51.4, 33.3, 32.8, 27.7, 26.5, 24.7.

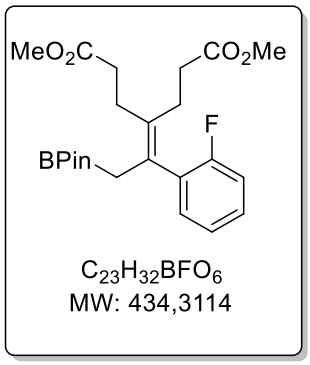
Dimethyl-4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethylidene)heptanedioate :



HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{23}H_{32}BClO_6$ + Na^+] = 473.188
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35 – 7.18 (m, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.57 – 2.37 (m, 4H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.26 (s, 2H), 1.15 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8, 173.4, 142.8, 134.4, 131.9, 131.3, 129.6, 128.3, 83.4, 83.1, 51.6, 51.5, 33.1, 32.7, 27.7, 26.4, 24.7, 24.5.

Dimethyl4-(1-(2-fluorophenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethylidene) heptanedioate :

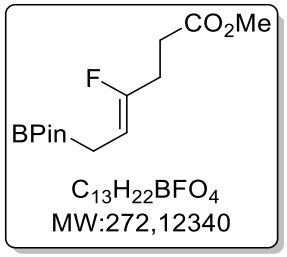


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{23}H_{32}BFO_6$ + H^+] = 435.237

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.18 (dddd, *J* = 8.2, 7.2, 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.15 – 6.93 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.51 (q, *J* = 3.0 Hz, 4H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.14 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.83, 173.57, 159.15 (d, *J* = 244.2 Hz), 133.06, 131.11 (d, *J* = 17.4 Hz), 130.75 (d, *J* = 4.1 Hz), 128.84, 128.23 (d, *J* = 7.9 Hz), 123.70 (d, *J* = 3.5 Hz), 115.46 (d, *J* = 22.6 Hz), 83.25, 51.52 (d, *J* = 12.0 Hz), 32.72 (d, *J* = 7.4 Hz), 27.99, 26.34, 24.68.

Methyl (Z)-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-4-enoate :

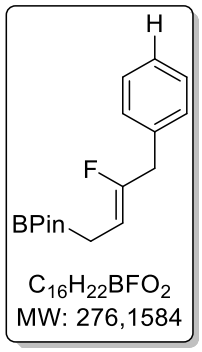


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{13}H_{22}BFO_4$ + Na^+] = 295.1493

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.08 (dt, *J* = 21.3, 8.3 Hz, 0.19H, minor), 4.60 (dt, *J* = 37.5, 7.7 Hz, 0.81H, major), 3.63 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.59 – 2.32 (m, 4H), 1.56 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1.62H, major), 1.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.42H, minor), 1.19 (d, *J* = 0.8 Hz, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 172.84, 172.77, 157.57(d, *J* = 242.83 Hz, minor), 157.42 (d, *J* = 251.3 Hz, major), 101.65 (d, *J* = 25.45 Hz, minor), 100.83 (d, *J* = 16.3 Hz, major), 83.36 (minor), 83.22 (major), 51.56 (d, *J* = 4.82 Hz), 31.06 (d, *J* = 0.82 Hz, major), 30.64 (minor), 27.60, 27.31, 24.62.

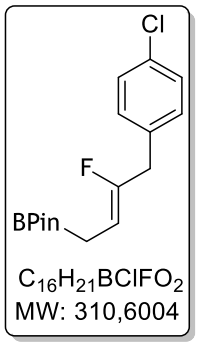
(Z)-2-(3-fluoro-4-phenylbut-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane :



1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.30 – 7.10 (m, 5H), 5.18 (dt, J = 20.9, 8.4 Hz, 0.25H, minor), 4.65 (dtt, J = 36.9, 7.9, 0.8 Hz, 0.72H, major), 3.48 (d, J = 23.4 Hz, 0.54H, minor), 3.40 (d, J = 18.4 Hz, 1.46H, major), 1.63 – 1.53 (m, 1.47H), 1.53 (s, 0.53H), 1.17 (s, 12H).

13C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 157.76 (d, J = 252.6 Hz), 137.08 (major), 136.95 (minor), 128.69, 128.47 (d, J = 10.0 Hz), 128.36, 126.53 (major), 126.48 (minor), 102.10 (d, J = 24.4 Hz, minor), 101.96 (d, J = 16.2 Hz, major), 83.50 (minor), 83.32 (major), 38.59 (d, J = 28.9 Hz, major), 34.13 (d, J = 29.3 Hz, minor).

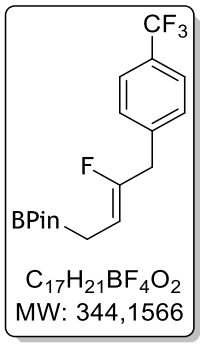
(Z)-2-(4-(4-chlorophenyl)-3-fluorobut-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxa-borolane :



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 5.19 (dt, *J* = 20.9, 8.4 Hz, 0.25H, minor), 4.65 (dtt, *J* = 36.8, 7.8, 0.8 Hz, 0.73H, major), 3.44 (d, *J* = 23.1 Hz, 0.54H, minor), 3.41 – 3.31 (m, 1.49H, major), 1.62 – 1.54 (m, 1.35H, major), 1.55 – 1.47 (m, 0.74H, minor), 1.17 (d, *J* = 1.3 Hz, 12H).

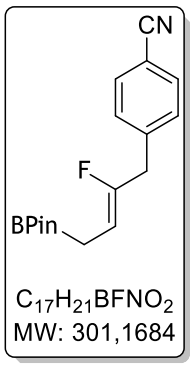
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.2 (d, *J* = 252.5 Hz), 135.6 (major), 135.4 (d, *J* = 2.87 Hz, minor), 132.4 (major), 132.3 (minor), 130.0 (major), 129.9 (minor), 128.5 (minor), 128.5 (major), 102.4 (d, *J* = 15.9 Hz), 83.6 (minor), 83.4 (major), 37.9 (d, *J* = 29.1 Hz), 33.5 (d, *J* = 29.5 Hz).

(Z)-2-(3-fluoro-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane :



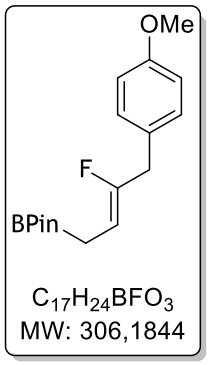
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.47 Hz, 2H), 5.31 (dt, *J* = 20.8, 8.5 Hz, 0.25H, minor), 4.79 (dt, *J* = 36.7, 7.8 Hz, 0.75H, major), 3.60 (d, *J* = 22.7 Hz, 0.58H), 3.51 (d, *J* = 18.69 Hz, 1.48H), 1.70 – 1.63 (d, *J* = 7.67 Hz, 1.48H, major), 1.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.56H, minor), 1.24 (s, 9H), 1.24 (s, 3H).

(Z)-4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-2-en-1-yl) benzonitrile :



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 5.30 (dt, *J* = 20.8, 8.5 Hz, 0.26H, minor), 4.86 – 4.68 (m, 0.78H, major), 3.61 (d, *J* = 22.9 Hz, 0.58H), 3.52 (d, *J* = 18.7 Hz, 1.55H), 1.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1.50H), 1.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.55H), 1.25 (s, 9H, major), 1.24 (s, 3H, minor).

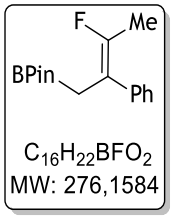
(Z)-2-(3-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)but-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxa-borolane :



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (dt, *J* = 21.0, 8.4 Hz, 0.28H, minor), 4.70 – 4.50 (dt, *J* = 36.91, 7.77 Hz, 0.72H, major), 3.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42 (d, *J* = 23.4 Hz, 0.49H, minor), 3.33 (d, *J* = 18.1 Hz, 1.55H, major), 1.57 (d, *J* = 7.65 Hz, 1.42H, major), 1.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.53H), 1.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.39 (major), 159.3 (minor), 157.6 (d, *J* = 142.1 Hz), 157.5 (d, *J* = 146.3 Hz), 129.7, 129.5, 129.1 (major), 129.0 (d, *J* = 2.36 Hz, minor), 113.9 (minor), 113.8 (major), 101.7 (d, *J* = 24.4 Hz, minor), 101.5 (d, *J* = 16.4 Hz, major), 83.3, 55.2, 37.7 (d, *J* = 28.9 Hz, major), 33.2 (d, *J* = 29.3 Hz, minor), 29.5 (d, *J* = 44.0 Hz), 24.8.

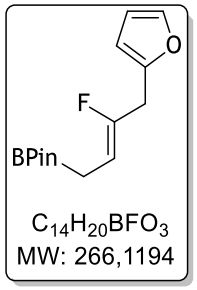
(E)-2-(3-fluoro-2-phenylbut-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane :



^{1}H NMR (400 MHz, Benzene-d_6) δ 7.64 – 7.56 (m, 5H, major), 7.31 – 7.00 (m, 5H, minor), 2.29 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.85 (t, *J* = 0.9 Hz, 2H), 1.73 (dt, *J* = 17.8, 1.2 Hz, 1H), 0.96 (t, *J* = 22.1 Hz, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Benzene-d_6) δ 153.3 (d, *J* = 246.8 Hz, minor), 151.8 (d, *J* = 248.3 Hz, major), 141.2 (d, *J* = 9.2 Hz), 139.5, 129.07 (d, *J* = 3.0 Hz, minor), 128.8 (d, *J* = 3.8 Hz, major), 128.0, 126.66 (minor), 126.6 (major), 124.5 (d, *J* = 9.7 Hz), 115.9 (d, *J* = 20.7 Hz, minor), 113.7 (d, *J* = 14.1 Hz, major), 83.2 (major), 83.07 (minor), 24.7, 24.6, 15.6 (d, *J* = 31.6 Hz, major), 15.6 (d, *J* = 30.5 Hz, minor).

(Z)-2-(3-fluoro-4-(furan-2-yl)but-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane :

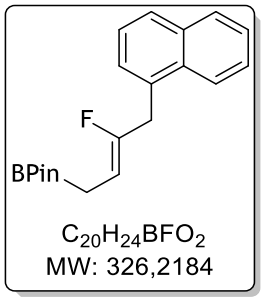


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{14}H_{20}BFO_3$ + H^+] = 267.1573

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.32 (ddd, *J* = 4.1, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.35 – 6.26 (m, 1H), 6.13 (ddd, *J* = 3.2, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 5.27 (dt, *J* = 20.6, 8.4 Hz, 0.27H, minor), 4.74 (dtt, *J* = 36.6, 7.8, 0.8 Hz, 0.76H, major), 3.57 (d, *J* = 21.5 Hz, 0.56H, minor), 3.50 (dt, *J* = 16.5, 0.9 Hz, 1.55H, major), 1.74 – 1.58 (m, 1.56H, major), 1.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.50H, minor), 1.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.3 (major), 156.3 (minor), 152.3 (d, *J* = 310.6 Hz, major), 150.5 (d, *J* = 2.5 Hz, minor), 141.5 (major), 141.4 (minor), 110.4, 106.7 (major), 106.4 (minor), 102.8 (d, *J* = 23.6 Hz, minor), 102.3 (d, *J* = 15.7 Hz, major), 83.5 (minor), 83.4 (major), 31.5 (d, *J* = 30.5 Hz, major), 27.4 (d, *J* = 30.4 Hz, minor), 24.7.

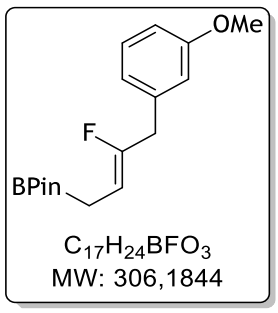
(Z)-2-(3-fluoro-4-(naphthalen-1-yl)but-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxa-borolane :



^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.04 (dq, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.37 (m, 4H), 5.37 (dt, *J* = 21.1, 8.4 Hz, 0.24H, minor), 4.67 (dt, *J* = 37.2, 7.8 Hz, 0.78H, major), 4.02 (d, *J* = 21.4 Hz, 0.48H, minor), 3.94 (dd, *J* = 15.0, 1.2 Hz, 1.57H, major), 1.66 (dd, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 2H), 1.24 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.4 (d, *J* = 252.6 Hz, major), 157.0 (d, *J* = 244.6 Hz, minor), 133.8 (major), 133.74 (minor), 132.8 (d, *J* = 2.2 Hz), 132.4 (d, *J* = 1.5 Hz), 132.0, 128.7 (minor), 128.6 (major), 127.4 (major), 127.3 (minor), 126.2, 126.0 (minor), 125.9 (major), 125.5, 125.5 (d, *J* = 3.9 Hz), 123.8 (major), 123.4 (minor), 102.9 (d, *J* = 24.5 Hz, minor), 102.5 (d, *J* = 16.1 Hz, major), 83.5 (minor), 83.3 (major), 35.7 (d, *J* = 29.4 Hz, major), 31.4 (d, *J* = 29.6 Hz, minor), 24.8 (minor), 24.7 (major).

(Z)-2-(3-fluoro-4-(3-methoxyphenyl)but-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxa-borolane :

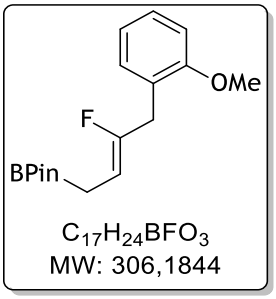


HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{17}H_{24}BFO_3$ + H^+] = 307.1883

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.21 (td, *J* = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 6.91 – 6.73 (m, 3H), 5.25 (dt, *J* = 20.8, 8.3 Hz, 0.26H, minor), 4.73 (ddd, *J* = 36.8, 8.2, 7.4 Hz, 0.73H, major), 3.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.53 (d, *J* = 23.4 Hz, 0.55H, minor), 3.45 (d, *J* = 18.5 Hz, 1.52H, major), 1.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1.41H, major), 1.63 – 1.54 (m, 0.68H, minor), 1.25 (d, *J* = 0.9 Hz, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.7 (minor), 159.6 (major), 157.6 (d, *J* = 252.6 Hz), 138.6, 138.5 (d, *J* = 2.21 Hz), 129.4 (minor), 129.3 (major), 121.1 (major), 120.9 (minor), 114.3 (major), 114.2 (minor), 112.0 (major), 111.9 (minor), 102.2 (d, *J* = 24.2 Hz, minor), 102.1 (d, *J* = 16.2 Hz, major), 83.5 (minor), 83.3 (major), 55.1, 38.6 (d, *J* = 28.9 Hz), 34.1 (d, *J* = 29.3 Hz), 29.3, 24.7.

(Z)-2-(3-fluoro-4-(2-methoxyphenyl)but-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxa-borolane :



HRMS *m/z* (ESI+) calculated for [$C_{17}H_{24}BFO_3$ + Na^+] = 329.1691

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.27 – 7.15 (m, 2H), 6.95 – 6.81 (m, 2H), 5.25 (dt, *J* = 21.1, 8.2 Hz, 0.30H, minor), 4.67 (dtt, *J* = 37.1, 7.7, 0.7 Hz, 0.97H, major), 3.82 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 3.55 (d, *J* = 23.5 Hz, 0.55H, minor), 3.49 (d, *J* = 17.9 Hz, 1.51H, major), 1.69 – 1.63 (d, *J* = 7.93 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 158.72 (major), 158.6 (minor), 156.8 (d, *J* = 114.5 Hz, major), 156.7 (d, *J* = 111.5 Hz minor), 129.8 (major), 129.6 (minor), 127.7 (major), 127.7 (minor), 125.6, 125.1 (d, *J* = 2.12 Hz), 120.4, 110.4 (major), 110.2 (minor), 102.2 (d, *J* = 24.3 Hz, minor), 101.7 (d, *J* = 16.2 Hz, major), 83.4 (minor), 83.3 (major), 55.4 (major), 55.3 (minor), 32.2 (d, *J* = 29.2 Hz, major), 28.1 (d, *J* = 29.2 Hz, minor), 24.8.

ECOLE DOCTORALE

Titre : Interactions d'espèces anioniques avec des insaturations C-C : études de réactions de cyclisation et développement de nouvelles réactions de fonctionnalisation catalysées au cuivre

Mots clés : Etude mécanistique, Modélisation, Catalyse, Cuivre, Nitro, Réaction multicomposants

Résumé : Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la réactivité de différents systèmes présentant une fonction alcyne ou alcène. Ce travail est constitué de trois études.
La première étude est consacrée à la réactivité des α-O-propargyloxy-acétamides substitués en conditions basiques. Lors de cette étude, une majorité des produits synthétisés ont conduit à la formation quasi exclusive de 2,5 dihydrofuranes. Des essais expérimentaux et computationnels ont été réalisés afin de rationaliser le mécanisme de la réaction et expliquer la formation de certains sous-produits.
La deuxième étude est consacrée à la modélisation de deux séquences réactionnelles à partir d'adduits de Passerini-Smiles issus d'α -céto-phosphonates.
Une première modélisation a été effectuée sur les produits de Passerini-Smiles issu du 4-nitrophénol. Un mécanisme a été proposé permettant d'expliquer la formation du diarylamide final, impliquant un rare réarrangement de 1,3 Truce-Smiles. Une étude computationnelle de ce dernier a permis de mettre en évidence le lien entre la structure des produits de départ et l'efficacité de la transformation et ainsi d'étendre le scope de la réaction.
La deuxième partie de cette étude s'est concentrée sur la réactivité des adduits de Passerini-Smiles synthétisés à partir du 2-nitrophénol. En effet, lorsque ces derniers ont été engagés dans les conditions de la réaction précédente, une tout autre structure a pu être isolée, correspondant à une N-benzoyloxy-benzimidazolone. Une modélisation de cette séquence a été réalisé afin de proposer un mécanisme plausible pour la formation de ces benzimidazolones.
La dernière étude s'est axée sur la réactivité des nitroalcanes allyliques en présence de complexes cuivre et à conduit au développement d'une nouvelle synthèse d'allylboranes fonctionnalisés à partir des dérivés nitrés correspondant. Cette étude expérimentale a été complétée par une modélisation du mécanisme réactionnel et, dans le cas des 3-nitro, 3-fluoroprop-1-ènes, la chimio-sélectivité de la réaction de borylation a été discuté en étudiant les profils énergétiques lié au départ du nitrite et de l'anion fluorure.

Title : Interaction of anionic species with unsaturated C-C bonds: study of cyclisation reactions and development of novel copper-catalyzed functionalization of allylic substrates

Keywords : Mechanistic study, Molecular Modelling, Catalysis, Copper, Nitro, Multicomponent reactions

Abstract : In the context of this PhD, the reactivity of different systems bearing an alkene, or an alkyne moiety was investigated: this work is divided into three different projects.
In a first part, the reactivity of O-propargylated mandelamide derivatives synthesized by a Passerini reaction was studied. Preliminary results showed that, under basic conditions, most of these compounds afforded 2,5- dihydrofurans through an anionic 5-endo dig cyclization. DFT calculations were performed, which allowed a better understanding of the regioselectivity of this cyclization reaction.
In a second part, a complete DFT study on two different sequences was performed. The first family studied was the Passerini-Smiles adducts arising from 4-nitrophenol and α-keto-phosphonate derivatives: under basic conditions, theses substrates underwent a cascade of 3 rearrangements, including a rare 1,3 Truce-Smiles rearrangement, which was the key step of this cascade. The second family studied was the Passerini-Smiles adducts arising from 2-nitrophenol and α-keto-phosphonates, could generate benzimidazolones compounds in a single step. As no precedents of such transformation were ever reported, DFT calculations were performed to determine the reaction mechanism of this transformation.
In the last part, we developed a novel Cu-catalyzed borylation reaction using allylic nitro compounds as reactants. A library of highly functionalized allylboranes were synthesized with excellent yields and good diastereoselectivity and the reaction mechanism of this transformation was investigated by performing DFT calculations: in the case 3-nitro, 3-fluoroprop-1-enes, the chemo-selectivity of the transformation was evaluated by comparing the energy profiles for the nitrite anion and the fluoride anion departures.

Institut Polytechnique de Paris
91120 Palaiseau, France