



Novel access routes to boronic esters using xanthate chemistry

Jean Michalland

► To cite this version:

Jean Michalland. Novel access routes to boronic esters using xanthate chemistry. Chimie organique. Institut Polytechnique de Paris, 2022. Français. <NNT : 2022IPPAX012>. <tel-04001527>

HAL Id: tel-04001527

<https://theses.hal.science/tel-04001527v1>

Submitted on 23 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.



HAL Authorization

Nouvelles voies d'accès aux composés organoborés par la chimie des xanthates

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

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

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 22 Février 2022, par

Jean Michalland

Composition du Jury :

Philippe Renaud
Professeur, Universität Bern
Amandine Guérinot
Maître de Conférence, ESPCI (UMR 7167)
Cyril Ollivier
Directeur de Recherche, IPMC (UMR 8232)
Laurent Petit
Docteur, Minakem
Samir Z. Zard
Professeur, École polytechnique (UMR 7652)

Président

Rapporteuse

Rapporteur

Examineur

Directeur de thèse

« A couple of months in the laboratory can frequently save a couple of hours in the library. »

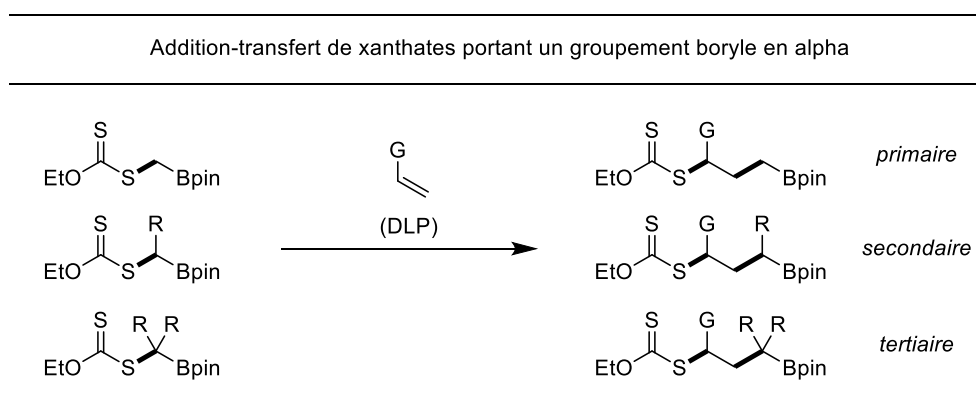
Frank Westheimer

L'étude de la chimie radicalaire, et plus particulièrement de la chimie du groupement dithiocarbonate, aussi appelé xanthate, constitue le cœur des recherches effectuées dans le laboratoire. La chimie radicalaire des xanthates, particulièrement puissante pour former des liaisons C-C, est caractérisée par ses conditions douces, l'absence de métaux de transition et sa tolérance fonctionnelle.

C'est tout d'abord cette chimie et la manière dont elle s'inscrit dans le paysage de la chimie radicalaire qui sera abordé (**Chapitre I**).

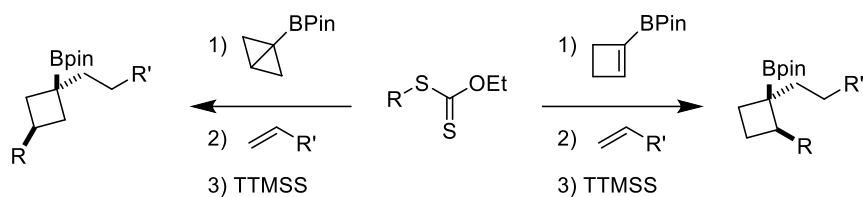
Les travaux menés durant cette thèse se sont focalisés sur l'emploi de cette chimie pour synthétiser des composés organoborés. Ceux-ci sont ensuite décrits à travers leur intérêt pharmaceutique, dans la chimie des matériaux et avant tout comme intermédiaires de synthèse (**Chapitre II**).

Une fois, la chimie des xanthates et celle des esters boroniques replacées dans leur contexte, les premiers travaux visant à la synthèse d'esters boroniques primaires sont décrits (**Chapitre III**). Cette méthode repose sur la stabilisation d'un radical en alpha d'un groupement boryle. Elle a donc pu être étendue à la synthèse d'esters boroniques secondaires, la synthèse des xanthates nécessitant cette fois-ci d'alterner les substituants portés par le bore (**Chapitre IV**). Enfin, la synthèse d'esters boroniques tertiaires selon la même logique a été testée, avec cependant quelques limitations en termes de rendement (**Chapitre V**).



Afin de palier à ces limitations, l'emploi d'un cycle tendu a été préféré aux simples chaînes alkyles. La synthèse d'esters cyclobutylboroniques a donc pu être effectuée avec de bons rendements et, dans certains cas, une bonne diastéréosélectivité (**Chapitre VI**).

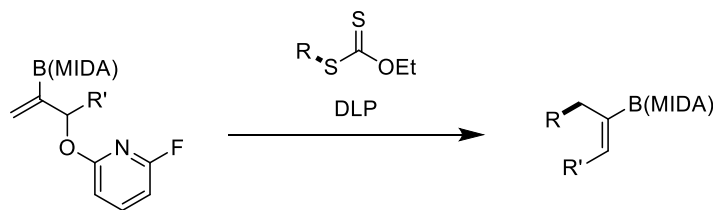
Synthèse modulaire d'ester boroniques de cyclobutyle disubstitués



D'autres xanthates, dont l'addition repose sur la stabilisation du radical par le bore, ont été ciblés avec peu de succès. La formation de *gem*-silylboronates par la chimie des xanthates est néanmoins possible (**Chapitre VII**).

La chimie des xanthates permet également d'effectuer des réactions d'allylation à partir d'éthers allyliques. En insérant un groupement boryle dans l'agent allylant, la synthèse modulaire d'alcènes borylés de géométrie (Z) a été réalisée (**Chapitre VIII**).

Synthèse d'alcènes borylés de géométrie (Z) par allylation radicalaire

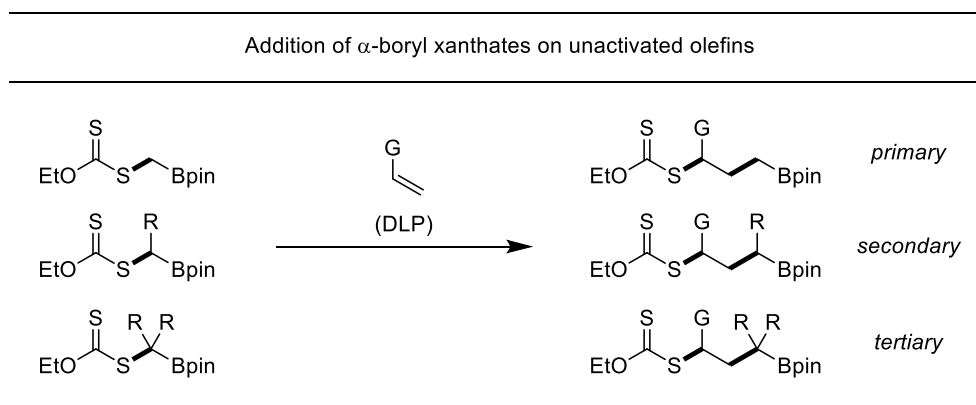


Cette méthode a également pu être employée pour la synthèse de silanes alcéniques, cibles qui jusqu'ici avaient été problématiques (**Chapitre IX**). Enfin, quelques projets annexes ont permis d'explorer d'autre alliances entre la chimie des xanthates et certaines transformations ioniques plus classiques (**Chapitre X**).

Our group focuses mainly on radical chemistry and especially the chemistry of the dithiocarbonates (also called xanthates). The chemistry of xanthates is an extremely powerful tool for the intermolecular construction of C-C bonds. It proceeds under mild conditions, involves no transition metals, and possesses broad functional group tolerance. This chemistry and the way it fits in the larger picture of radical chemistry is discussed first (**Chapter I**).

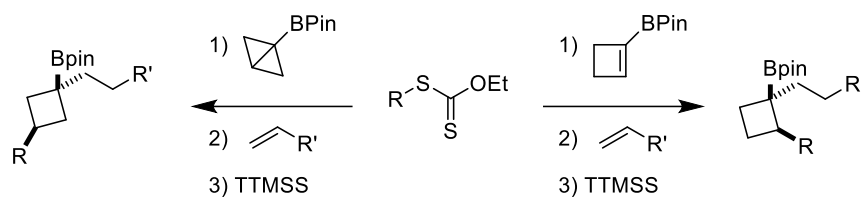
The research works carried out during this PhD focused on the use of xanthates for the synthesis of boron containing molecules. These compounds, their bioactivity, their synthesis and use in organic synthesis are briefly reviewed next (**Chapter II**).

Once the chemistries of xanthates, boronic esters and their alliance have been presented, the synthesis of primary boronic esters is described (**Chapter III**). This method relies on the stabilization of a radical adjacent to a boryl group and can be thus extended to the synthesis of secondary boronic esters. In order to access the starting xanthates, it is necessary to modulate the ligand on the boron depending on the reaction (**Chapter IV**). Finally, tertiary boronic esters were also obtained through the same logic, with some limitations, however (**Chapter V**).



In order to alleviate these limitations, ring strain was used to destabilize the initial radicals. This led to the synthesis of cyclobutylboronic esters through modular successive xanthate additions, with good yields and in some cases, a good diastereoselectivity (**Chapter VI**).

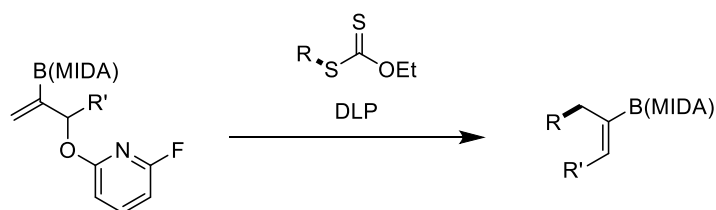
Moducal synthesis of cyclobutylboronic esters



Other α -boryl xanthates were also targeted in order to broaden the accessible structures. In this process, the synthesis of *gem*-silylboronates was attempted with success (**Chapter VII**).

Xanthates can be used in allylation reactions starting from allylic ethers. By inserting the boryl group into the allylating agent, a convergent and diastereoselective synthesis of alkenylboronates was accomplished (**Chapter VIII**).

Stéréosélective synthesis of alkenylboronates



This method was then extended to the synthesis of alkenylsilanes (**Chapter IX**). Finally, some other projects were conducted to probe for new alliances between xanthate chemistry and classical ionic transformations (**Chapter X**).

A	Ac	acétyle
	Ad	adamantyle
	AIBN	2,2'-azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
	APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
	Ar	aromatique
B	Bn	benzyle
	Boc	tert-butoxycarbonyle
	Bu	butyle
C	cat	catéchol
	Cbz	carboxybenzyle
	CCM	chromatographie sur couche mince
D	dan	1,8-diaminonaphtalène
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
	DCE	1,2-dichloroéthane
	DEA	diéthylamine
	DFP	2,6-difluoropyridine
	DLP	peroxyde de dilauroyle
	DMAc	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	DMSO	diméthylsulfoxyde
	d.r.	ratio diastéréoisomérique
	DTBP	peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle
E	Et	éthyle
	EWG	groupement électroattracteur
	EDG	groupement électrodonneur
	équiv.	équivalent
	E _s	énergie de stabilisation
G	G	groupe fonctionnel
	HOMO, HO	orbitale haute occupée
	Hz	Hertz
	hν	initiation photochimique
I	iPr	isopropyle

	IR	spectroscopie infrarouge
H	Het	hétéroaromatique
	HMDSO	hexaméthylidisiloxane
K	<i>k</i>	constante de vitesse
	kcal	kilocalorie
L	LDA	diisopropylamidure de lithium
	LED	diode électroluminescente
	LG	groupement partant
	LiTMP	tétraméthylpiéridure de lithium
	LogP	valeur de lipophilicité (partition octanol/eau)
	LUMO, BV	orbitale basse vacante
M	M	molarité (mole par litre)
	<i>M</i> -CPBA	acide métachloroperbenzoïque
	Me	méthyle
	MIDA	<i>N</i> -methylinodiacetate
	min	minute
	mol	mole
	Ms	méthanesulfonyle
N	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
	NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
	neoPn	neopentyle
	NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
	Nu	nucléophile
O	OTIB	2,4,6-tri(isopropyl)benzoyle
	OTMB	2,4,6-tri(méthyl)benzoyle
P	Ph	phényle
	Phth	phtalimide
	pin	pinacol
	Piv	pivaloyle
	PMB	paraméthoxybenzyle
	Pnd	pinanediol
	ppm	partie par millions

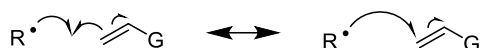
R	RMN	résonance magnétique nucléaire
S	S _H 2	substitution homolytique bimoléculaire
	S _N 2	substitution nucléophile bimoléculaire
	SOMO	orbitale moléculaire simplement occupée
T	T	température
	t.a.	température ambiante
	TBHP	hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
	TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
	Tf	trifluorométhylsulfonyl
	TFA	acide trifluoroacétique
	Ts	tosyle
	TTMSS	tris(triméthylsilyl)silane
Symboles	°C	degrés Celsius
	Δ	chauffage

Dans l'ensemble du manuscrit lorsque des initiateurs radicalaires sont mentionnés entre parenthèse, cela signifie qu'ils ont été employés en quantité sous-stœchiométriques.

Lorsque la mention « Xa » est utilisée dans les Schémas, elle se réfère au groupement O-éthylxanthate, si un autre substituant est employé sur l'oxygène, il est explicitement mentionné.

Les molécules sont numérotées de façon arbitraire par ordre d'apparition dans chaque chapitre. Le chiffre romain correspond au chapitre et le chiffre arabe à l'ordre d'apparition dans le chapitre. Ces numérotations sont reprises dans la partie expérimentale.

Pour les mécanismes radicalaires, l'emploi d'une seule flèche plutôt que de deux flèches distinctes lors de la formation d'une liaison a été préféré dans un souci de clarté des schémas. La deuxième flèche est systématiquement implicite.



Enfin, la partie expérimentale est rédigée en anglais pour correspondre aux standards des publications.

Chapitre I. Chimie radicalaire et xanthates	5
I.1. Les radicaux en synthèse organique	7
I.1.1. Nature des radicaux	7
I.1.2. Stabilité et durée de vie	9
I.1.3. Polarité des radicaux	12
I.2. Réactions radicalaires par propagation de chaîne	13
I.2.1. Notions cinétiques	13
I.2.2. Les différentes étapes du mécanisme	15
I.2.3. La chimie des hydrures d'étain	17
I.3. La réaction d'addition par transfert de xanthate	19
I.3.1. Aux Origines	19
I.3.2. Mécanisme	22
I.3.3. Synthèse des xanthates	25
I.3.4. Quelques exemples d'additions	26
I.3.5. Après l'addition, le devenir de la fonction xanthate	32
Chapitre II. Composés Organoborés	39
II.1. Généralités	41
II.1.1. Structure et nomenclature	41
II.1.2. Activité biologique	43
II.1.3. Dans les matériaux	45
II.2. Chimie des esters boroniques	46
II.2.1. Synthèse d'esters boroniques	47
II.2.2. Transformations du groupement boryle	51
II.3. Xanthates et composés organoborés	55
II.3.1. Composés organoborés et chimie radicalaire	55
II.3.2. Addition sur des oléfines contenant un ester boronique	56
Chapitre III. Synthèse d'esters boroniques primaires	63
III.1. Précédents	66
III.1.1. Stabilité du radical	66
III.1.2. Radical primaire en alpha du bore et synthèse	67
III.2. Une nouvelle approche, le xanthate de methylBpin	69
III.2.1. Synthèse du xanthate	69
III.2.2. Additions	70

III.2.3. Variante plus robuste	71
III.2.4. Passage vers la synthèse d'esters boroniques secondaires	73
Chapitre IV. Synthèse de boronates secondaires	77
IV.1. Synthèse de boronates secondaires	80
IV.1.1. A partir d'(α -halogéno)esters boroniques	81
IV.1.2. Par difonctionnalisation d'esters boroniques vinyliques	83
IV.2. Préparation des xanthates secondaires	87
IV.3. Addition de boronates secondaires	88
IV.3.1. Résultats	88
IV.3.2. Addition modulaire	90
IV.4. Addition diastéréosélective	92
IV.4.1. Principe de base	92
IV.4.2. Synthèse des précurseurs et addition	93
Chapitre V. Synthèse de boronates tertiaires	97
V.1. Synthèse de boronates tertiaires	99
V.2. Additions d'un xanthate tertiaire	104
V.2.1. Synthèse du nouveau xanthate	104
V.2.2. Additions et questions de stabilité	105
V.2.3. Tentative de déstabilisation	107
Chapitre VI. Synthèse d'esters cyclobutylboroniques	111
VI.1. Les esters cyclobutylboroniques	114
VI.1.1. Intérêt en synthèse organique	114
VI.1.2. Synthèse d'esters cyclobutylboroniques	115
VI.2. Préparation des précurseurs	122
VI.2.1. Le xanthate de cyclobutylBpin	122
VI.2.2. Additions sur le cyclobutène	124
VI.2.3. Additions sur le bicyclo[1.1.0]butane	129
VI.3. Seconde addition	132
VI.3.1. Addition de xanthates de cyclobutyle	132
VI.3.2. Stéréochimie	135
VI.3.3. Cas d'une première addition diastéréosélective	137
VI.3.4. Stabilité et esters boroniques de cyclopropyle	139
VI.3.5. Synthèse de cyclobutanone	140

Chapitre VII. Présence d'un autre hétéroatome en alpha du bore	143
VII.1. Bisboronates	145
VII.1.1. Synthèse et usage	145
VII.1.2. Tentatives de synthèse du xanthate	147
VII.2. Silylboronates	148
VII.2.1. Synthèse et usage	149
VII.2.2. Synthèse du xanthate	150
VII.2.3. Nouvelle voie d'accès au xanthate et additions	151
VII.3. Aminoboronates	153
VII.3.1. Généralités	153
VII.3.2. Tentatives de synthèse du xanthate	154
VII.4. Alliance entre xanthates et chimie de Matteson	155
VII.4.1. Généralités	155
VII.4.2. Tentative de synthèse des précurseurs	156
Chapitre VIII. Synthèse d'esters boroniques alcéniques	161
VIII.1. Alkylations radicalaires	163
VIII.1.1. Cas classique	163
VIII.1.2. Par rupture homolytique de liaison C-O	170
VIII.2. Les esters boroniques alcéniques	179
VIII.2.1. Synthèse	179
VIII.2.2. Fonctionnalisation et intérêt	191
VIII.3. Synthèse des précurseurs	198
VIII.3.1. Principe général	198
VIII.3.2. Essais initiaux	198
VIII.3.3. Hydroboration	200
VIII.3.4. Cas des alcènes tetrasubstitués	202
VIII.3.5. Premières additions et passage au MIDA boronates	203
VIII.4. Formation des esters boroniques alcéniques	205
VIII.4.1. Résultats	205
VIII.4.2. Stéréochimie	208
VIII.5. Fonctionnalisation	210
VIII.5.1. Modifications effectuées	210
VIII.5.2. Modifications potentielles	212

Chapitre IX. Synthèse de silanes alcéniques	217
IX.1. Les silanes alcéniques	219
IX.1.1. Voies de synthèse des silanes alcéniques	220
IX.1.2. Utilisations majeures	223
IX.2. Synthèse des précurseurs	226
IX.2.1. Résultats antérieurs	226
IX.2.2. Modification de la pyridine	227
IX.2.3. Utilisation d'un piège à fluorure	228
IX.3. Résultats d'addition	230
IX.3.1. Additions sur les éthers allyliques	230
IX.3.2. Stéréochimie	231
IX.3.3. Valorisation des substrats	232
Chapitre X. Projets annexes	235
X.1. Xanthates et carbènes vinyliques	237
X.1.1. Les carbènes vinyliques en synthèse organique	237
X.1.2. Combinaison avec la chimie des xanthates	238
X.2. Formation de boronates vinyliques par élimination de la fonction xanthate	240
X.2.1. Résultats antérieurs	240
X.2.2. Essais et échecs	241
X.3. Formation d'acylsilanes et d'acylboronates	241
X.3.1. Synthèse d'acylsilanes	242
X.3.2. Synthèse d'acylboronates	244

Avec le développement de la réaction de Suzuki-Miyaura, la place des composés organoborés en chimie organique a explosé ces dernières années. Cet intérêt pour des composés jusqu'ici plus ou moins négligés a amené à la découverte de nouvelles transformations et à l'amélioration de réactions existantes.

La chimie radicalaire a trouvé une place importante dans la synthèse et la valorisation des composés organoborés. Si cette chimie a longtemps été considérée comme hasardeuse et limitée à la synthèse de polymères, elle a depuis quelques décennies repris une place prépondérante en synthèse organique avec le retour en grâce de la photochimie, de l'électrochimie, des abstractions d'hydrogènes et autres transformations radicalaires.

Au sein de cette galaxie de transformations, la chimie des xanthates occupe une place particulière car elle permet des transformations réputées difficiles en chimie radicalaire, et cela dans des conditions douces et concentrées. Bien que cette chimie ait déjà été employée pour la synthèse d'esters boroniques, il reste encore de nombreuses alliances entre la chimie du bore et des xanthates qui devraient être accessibles.

Les travaux décrits dans cette thèse portent sur une petite fraction de ces potentielles combinaisons, en particulier sur l'exploitation de la stabilisation d'un radical adjacent à un groupement boryle et sur les réactions d'allylation radicalaire.

Ce manuscrit n'a pas pour objectif de traiter de manière exhaustive la place du bore en chimie organique ou son lien avec la chimie radicalaire. Une bibliographie succincte devrait donner au lecteur les clés de compréhension et les enjeux dans les deux domaines pour pouvoir contextualiser les travaux présentés dans ce manuscrit.

Première Partie : La Chimie du Bore et des Xanthates, Deux Univers à Concilier

Chapitre I.

Chimie radicalaire et xanthates

L'intérêt pour les composés organoborés en chimie organique a explosé ces dernières années, conjointement aux progrès effectués dans la réaction de Suzuki-Miyaura¹ et l'expansion des voies de transformation des groupement borylés.² Bien que, jusqu'ici, la synthèse de ces composés soit limitée par l'emploi de réactions ioniques souvent peu chimiosélectives, ces deux dernières décennies ont vu éclore un large panel de transformations radicalaires qui complètent les méthodes existantes.³ La chimie des xanthates, en particulier par la réaction d'addition-transfert de xanthate, permet d'accéder à ces composés organoborés dans de nombreux cas de figure. Afin de comprendre, dans chaque situation, l'influence du groupement boryle sur un radical adjacent et les implications que cela peut avoir sur la réactivité du radical, il est nécessaire de revenir aux principes de base de la chimie radicalaire et de la chimie des xanthates.

I.1. Les radicaux en synthèse organique⁴

Bien que leur existence ait été postulée auparavant, la description pour la première fois par Gomberg en 1900 d'un radical libre, le radical triphénylméthyle, est considérée comme la naissance de la chimie radicalaire.⁵

Dans ce manuscrit seule la chimie des radicaux centrés sur le carbone sera abordée, les concepts présentés dans cette partie permettront d'appréhender la chimie des xanthates.

I.1.1. Nature des radicaux

On appelle radical libre une espèce chimique qui possède au moins un électron non-apparié. Selon le principe de Pauli, seuls deux électrons de spins opposés peuvent occuper une orbitale donnée (ils possèdent les mêmes nombres quantiques, excepté le nombre de spin), on parle alors d'électrons appariés. Les espèces radicalaires possèdent une orbitale contenant un seul électron (celui-ci est donc non-apparié). Parmi celles-ci, le dioxygène, un diradical, est probablement la plus connue.

¹ (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483. (b) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem Soc Rev* **2014**, 43, 412–443.

² C. Sandford, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5481–5494.

³ D. M. Volochnyuk, A. O. Gorlova, O. O. Grygorenko, *Chem. – Eur. J.* **2021**, 27, 15277–15326.

⁴ Pour une approche plus complète des radicaux et de leurs usages en chimie organique, voir : (a) Fossey J., Lefort D., Sorba J., *Les radicaux libres en chimie organique*. **1993**. (b) Zard S. Z., *Radical reactions in organic synthesis*. Oxford University Press, USA, **2003**. (c) Renaud P., Sibi M. P., *Radicals in Organic Synthesis*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2001**

⁵ M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757–771.

L'orbitale moléculaire qui contient l'électron non-apparié est appelée SOMO (pour Singly Occupied Molecular Orbital en anglais) et se situe à un niveau énergétique intermédiaire entre la BV (Basse Vacante, ou Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO) en anglais) et la HO (Haute Occupée, ou Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) en anglais) (Figure I.1). Les interactions entre ces trois orbitales régissent la géométrie et la réactivité des composés radicalaires.^{4a}

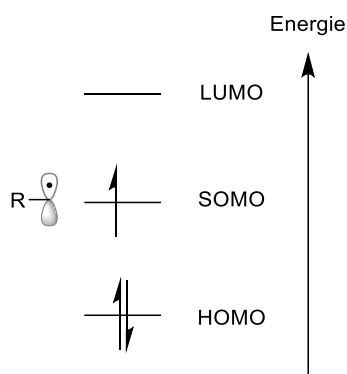


Figure I.1 – Diagramme orbitalaire des radicaux et concept de SOMO

Il existe deux types de radicaux : les radicaux σ et π (Figure I.2). On parle de radical π lorsque l'orbitale dans laquelle se trouve l'électron est une orbitale p pure. C'est le cas du radical méthyle et de la plupart des radicaux possédant un système π auxquels ils sont conjugués (radicaux allyliques, en alpha d'un groupement carbonyle...). Ces radicaux sont de géométrie plane de type AX_3 . On parle de radical σ lorsque l'orbitale dans laquelle se trouve l'électron possède le moindre caractère s (s pur, sp, sp², ou sp³). Ces radicaux sont légèrement pyramidalisés mais la barrière énergétique de l'interconversion entre les deux formes limites est très faible. C'est le cas des radicaux possédant des substituants alkyles mais cet effet est particulièrement marqué pour des substituants mésomères attracteurs (tel des fluors).⁶

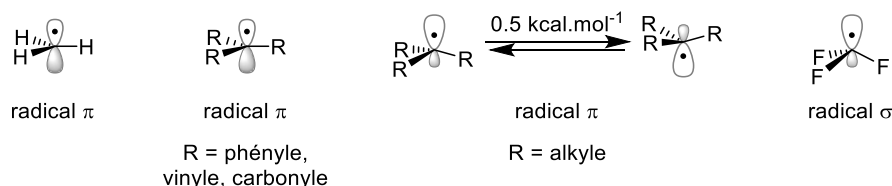


Schéma I.2 – Géométrie des radicaux, cas limite des radicaux σ et π

⁶ W. R. Dolbier, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1557–1584.

Les radicaux π sont plan et les σ peuvent aisément s'inverser, ils ne possèdent donc pas d'information chirale au niveau du centre radicalaire, ce qui rend toute réaction énantiosélective complexe.

I.1.2. Stabilité et durée de vie

La notion de stabilité d'un radical est complexe car ces espèces sont incroyablement réactives. Il faut donc différencier deux formes de stabilité : la stabilité *thermodynamique* d'un radical, et sa stabilité *cinétique*.

La stabilité *thermodynamique* d'un radical peut être estimée à partir de l'énergie de dissociation de liaison (BDE, pour Bond Dissociation Energy en anglais) d'une liaison C-H de l'alcane correspondant (Schéma I.1). Cette grandeur dépend essentiellement de la stabilité thermodynamique du radical formé, en effet plus le radical est stabilisé, plus cette valeur est faible (moins l'énergie à fournir pour rompre la liaison C-H est grande).

Cette grandeur n'est pas toujours facile à obtenir expérimentalement. Il est plus facile de raisonner en termes d'énergie de stabilisation E_s , plus aisément obtenue par le calcul. Celle-ci correspond à la différence entre la force d'une des liaisons C-H du méthane et celle d'une des liaisons C-H de l'alcane correspondant (Schéma I.1b).^{4a} Elle est positive lorsque le radical étudié est plus stable que le radical méthyle et négative dans le cas inverse. Elle correspond à l'opposé de l'enthalpie de la réaction isodesmique d'abstraction d'un hydrogène de l'alcane par le radical méthyle

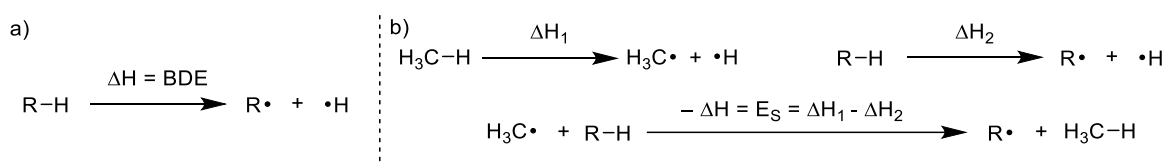


Schéma I.1 – Energie de dissociation de liaison et notion d'énergie de stabilisation

En se basant sur les valeurs expérimentales ou théoriques il est ainsi possible de classer les radicaux par stabilisation croissante (Figure I.3).⁷ Les valeurs présentées ci-dessous sont issus des travaux théoriques de l'équipe de Zipse. Afin de retrouver les valeurs de BDE, il suffit

⁷ (a) G. Leroy, M. Sana, C. Wilante, R. M. Nemba, *J. Mol. Struct.* **1989**, 198, 159–173. (b) H. Zipse, in *Radic. Synth. I* (Ed.: A. Gansäuer), Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**, pp. 163–189. (c) Z. Tian, A. Fattahi, L. Lis, S. R. Kass, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 17087–17092. (d) J. Hioe, H. Zipse, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3609.

de soustraire l'énergie de stabilisation à la valeur de BDE pour le radical méthyle (105.0 kcal.mol⁻¹).

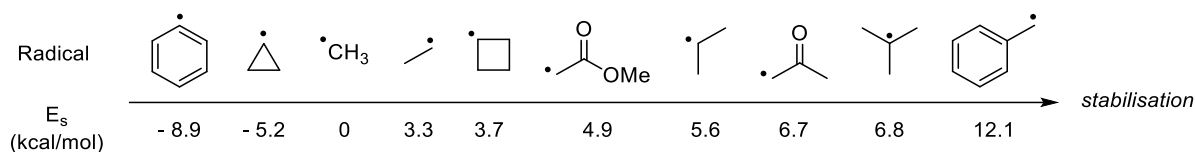


Figure I.3 – Stabilité de radicaux relative à celle du radical méthyle

La stabilisation d'un radical dépend des substituants qui l'entourent et peut être rationalisée la majeure partie du temps par l'approximation des orbitales frontières.

La stabilisation par les effets mésomères donneurs (hétéroatomes, vinyle, phényle...) et attracteurs (groupement carbonyles, cyano...) s'explique alors assez bien par la conjugaison du radical avec les systèmes π ou les doublets non liants. En effet, la SOMO peut interagir avec une orbitale vacante (LUMO) dans une interaction stabilisante à un électron ou bien avec une orbitale pleine (HOMO) dans une interaction stabilisante à trois électrons cette fois ci. Lorsqu'un substituant électrodonneur et un substituant électroattracteur sont adjacents au radical, on observe une stabilisation supérieure à la somme des effets individuels de chaque groupement. Ce phénomène est appelé effet capto-datif.⁸

Si on prend le cas des radicaux alkyles, la stabilisation croît en fonction du nombre de substituants (méthyl < éthyl < isopropyl < *tert*-butyl). Cet effet est dû à l'hyperconjugaison, c'est-à-dire à l'interaction entre la SOMO et les orbitales σ et σ^* du groupement alkyle adjacent, qui se traduit en un gain énergétique global pour la molécule (Figure I.4).^{4a}

⁸ H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Merenyi, L. Stella, *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 148–154.

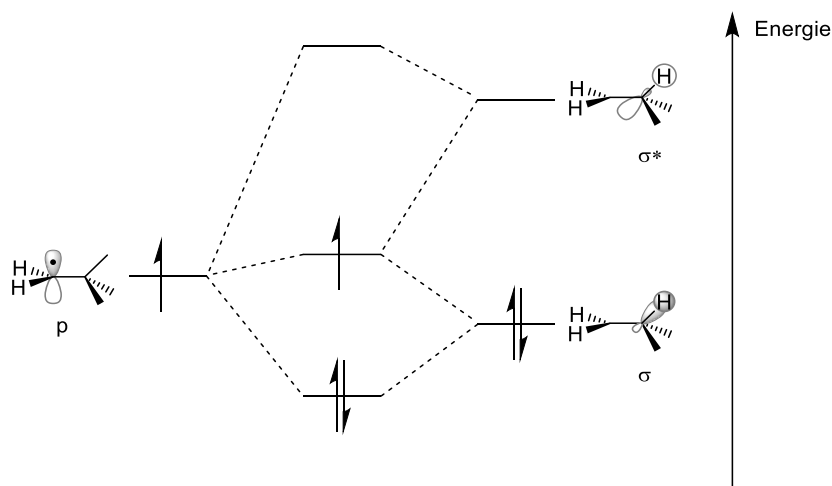


Figure I.4 – Stabilisation d'un radical par hyperconjugaison

Enfin, les radicaux moins stabilisés que le radical méthyle sont pour la plupart des radicaux de type σ , qui possèdent un fort caractère s. En général, plus le caractère s augmente, moins le radical est stable (le radical phényle où la SOMO est de géométrie sp^2 est moins stable que le radical cyclopropyle, où elle est de géométrie approximative sp^3).

La stabilité *thermodynamique* présentée ci-dessus est cependant incapable d'expliquer le comportement de certains radicaux. En effet, il faut également considérer leur réactivité, donc leur stabilité *cinétique*. Celle-ci est, en première approche, assimilable à l'encombrement autour du radical, qui empêche toute dimérisation ; le radical 2,4,6-*t*-butylphényle possède ainsi une demi-vie de 0.1s alors qu'il est supposé, comme le radical phényle être très peu stabilisé. On distingue trois types de radicaux : les radicaux fugaces dont la durée de vie est inférieure à 10^{-3} s, les radicaux persistants⁹ dont la durée de vie est prolongée en général par l'encombrement stérique (comme le 2,4,6-*t*-butylphényle) et enfin les radicaux persistants et stables comme l'oxygène triplet, le TEMPO ou le Glavinoxyl qui peuvent être stockés sur de longues durées sans précautions particulières (Figure I.5).

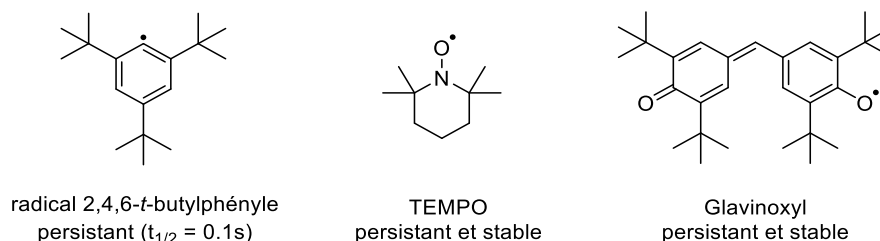


Figure I.5 – Radicaux persistants et stables

⁹ D. Griller, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 13–19.

I.1.3. Polarité des radicaux

Ces notions de stabilités *thermodynamique* et *cinétique* ne suffisent cependant pas à expliquer un grand nombre de phénomènes radicalaires, il faut alors se référer à la notion de polarité d'un radical. Les espèces radicalaires possèdent un caractère ambident et peuvent à la fois accepter ou donner des électrons. En fonction de la facilité d'un radical à effectuer l'un ou l'autre, on parle de radical à caractère électrophile ou nucléophile (Schéma I.2).¹⁰

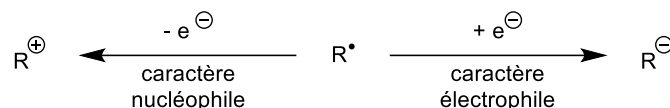


Schéma I.2 – Effets polaires et caractère ambidents des radicaux

Ce caractère est une notion cinétique et dépend donc du partenaire avec lequel le radical réagit. Ce caractère dépend en général du niveau énergétique de la SOMO, et donc des substituants adjacents au radical (Figure I.6). Ainsi, la présence d'un groupement carbonyle par conjugaison avec l'orbitale π^* va abaisser le niveau énergétique de la SOMO (on a donc un radical plus électrophile). Un hétéroatome mésomère donneur adjacent, va venir élever le niveau de la SOMO, le radical possède alors un caractère nucléophile.

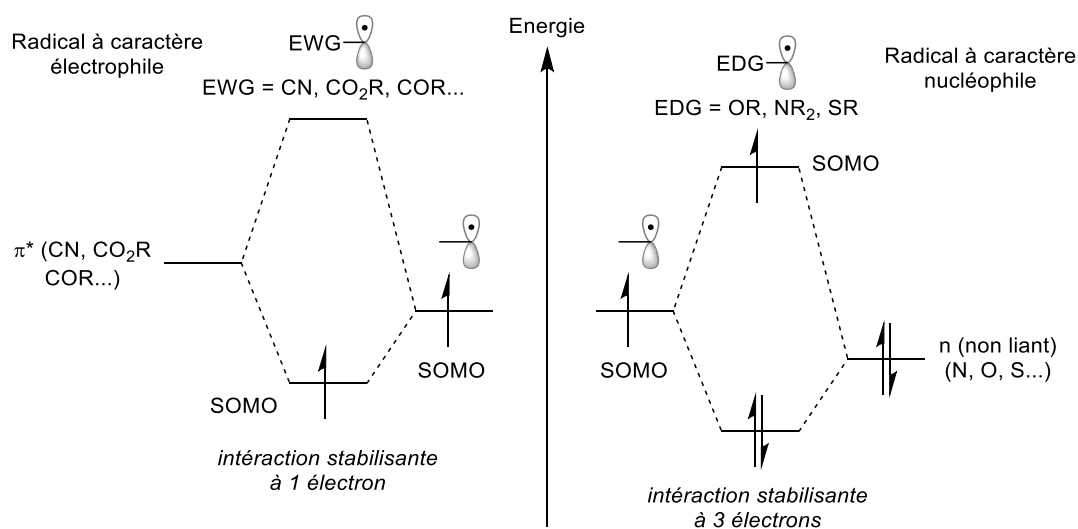


Figure I.6 – Effets des substituants sur la SOMO d'un radical

Ce caractère est une notion cinétique et dépend donc du partenaire avec lequel le radical réagit (Figure I.7). En effet, dans le cas d'une addition radicalaire sur une oléfine appauvrie par

¹⁰ F. De Vleeschouwer, V. Van Speybroeck, M. Waroquier, P. Geerlings, F. De Proft, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2721–2724.

un groupement électroattracteur (EWG), le niveau énergétique des orbitales du système π est abaissé. Le radical interagira alors avec la LUMO de l'oléfine et aura un caractère plutôt nucléophile. Dans le cas d'une oléfine riche en électron, le niveau de la HOMO est suffisamment élevé et l'interaction SOMO-HOMO est la plus forte. Le radical a alors un caractère électrophile.

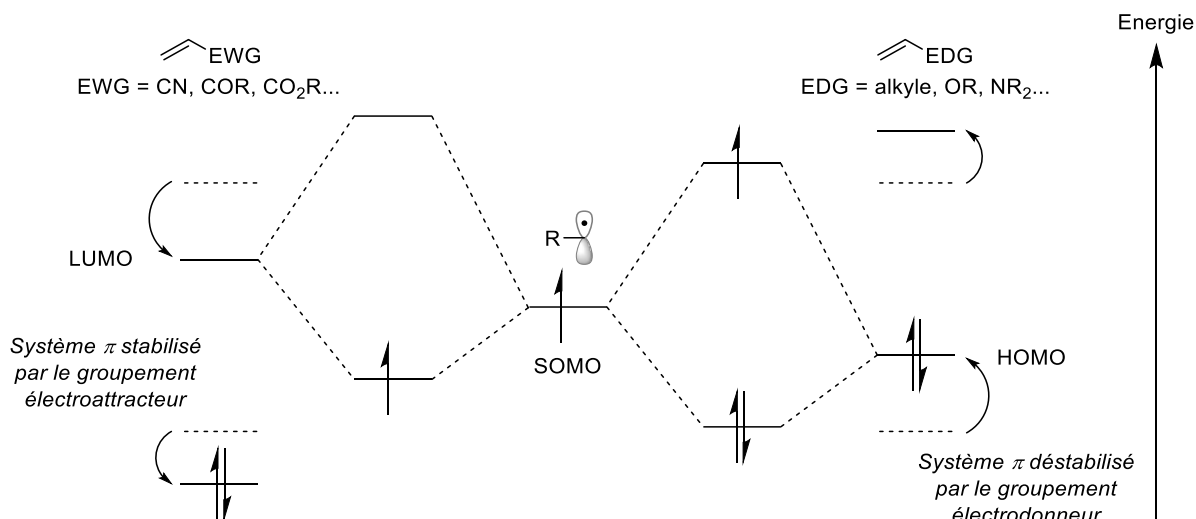


Figure I.7 – Interactions des orbitales frontières, caractère du radical en fonction du type d'oléfine

Le radical décrit dans la figure **I.7** a volontairement été laissé sans substituant. Si on prend pour substituant R un groupement électrodonneur, le niveau énergétique de la SOMO augmente et le radical adopte un caractère plus nucléophile. Le recouvrement entre la SOMO et la LUMO de l'oléfine pauvre est alors bien meilleur, on est dans un cas d'un accord de polarités (polarity match) et l'addition est sensiblement plus rapide.¹¹ À l'inverse, le recouvrement entre la HOMO de l'oléfine riche et la SOMO est nettement plus faible, les polarités sont incompatibles (polarity mismatch) et l'addition, bien que faisable, est lente.

I.2. Réactions radicalaires par propagation de chaîne

I.2.1. Notions cinétiques

Les réactions radicalaires ont la particularité d'avoir lieu à des vitesses non observables aux yeux de l'expérimentateur. Chaque étape élémentaire prend entre une nanoseconde et une

¹¹ B. Giese, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 753–764.

milliseconde, ce qui est assez éloigné de la chimie ionique où les vitesses de réactions sont de l'ordre de la seconde (Figure I.8).

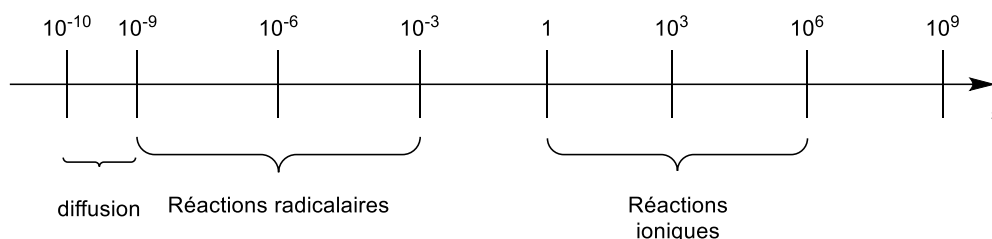


Figure I.8 – Echelle de temps des réactions chimiques

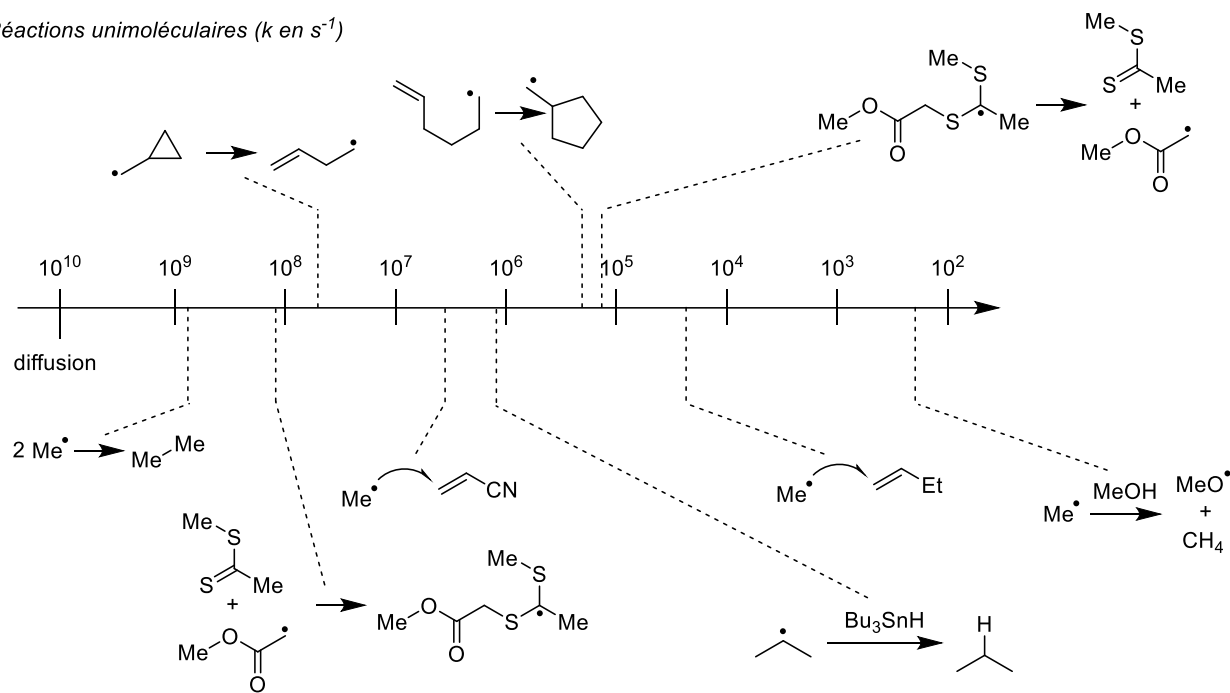
À titre d'exemple, lorsque deux radicaux se rencontrent, ils vont immédiatement se combiner (sauf dans le cas des radicaux persistants). En effet, la vitesse de cette réaction est de l'ordre de la diffusion ($k \sim 10^9\text{-}10^{10} \text{ mol}^{-1}.\text{L}^{-1}.\text{s}^{-1}$) et l'énergie d'activation est extrêmement faible (de l'ordre de 1 à 2 kcal.mol⁻¹).

Afin de mieux appréhender les ordres de grandeur des vitesses des réactions radicalaires, la figure I.9 recense quelques valeurs pour des étapes élémentaire abordées dans ce manuscrit.^{12,13} Les constantes de vitesse k des réactions bimoléculaire s'expriment en mol⁻¹.L⁻¹.s⁻¹. Dans le cas des réactions unimoléculaires, elles s'expriment en s⁻¹, ces réactions sont souvent employées comme horloges radicalaire car, en les mettant en compétition avec les autres procédés bimoléculaires, on peut estimer les constantes de vitesse de ces dernières.

La recombinaison de deux radicaux est un procédé bimoléculaire et dépend donc de la concentration en radicaux actifs au carré. Afin de privilégier des processus plus lents de propagation (k entre 10⁸ et 10⁴ mol⁻¹.L⁻¹.s⁻¹), il est impératif de travailler à des concentrations en radicaux faibles. Cette condition peut être obtenue par addition lente d'un réactif, par piégeage des radicaux par un métal (qui joue le rôle de radical persistant) ou par stockage des radicaux actifs (cf. partie I.3). Il est également possible de jouer sur la concentration du partenaire non radicalaire pour les réactions bimoléculaires, afin de les ralentir ou de les accélérer.

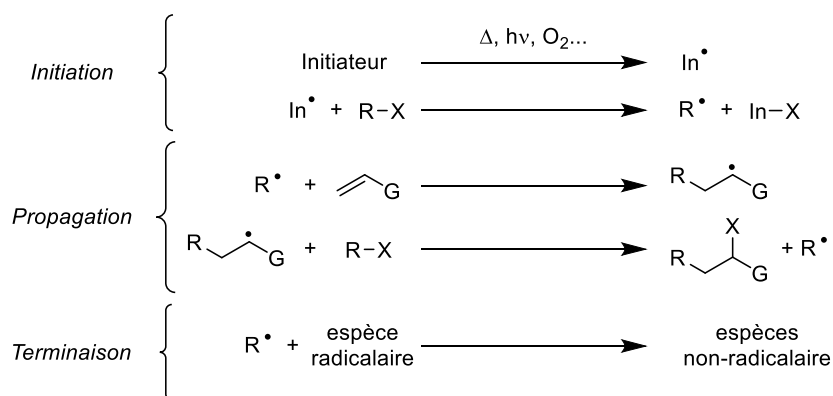
¹² M. Yan, J. C. Lo, J. T. Edwards, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12692–12714

¹³ M. L. Coote, *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 1230–1239.

Réactions unimoléculaires (k en s^{-1})Réactions bimoléculaires (k en $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)**Figure I.9** – ordres de grandeur des constantes de vitesse (à 25°C, dans le cas des dérivés dithiocarbonyles à 60°C)

I.2.2. Les différentes étapes du mécanisme




La plupart des réactions radicalaires suivent un mécanisme de propagation de chaîne.¹⁴ Ce mécanisme se décompose en trois phases : l'*initiation*, lors de laquelle les espèces radicalaires sont générées, la *propagation* durant laquelle le radical porteur de chaîne subit au moins une transformation avant d'être régénéré, et enfin l'étape de *terminaison* qui voit la disparition des espèces radicalaires (Figure I.10).

**Figure I.10** – Décomposition d'un mécanisme en chaîne d'une addition de type Kharasch

¹⁴ Pour la mise en évidence du mécanisme en chaîne de l'addition de HBr sur le bromure d'allyle : M. S. Kharasch, F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 2468–2496.

Lors de l'étape d'*initiation*, des radicaux sont générés à partir d'espèces non radicalaires, soit par rupture homolytique d'une liaison faible (décomposition thermique ou photochimique) soit par réaction d'oxydoréduction. Il existe un grand nombre de méthodes d'initiation en fonction du précurseur de radicaux employé. Parmi les initiateurs thermosensibles, les peroxydes et les composés diazo sont les plus répandus. Le choix de l'initiateur se fait en fonction de son temps de demi-vie à une température donnée et de la nature des radicaux générés par décomposition (Tableau I.1).

Tableau I.1 – Exemples d'initiateurs radicalaire

Nom (abréviation)	temps de demi-vie ($t_{1/2}$)	Mécanisme de décomposition
Azobisisobutyronitrile (AIBN)	1h à 82°C	
Peroxyde de dilauroyle (DLP)	1h à 79°C	
Peroxyde de dicumyle (DCP)	1h à 132°C	

Tous les initiateurs ne nécessitent pas l'usage d'une température élevée. Le triéthylborane, par exemple, qui génère des radicaux éthyle en présence d'oxygène peut être utilisé à température ambiante ou à froid.¹⁵

Une fois le radical initial généré par l'étape d'initiation. Les étapes qui suivent, où un radical est consommé et un nouveau radical formé, sont appelées étapes de propagations (Schéma I.3). Parmi les étapes de propagations les plus courantes, on retrouve les réactions de substitution homolytique (intra- et intermoléculaire), les additions de radicaux sur des systèmes π (addition sur une double liaison), et les fragmentations (le cas représenté ici est une β -fragmentation). Si la réaction suit un mécanisme en chaîne, au cours des étapes de propagation le radical initial est régénéré.

¹⁵ (a) K. Nozaki, K. Oshima, K. Uchimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2547–2549. (b) pour une revue, voir : C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3415–3434.

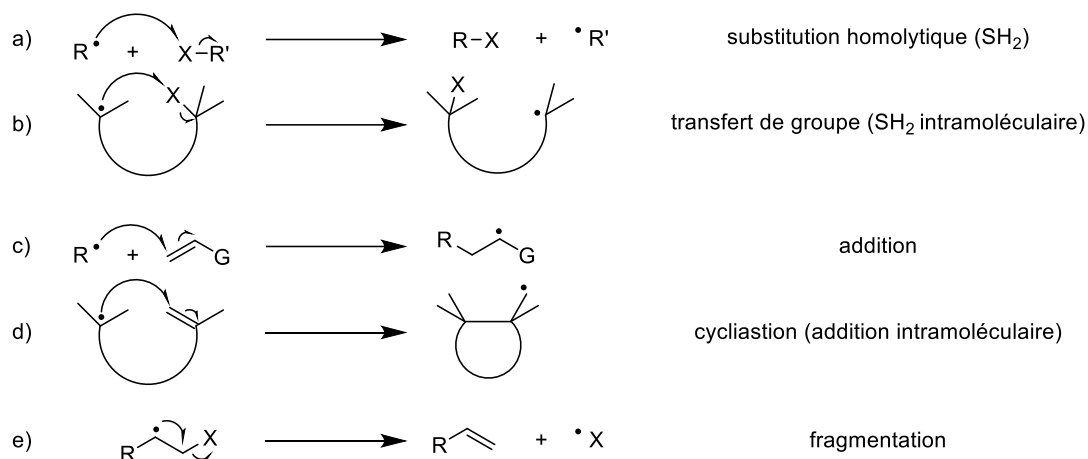


Schéma I.3 – Réactions élémentaire de propagation de la chaîne principales

En principe, lors d'un mécanisme par propagation de chaîne, le nombre de cycles pourrait continuer à partir du moment où un radical est généré. Cependant, les étapes de terminaison viennent justement terminer les chaînes radicalaires (Schéma I.4). Elles se décomposent en trois classes : recombinaison de radicaux, dismutation et réaction d'oxydoréduction. Ces réactions partent toutes d'un mélange d'espèces radicalaires pour aboutir à des espèces non-radicalaires.

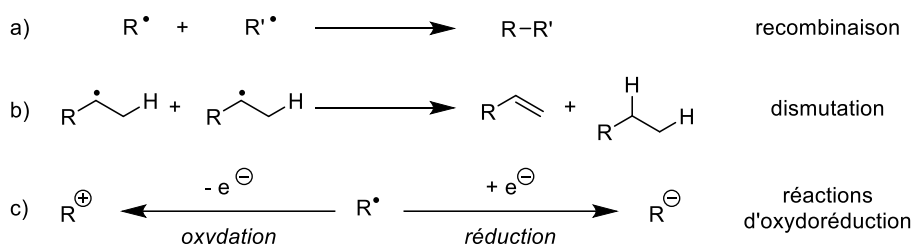


Schéma I.4 – Réactions élémentaire de terminaison

Les réactions de recombinaison et de dismutation sont bimoléculaires, leur vitesse dépend du carré de la concentration en radicaux actifs, elles peuvent donc être évitées dans la majeure partie des cas en jouant sur des effets de dilution des radicaux (comme vu dans la partie I.2.1).

I.2.3. La chimie des hydrures d'étain

La chimie radicalaire des hydrures d'étain a pris, depuis les années 50, une place très (trop ?) importante dans la manière d'aborder la chimie radicalaire.¹⁶ En effet, l'hydruire de tributylétain réagit avec divers groupements fonctionnels (groupements halogénés, isonitrile, soufrés, sélénisés, nitro et xanthates) et permet leur réduction sélective tout en possédant une

¹⁶ (a) H. G. Kuivila, L. W. Menapace, C. R. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3584–3586. (b) H. G. Kuivila, *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 299–305.

grande tolérance fonctionnelle pour les autres fonctions chimiques.¹⁷ La toxicité de ce réactif ainsi que les difficultés rencontrées lors des purifications ont cependant laissé une marque durable sur l'image de la chimie radicalaire auprès de la communauté des chimistes organiciens.

Néanmoins, cette chimie constitue l'exemple parfait pour développer les concepts de la partie précédente et étudier un cas concret de mécanisme par propagation de chaîne (Schéma I.5). Le radical formé par décomposition de l'initiateur In^\bullet vient abstraire l'hydrogène du tributylétain et ainsi former le radical stannylé (la liaison Sn-H étant particulièrement faible : $\text{BDE Sn-H} = 74 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Celui-ci va réagir avec le réactif R-X et générer le radical R^\bullet ainsi que le composé $\text{Bu}_3\text{Sn-X}$. Enfin le radical R^\bullet peut abstraire l'hydrogène de l'hydruure de tributylétain pour former l'alcane R-H et régénérer le radical stannylé. On a donc bien un mécanisme en chaîne avec régénération du radical porteur de chaîne.

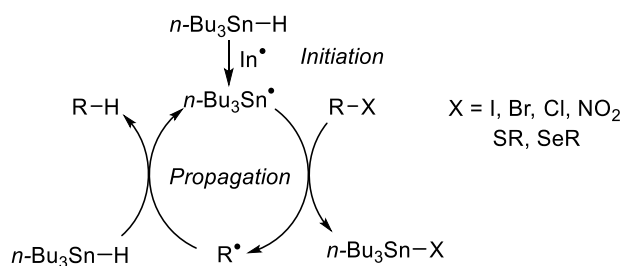


Schéma I.5 – Mécanisme en chaîne

Le cas représenté dans le Schéma I.5 correspond à une réaction de réduction assez simple où peu de paramètres sont à prendre en compte pour contrôler le flux de radicaux (sauf la quantité d'initiateur et la température). Il est cependant possible pour le radical R^\bullet de subir plusieurs transformations (addition, cyclisation...) avant de capturer un hydrogène. Dans ce cas, il faut ajuster la concentration en hydruure de tributylétain et la concentration du milieu réactionnel pour s'assurer que ces réactions sont plus rapides que l'étape de réduction.

La synthèse de l'hirsutène **I-1** par le groupe de Curran est un très bon exemple de ce genre de combinaison d'étapes (Schéma I.6).¹⁸ Ainsi, après l'initiation, une première cyclisation 5-*exo-trig* suivie d'une deuxième cyclisation 5-*exo-dig*, permet la formation de la structure tricyclique de l'hirsutène. Enfin, la capture par le radical vinylique de l'hydrogène de l'hydruure de tributylétain vient clore le cycle.

¹⁷ Pour des revues sur la chimie des hydruures d'étain, voir : (a) M ; Pereyre, J. -P. Quintard, A. Rahm, *Tin in organic synthesis*. Butterworth & Co., **1987**. (b) A. G. Davies, *Organotin chemistry*. John Wiley & Sons, **2006**.

¹⁸ D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448–1449.

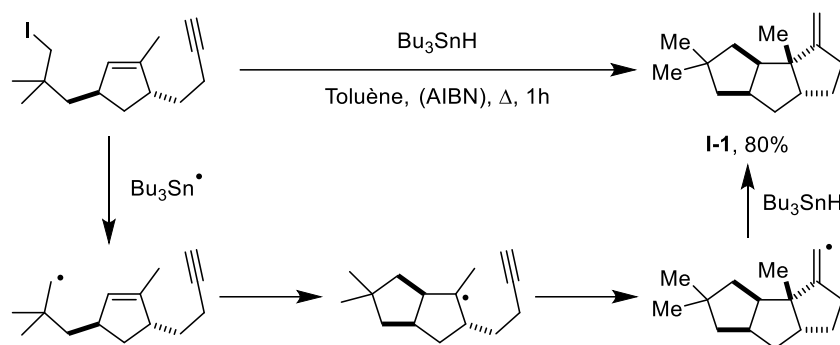


Schéma I.6 – Exemple d'utilisation en synthèse totale

Il est relativement aisé de faire intervenir des cyclisations intramoléculaires avant l'étape de réduction. Lorsque qu'une étape bimoléculaire (addition intermoléculaire) sur une oléfine est désirée, c'est tout l'armada de concept de polarité et de connaissance des vitesses de réaction qui est nécessaire pour obtenir un système où l'addition est possible, quand elle est possible. Par le contrôle subtil de la concentration absolue et relative des radicaux qu'elle exerce, la chimie par transfert de xanthate permet, elle, d'effectuer des additions intermoléculaires en s'affranchissant presque totalement des considérations de polarité et de concentration.

I.3. La réaction d'addition par transfert de xanthate

I.3.1. Aux Origines

Les dithiocarbonates aussi appelés xanthates ont été décrit pour la première fois par Zeise en 1822.¹⁹ Le nom xanthate proviendrait du grec ξανθος (xanthos) qui signifie jaune, du fait de la couleur des sels métalliques de xanthate.

Dans le cadre de la chimie ionique la transformation la plus connue est l'élimination de Chugaev qui sera abordée dans le détail plus tard. La chimie des xanthates S-propargyliques,²⁰ bien qu'encore peu exploitée, est également un outil extrêmement puissant pour la conversion d'un groupement hydroxyle en groupement partant.

Du point de vue de la chimie radicalaire, les xanthates sont avant tous connus pour la réaction de désoxygénation de Barton-McCombie qui fait intervenir la rupture de la liaison R'-

¹⁹ (a) W. C. Zeise, *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173. (b) W. C. Zeise, *J. Chem. Phys.* **1822**, 36, 1.

²⁰ (a) J. Boivin, E. Henriët, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9739–9740. Pour une revue : (b) S. Z. Zard, *Synthesis* **2019**, 51, 1006–1020.

O et pour la réaction d'addition-transfert de xanthate développée au laboratoire qui joue sur la rupture de la liaison R-S.²¹

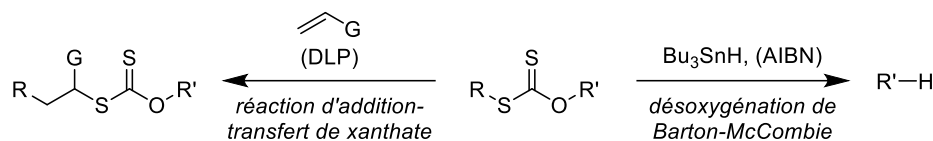


Schéma I.7 – Structure des xanthates

La réaction de désoxygénation de Barton-McCombie est particulièrement puissante surtout dans le cas d'alcools secondaires.²² Des alternatives à l'utilisation de l'hydru de tributylétain²³ ainsi que des modifications pour adapter cette réaction aux alcools primaires et tertiaires ont ensuite été développées.²⁴ Sa compatibilité avec de nombreux groupements fonctionnels en fait un outil extrêmement utile en fin de synthèse totale ou pour fonctionnaliser des produits complexes.

Le groupe de Bach, dans le but de mettre en valeur les produits issus de leur cycloaddition [2+2] énantiosélective,²⁵ ont effectué la synthèse du xanthate **I-2** à partir de l'alcool correspondant (avec un rendement de 87%). La conversion d'un alcool en xanthate se fait par déprotonation (avec NaH), puis piégeage de l'alcoolate avec CS₂ et enfin piégeage de l'anion xanthate par un électrophile (ici MeI).

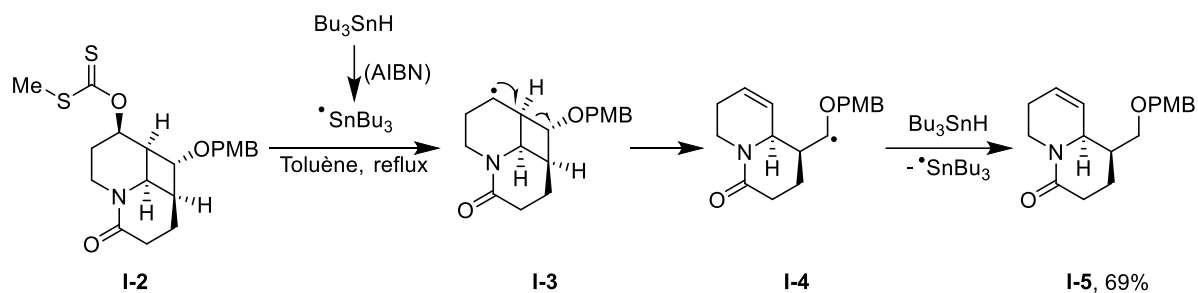


Schéma I.8 – Réaction de désoxygénation de Barton-McCombie

En présence d'hydru de tributylétain et d'AIBN (en tant qu'amorceur), le radical stannylé est généré et va s'additionner sur la double liaison C=S du xanthate et, après fragmentation, conduire à la formation du radical **I.3**. Celui-ci va effectuer une β -fragmentation

²¹ S. W. McCombie, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2018**, 74, 4969–4979.

²² D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1975**, 1574–1585.

²³ D. H. R. Barton, D. Ok Jang, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5709–5712.

²⁴ (a) D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, A. Stange, *Synthesis* **1981**, 1981, 743–745. (b) D. H. R. Barton, D. Crich, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 774–775.

²⁵ R. Brimiouille, T. Bach, *Science* **2013**, 342, 840–843.

qui va amener au radical **I.5**, qui ferme le cycle radicalaire par abstraction de l'hydrogène de l'hydrure de tributylétain.

Le mécanisme de l'addition du radical stannylé sur le xanthate a été pendant un temps sujet à débat²⁶ et l'équipe de Barton a entrepris une réaction de compétition afin de prouver le mécanisme (Schéma **I.9**).²⁷ Les deux xanthates **I-6a** et **I-6b**, dérivés *S*-méthyle et *S*-isopropyle du cholestanol, ont ainsi été mis en présence d'un seul équivalent d'hydrure de tributylétain et d'une quantité catalytique d'AIBN. Une fois la réaction terminée, seul le produit isopropylé a réagi mais plutôt que le produit désoxygéné, c'est le xanthate stannylé **I-7b** qui a été obtenu.

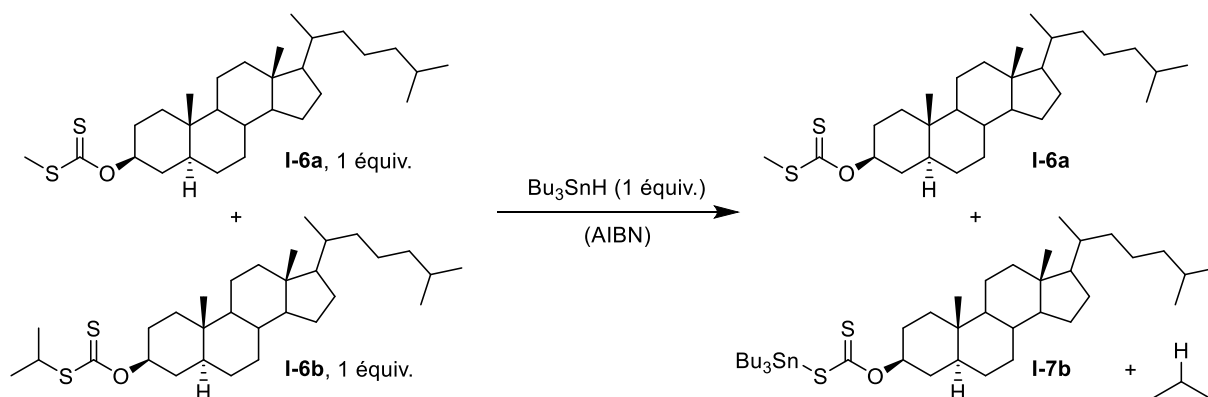


Schéma **I.9** – Mise en évidence de la rupture de la liaison C-S

Bien que la controverse fut au début liée au mode d'interaction du radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ avec la fonction xanthate, ces résultats, en plus de répondre à cette première interrogation (l'addition du radical stannylé est insensible à l'encombrement stérique, il s'additionne donc sur le soufre du thiocarbonyle et non le soufre « thiol » de la fonction xanthate) a mis en valeur deux points cruciaux.

Il n'y a pas de raison pour que le radical stannylé discrimine un des deux xanthates, l'addition a donc lieu sur les deux mais un seul fournit le produit final. Cela signifie que l'addition du radical stannylé sur le groupement thiocarbonyle est réversible. De plus, le produit **I-7a** a été obtenu par rupture de la liaison C-S, cela signifie qu'après addition la fragmentation selon la liaison C-S est en compétition avec la fragmentation selon la liaison C-O. Comme les radicaux formés par l'une ou l'autre de ces fragmentations sont thermodynamiquement

²⁶ P. J. Barker, A. L. J. Beckwith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 683–684.

²⁷ (a) D. H. R. Barton, D. Crich, A. Löbberding, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 646–647. (b) D. H. R. Barton, D. Crich, A. Löbberding, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2329–2338.

équivalents (radicaux alkyles secondaires) cela signifie que la fragmentation selon la liaison C-S est la plus rapide.

I.3.2. Mécanisme

Les observations mentionnées plus haut ont conduit au développement de la chimie radicalaire par transfert de xanthate qui repose sur la rupture de la liaison C-S du xanthate (Schéma **I.10**).²⁸ Dans cette réaction, une liaison C-C et une liaison C-S sont formées avec une économie d'atome parfaite. Le groupement porté par l'oxygène est en général le groupement éthyle, il peut cependant être remplacé par d'autres groupements (isopropyle, néopentyle...). Il est également possible d'employer d'autres dérivés dithiocarbonyles où le groupement hydroxyle OR' est remplacé par un groupement thiol (SR), phényle (Ph) ou amine (NR₂).^{28g} Ces dérivés sont cependant soit plus difficiles d'accès (cas des trithiocarbonates et des dithioesters) soit moins réactifs (cas des dithiocarbamates avec des substituants alkyles sur l'azote), et les xanthates ont finalement été préférés.

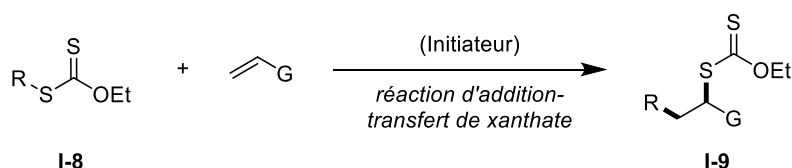


Schéma **I.10** – Addition-transfert d'un xanthate sur une oléfine

Avant de s'intéresser au mécanisme de la réaction d'addition-transfert, il est utile de se pencher sur l'étape d'initiation (Schéma **I.11**). L'initiateur le plus fréquemment utilisé pour cette chimie est le DLP (peroxyde de dilauroyle), car il est peu cher, est lourd et se présente sous forme solide donc est facile à peser. Sous l'effet de la chaleur, il se décompose en deux radicaux carboxyle, qui libèrent du CO₂ pour générer des radicaux undécyles. Ce radical primaire va s'ajouter sur le groupement thiocarbonyle du xanthate **I-8** pour fournir le radical tertiaire **I-10a**. Ce radical, fortement stabilisé par la présence de trois hétéroatomes, ne peut pas dimériser (ou alors lentement et réversiblement), n'a pas d'hydrogènes en β (ne peut

²⁸ Pour des revues, voir : (a) S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 672–685. (b) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Pure Appl. Chem.* **2010**, 83, 519–551. (c) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Synlett* **2016**, 27, 680–701. (d) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Isr. J. Chem.* **2017**, 57, 202–217. (e) S. Z. Zard, *Chem. – Eur. J.* **2020**, 26, 12689–12705. Pour une analyse exhaustive du mécanisme, voir : (f) S. Z. Zard, *Helv. Chim. Acta* **2019**, 102, e1900134. Pour les origines de cette réaction, et son emploi en polymérisation, voir : (g) S. Z. Zard, *Macromolecules* **2020**, 53, 8144–8159.

donc pas dismuter) et ne peut donc évoluer que par fragmentation.²⁹ Trois options sont possibles : fragmenter selon la liaison C-O ce qui produirait un radical éthyle très instable, fragmenter selon la liaison C-S nouvellement formée ce qui régénérerait le radical undécyle lui aussi primaire donc très peu stable ou bien fragmenter selon la dernière liaison C-S et générer le radical R' **I-11a**. Cette fragmentation entraîne également la formation du xanthate d'undécyle **I-12**, un sous-produit inévitable lié au mode d'initiation.³⁰

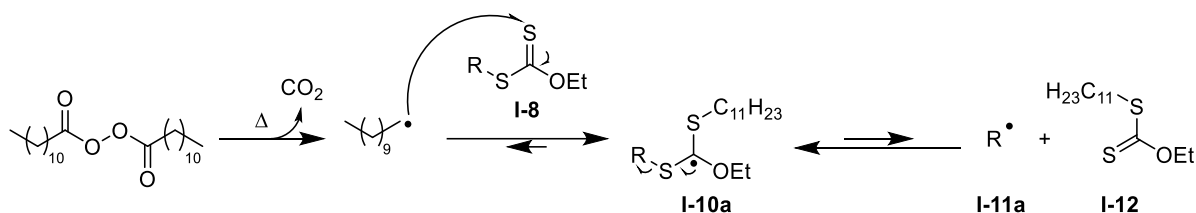


Schéma I.11 – Mode d'initiation

Une fois l'initiation effectuée, le radical R' peut réagir de deux manières : soit s'additionner sur le groupement thiocarbonyle du xanthate de départ soit s'additionner sur une oléfine. La première réaction est environ 10^2 à 10^4 fois plus rapide que la seconde (voir Figure **I.9**) ce qui témoigne du caractère radicophile des xanthates. Dès la formation du radical R' il sera donc immédiatement piégé par un xanthate de départ **I-8** sous la forme du radical **I-10b**. Comme vu lors de l'étape d'initiation (avec **I-10a**), ce radical est très stabilisé, ne dimérise pas (ou très lentement) et ne peut pas dismuter, il peut donc s'accumuler et ne peut évoluer que par fragmentation. La fragmentation selon la liaison C-O n'a pas lieu pour les mêmes raisons que précédemment et c'est la fragmentation selon la liaison C-S, plus rapide, qui vient libérer le radical R' en solution. L'addition du radical R' sur le xanthate de départ, réversible, est donc une étape dégénérée. Le radical **I-10b**, dit « en veille », joue le rôle de réservoir à radicaux car l'équilibre est rapide et fortement en sa faveur.

Le radical R', généré continuellement en faible quantité par l'équilibre avec **I-10b**, peut alors s'additionner sur une oléfine pour fournir le radical adduit **I-11b** qui va être immédiatement piégé par un xanthate pour former de nouveau un radical « en veille » **I-10c**. Ce dernier peut fragmenter selon ses deux liaisons C-S, soit en régénérant le radical **I-11b** soit

²⁹ Ces radicaux peuvent être oxydés par un radical carboxyle issu du DLP, mais ce procédé de terminaison, bimoléculaire, est peu favorisé lorsque la quantité de DLP utilisée est faible.

³⁰ Durant sa thèse, le Dr. Nicolas Legrand a isolé les sous-produits issus de l'initiation (recombinaison en cage du radical undécyle) et a estimé que la proportion de DLP réellement initiatrice est de 25% de la quantité ajoutée (une molécule de DLP génère deux radicaux). Si on ajoute 10 mol% de DLP, on devrait donc générer 5 mol% du xanthate **I-12** : N. Legrand, *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, **2001**.

en formant le produit d'addition **I-9** ce qui libère le radical R^\bullet et permet de poursuivre le mécanisme en chaîne. En faisant abstraction des effets polaires, la fragmentation du radical **I-10c** dépend presque uniquement de la stabilité relative des radicaux **I-11a** et **I-11b**, il est donc impératif que le radical de départ **I-11a** soit plus stable que le radical adduit **I-11b**. Dans le cas inverse, il y a accumulation du radical **I-11b** et donc polymérisation ; ce cas de figure est à la base de la polymérisation selon le procédé RAFT/MADIX.³¹

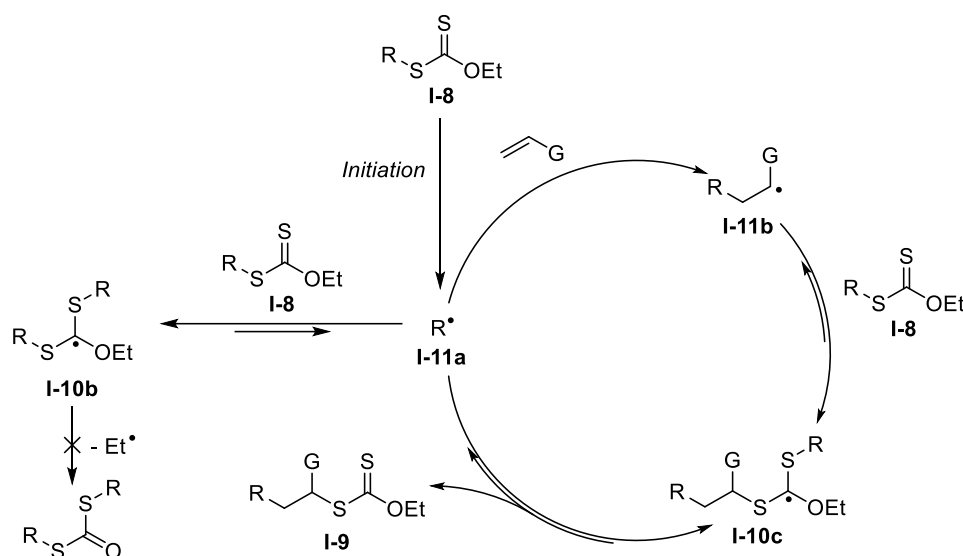


Schéma I.12 – Mécanisme général de la réaction par transfert de xanthate

Dans ce mécanisme, on peut distinguer, deux types de radicaux, les radicaux actifs **I-11** et les radicaux « en veille » **I-10**. Ces derniers permettent de réguler la concentration absolue et relative (il imposent un rapport $[I-11a]/[I-11b]$ constant) des radicaux actifs ce qui permet de travailler à des concentrations élevées voire sans solvant. Le temps de vie des radicaux actifs est artificiellement prolongé, ce qui leur permet de réagir sur des oléfines non-activées, d'effectuer des éliminations considérées comme lentes, de s'additionner sur des composés aromatiques... Cela permet de s'affranchir des limites classiques de la chimie radicalaire et dans une large mesure des considérations de polarité.

Le groupe de Melchiorre a décrit une version catalytique de la chimie des xanthates (où le xanthate est formé in-situ à partir d'un électrophile, s'additionne puis vient libérer le sel de xanthate qui peut revenir s'ajouter sur l'électrophile).³² Cette méthode, bien qu'extrêmement

³¹ D. Taton, M. Destarac, S. Z. Zard, in *Handbook RAFT Polymerization*, John Wiley & Sons, Ltd, **2008**, pp. 373–421.

³² (a) B. Schweitzer-Chaput, M. A. Horwitz, E. de Pedro Beato, P. Melchiorre, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 129–135. (b) D. Mazzarella, G. Magagnano, B. Schweitzer-Chaput, P. Melchiorre, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5876–5880. (c) S. Cuadros, M. A. Horwitz, B. Schweitzer-Chaput, P. Melchiorre, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5484–5488. (d) D. Spinnato,

intéressante (surtout pour la génération de radicaux acyles), est limitée à l'utilisation d'oléfines activées et est soumise aux questions de polarité des radicaux (le système de régulation de la concentration en radicaux par des radicaux « en veille » est alors inexistant sinon limité), elle ne sera donc pas discutée par la suite.

I.3.3. Synthèse des xanthates

Excepté quelques cas spécifiques, les xanthates portent un groupement éthyle sur l'oxygène, tout d'abord pour garantir que la fragmentation d'un des radicaux « en veille » selon la liaison C-O ne se fasse pas, mais aussi pour leur facilité d'accès. Le sel de d'O-éthylxanthate de potassium est en effet peu cher³³ et disponible en grande quantité car utilisé comme agent de flottation dans l'industrie minière.³⁴ À partir de ce sel, de nombreuses voies d'accès aux xanthates existent, les principales sont représentées dans le Schéma I.13.

L'anion xanthate est un bon nucléophile et peut donc réagir par substitution d'un groupement partant (voie a) ou par addition sur un accepteur de Michael.³⁵ La dimérisation du sel de xanthate en conditions oxydantes fournit le bis-xanthate correspondant qui peut réagir en tant qu'électrophile (voie b)³⁶ ou en tant que radiphile (voie c)³⁷ en fonction du partenaire réactionnel.

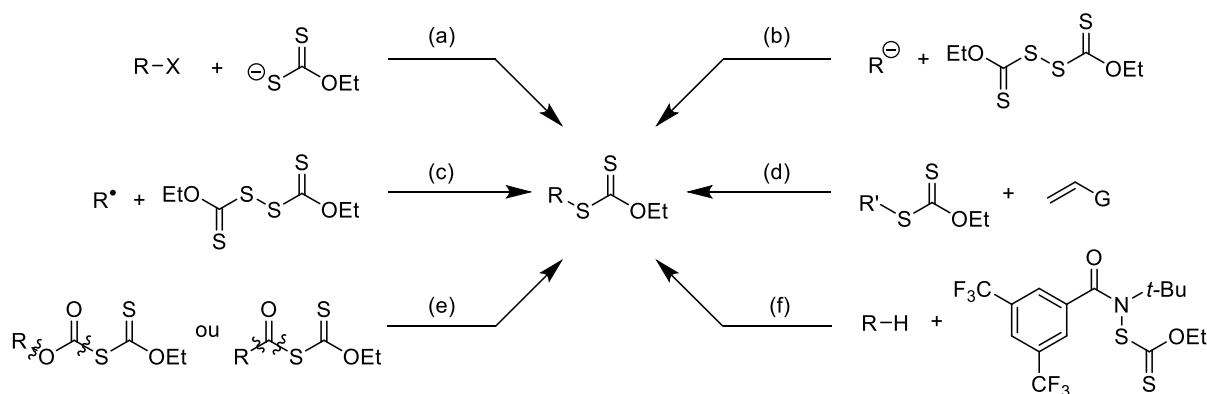


Schéma I.13 – Différentes voies de synthèse des xanthates

B. Schweitzer-Chaput, G. Goti, M. Ošeka, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 9485–9490. (e) E. de P. Beato, D. Mazzarella, M. Balletti, P. Melchiorre, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 6312–6324. (f) E. de Pedro Beato, D. Spinnato, W. Zhou, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 12304–12314.

³³ 10-15 \$/kg, www.chemicalbook.com, consulté le 11/11/2021, le prix est nettement moins cher à la tonne.

³⁴ K.-M. Roy, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2000**.

³⁵ G. Binot, B. Quiclet-Sire, T. Saleh, S. Z. Zard, *Synlett* **2003**, 0382–0386.

³⁶ F. Gagosz, S. Z. Zard, *Synlett* **2003**, 2003, 387–389.

³⁷ G. Bouhadir, N. Legrand, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 277–280.

Le produit d'une réaction d'addition-transfert d'un xanthate sur une oléfine porte lui aussi la fonction xanthate (voie d). En fonction du groupement G, particulièrement de ses effets stabilisateurs de radicaux, une ou plusieurs additions peuvent être envisagées.

La photolyse d'un xanthate d'acyle, obtenu à partir d'un alcool ou d'un acide carboxylique, conduit à un xanthate après décarbonylation³⁸ ou décarboxylation³⁹ (voie e), cette méthode radicalaire est particulièrement efficace pour la synthèse de xanthates tertiaires.⁴⁰

Enfin, en 2016, le groupe d'Alexanian a développé une méthode de « C-H xanthylation » à l'aide d'un *N*-xanthylamide employé sous irradiation (voie f).⁴¹ La sélectivité de cette réaction n'est cependant pas optimale, mais elle peut s'avérer extrêmement puissante si une des liaisons C-H possède une BDE largement inférieure aux autres liaisons C-H du substrat (et que le radical formé par l'abstraction possède un caractère nucléophile). Une version analogue d'introduction d'un xanthate à la place d'un acide carboxylique a également été décrite (bien que cette méthode soit équivalente à la voie e, mais en une étape, sans avoir à former le xanthate d'acyle).^{41c}

I.3.4. Quelques exemples d'additions

La chimie des xanthates, par sa capacité à donner aux radicaux actifs une durée de vie artificiellement longue, permet de nombreuses transformations considérées comme difficiles sinon impossibles dans un contexte radicalaire.

I.3.4.1. Addition intermoléculaire sur une oléfine

L'addition-transfert de xanthate sur des oléfines non-activées constitue ainsi la plus connue des applications de la chimie des xanthates. Le radical initial, de par sa relativement longue durée de vie, peut s'additionner sur des oléfines même lorsque les effets polaires ou stériques sont défavorables.

La force de cette réaction provient des conditions douces et neutres employées (par rapport à la chimie ionique), il est ainsi possible de créer des structures possédant des

³⁸ (a) D. H. R. Barton, M. V. George, M. Tomoeda, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1967–1974. (b) P. Delduc, C. Tailhan, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 308–310.

³⁹ J. E. Forbes, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2034–2036.

⁴⁰ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 1450–1462.

⁴¹ (a) W. L. Czaplyski, C. G. Na, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13854–13857. (b) E. N. Jenkins, W. L. Czaplyski, E. J. Alexanian, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2350–2353. (c) C. G. Na, D. Ravelli, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 44–49.

fonctionnalités polaires et réactives (du côté du xanthate comme de l'oléfine) qu'il serait difficile de faire cohabiter dans un autre contexte.

Il est ainsi possible de réaliser des additions sur des oléfines portant des centres chiraux (en les gardant intacts) tel que le dérivé de la vinylglycine **I-13**,⁴² cette méthode permet d'accéder facilement à un grand nombre d'acide α -aminés non naturels de structure similaire à **I-14**. L'introduction de groupements extrêmement sensibles comme le motif dichlorocétone du xanthate **I-15** permet de contourner les limitations de la chimie ionique.⁴³ Enfin, l'absence de groupement protecteur sur la Pleuromutiline (**I-17**), lors de l'addition sur sa double liaison témoigne de la tolérance fonctionnelle de cette réaction.⁴⁴

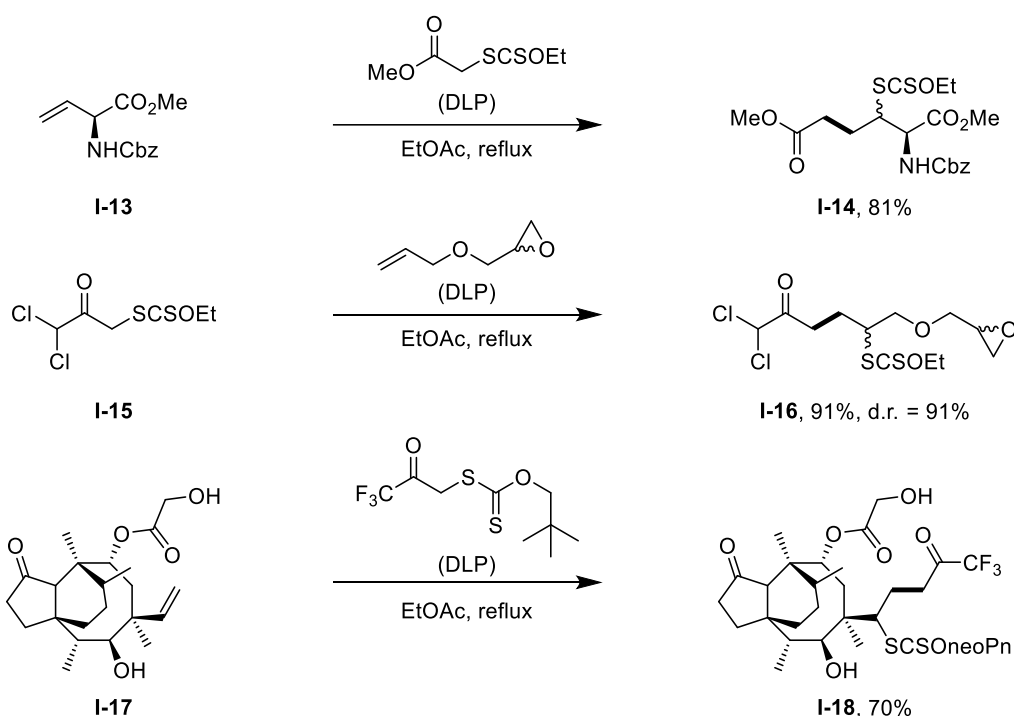


Schéma I.14 – Exemples d'additions et tolérance fonctionnelle

Cette chimie a été employée dans de nombreux contextes. Elle permet par exemple la synthèse de nombreux composés fluorés par la diversité des oléfines et des xanthates employables (tel que le xanthate **I-19**).⁴⁵ L'introduction de nombreux hétéroatomes d'un côté

⁴² S.-G. Li, F. Portela-Cubillo, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1888–1891.

⁴³ (a) L. Anthore, S. Li, L. V. White, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5320–5323. (b) L. Anthore-Dalion, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5545–5548. Pour une revue sur la formation de cétones à l'aide de la chimie des xanthates : S. Z. Zard, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1722–1733.

⁴⁴ E. Bacqué, F. Pautrat, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2002**, 2312–2313.

⁴⁵ (a) P. Salomon, W. Kosnik, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7144–7153. Pour une revue, voir : (b) S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6891–6912.

comme de l'autre est possible : amines (protégées),^{28c,46} phosphonates,^{36,47} trialkoxysilanes,⁴⁸ esters boroniques,⁴⁹ β -lactames,⁵⁰ azétidine⁵¹...

De plus les radicaux sont stabilisés par la présence d'un noyau aromatique en alpha, des xanthates tel que le dérivé d'oxadiazole **I-21** ont donc été additionnés avec succès sur diverses oléfines.⁵²

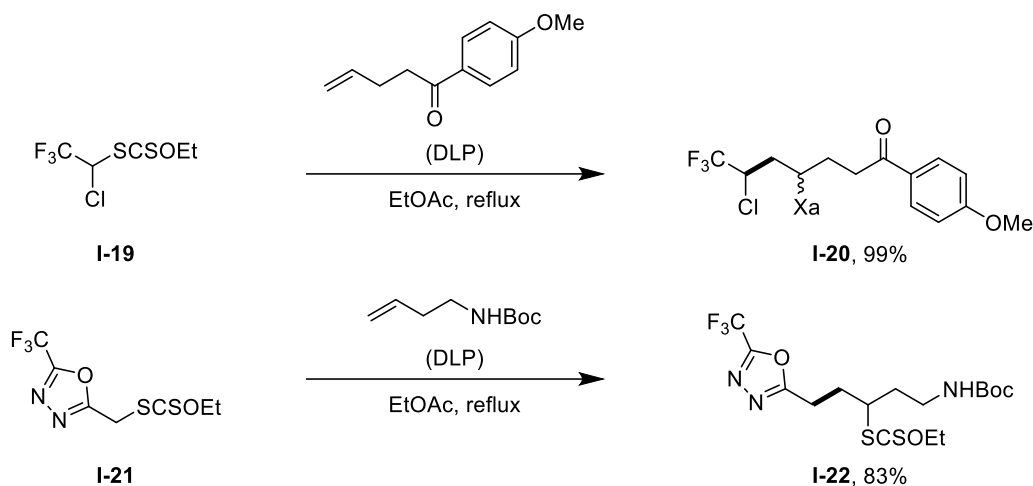


Schéma I.15 – Exemples d'additions et introduction de groupements fonctionnels variés

Les radicaux cyclobutyle (un peu) et cyclopropyle (surtout) sont déstabilisés par la tension de cycle (augmentation du caractère σ du radical), les xanthates ont cependant été employés dans de nombreux cas de figure où un radical compris dans un cycle à 3 ou 4 chaînons est formé. L'azétidine **I-23**⁵¹ ainsi que le cyclopropène **I-25**,⁵³ et d'autres composés insaturés tendus peuvent être ainsi employés en tant que partenaires d'addition. Ces oléfines sont généralement de bons accepteurs de radicaux, malgré le fait qu'elles ne soient pas terminales. Le xanthate de cyclobutanone **I-27** peut même être employé dans une addition radicalaire sur une oléfine non activée (la stabilisation de la cétone adjacente permettant ici de compenser la déstabilisation liée à la tension de cycle).⁵⁴

⁴⁶ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3279–3282.

⁴⁷ M. Corbet, M. de Greef, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 253–256.

⁴⁸ B. Quiclet-Sire, Y. Yanagisawa, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2324–2326.

⁴⁹ Ces cas seront discutés en détail dans le chapitre suivant.

⁵⁰ S. Z. Zard, B. Quiclet-Sire, *Heterocycles* **2010**, *82*, 263.

⁵¹ S. Han, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3680–3689.

⁵² (a) L. Qin, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1577–1580. (b) Z. Ferjancic, B. Quiclet-Sire, S. Zard, *Synthesis* **2008**, *2008*, 2996–3008.

⁵³ (a) N. Legrand, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815–9818. (b) Z. Ferjančić, Ž. Čeković, R. N. Saičić, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2979–2982.

⁵⁴ G. Binot, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7703–7706.

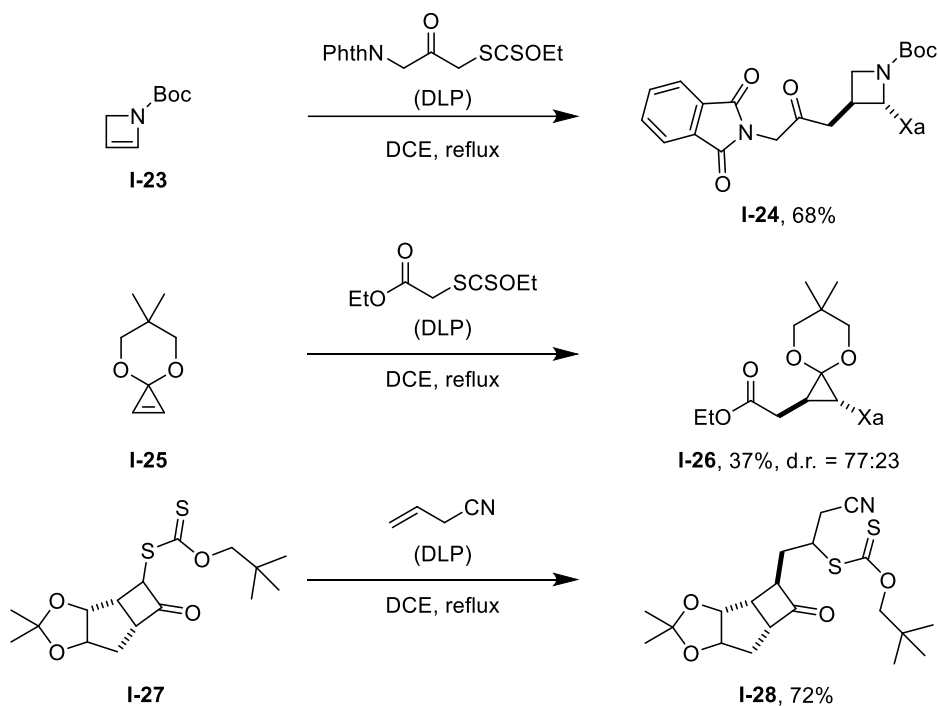


Schéma I.16 – Exemples d'additions et systèmes tendus

D'autre part, la chimie radicalaire a, par l'intermédiaire des dérivés stannylés d'abord, été largement employée dans des réactions d'allylation et de vinylation. Les sulfones vinyliques et allyliques ont ensuite peu à peu remplacé les dérivés de l'étain et ont été employées avec succès dans des réactions avec des xanthates (Schéma I.17). Il est ainsi possible de remplacer un xanthate par un motif dichlorovinyle à l'aide du réactif **I-30**.⁵⁵ La β -fragmentation du radical adduit conduit à la formation de la double liaison. L'extrusion de SO_2 du radical sulfonyle formé va venir propager la chaîne. Les réactions d'allylation radicalaire seront discutées en détail dans le chapitre **VIII**.

⁵⁵ (a) F. Bertrand, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1943–1946. (b) Z. Li, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2868–2871.

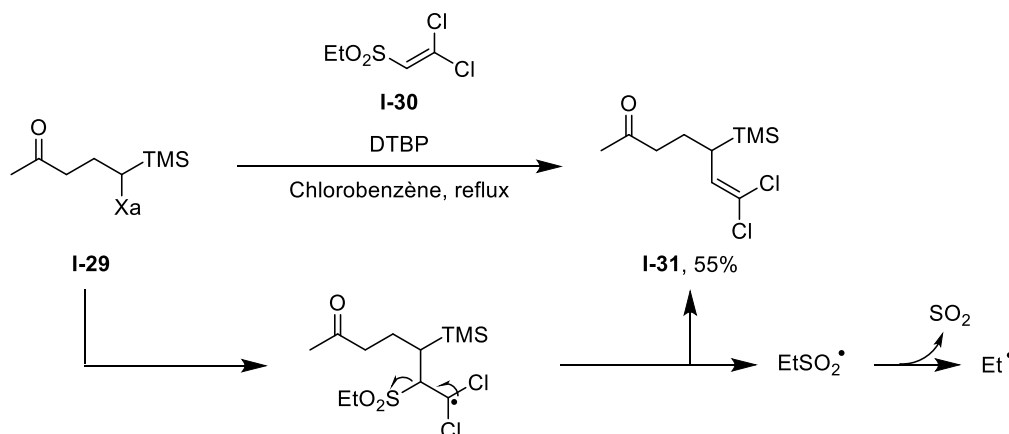


Schéma I.17 – Addition suivies d’une fragmentation : vinylation

I.3.4.2. Addition intramoléculaire sur une oléfine

Les réactions radicalaires sont reconnues pour leur capacité à former des cycles à 5 chaînons. La formation de cycles de toute taille est en principe possible mais la cyclisation 5-*exo-trig* est en générale la seule suffisamment rapide ($k = 2,3 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ dans le cas du radical 5-hexényle) pour entrer en compétition avec les autres réactions radicalaires (on tombe à $k \sim 10^2 \text{ s}^{-1}$ pour la formation d’un cycle à 7 chaînons).^{4a}

La chimie des xanthates permet cependant de prolonger le temps de vie des radicaux dans le milieu réactionnel, les cyclisations pour former des cycles à 4, 6, 7 ou 8 chaînons deviennent alors réalisables. Le composé tricyclique **I-33**, qui possède le même squelette que la pleuromutiline **I-17**, a ainsi été obtenu par cyclisation 8-*endo-trig*, dans ce cas la cyclisation est facilitée par la contrainte imposée par les cycles existants.⁵⁶

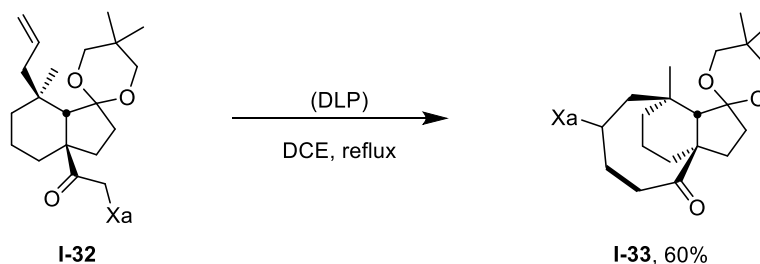


Schéma I.18 – Formation de cycles de taille moyenne par addition-transfert intramoléculaire

⁵⁶ E. Bacqué, F. Pautrat, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2003**, 5, 325–328.

I.3.4.3. Addition sur un heteroaromatique

Les additions intermoléculaires de type Minisci par des xanthates sur des composés hétéroaromatiques ont été réalisées par le groupe de Miranda⁵⁷ ainsi qu’au sein du laboratoire.⁵⁸ Les additions sur les pyridines et les pyrazines substituées sont particulièrement efficaces. Dans ce cas, il faut cependant employer une quantité stœchiométrique de DLP afin d’oxyder le radical adduit (suivi d’un rétablissement de l’aromaticité par élimination d’un proton). Il est ainsi possible d’introduire de nombreux groupements polaires ainsi que des chaînes alkyles allant du groupement méthyle au groupement *tert*-butyle.

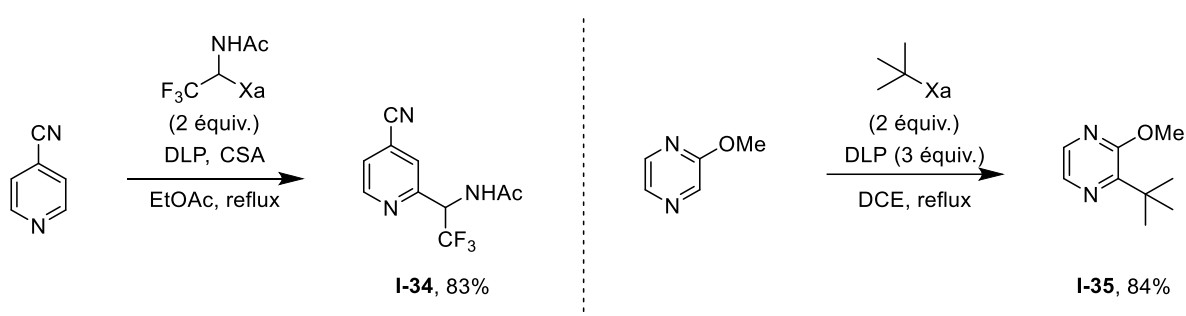


Schéma I.19 – Addition intermoléculaire sur des systèmes aromatiques

L’addition intramoléculaire est plus aisée que dans le cas intermoléculaire et a donc été plus largement documentée. Comme dans le cas précédent, le peroxyde joue à la fois le rôle d’initiateur et d’oxydant et est donc employé en quantité stœchiométrique. La formation de cycle de 5 à 7 chaînons de cette manière est relativement aisée.^{59,60} En fonction du type de cycle désiré, il est possible d’apporter une certaine diversité structurale soit par l’intermédiaire des xanthates employés comme dans le cas de la synthèse de la pyridine **I-37**, soit par l’intermédiaire d’une oléfine comme dans la synthèse de la pyridoazépinone **I-39** (Schéma **I.20**).

⁵⁷ (a) Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jiménez-Montañó, L. D. Miranda, *Chem. Commun.* **2003**, 2316–2317. (b) O. Guadarrama-Morales, F. Méndez, L. D. Miranda, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4515–4518. (c) F. Coppa, F. Fontaria, F. Minisci, G. Pianese, P. Tortoreto, L. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 687–690.

⁵⁸ (a) M.-G. Braun, G. Castanedo, L. Qin, P. Salvo, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2017**, 19, 4090–4093. (b) Q. Huang, L. Qin, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2018**, 74, 5804–5817. (c) Q. Huang, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2018**, 20, 1413–1416. (d) V. L. Revil-Baudard, J.-P. Vors, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2018**, 20, 3531–3535. (e) X. Chen, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2020**, 22, 3628–3632.

⁵⁹ Pour une revue, voir : M. E. Qacemi, L. Petit, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5707–5719.

⁶⁰ (a) Y. Laot, L. Petit, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3426–3429. (b) B. Quiclet-Sire, N. D. M. Tran, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5514–5517. (c) L. Petit, I. Botez, A. Tizot, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3220–3224. (d) N. Charrier, Z. Liu, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2018–2021. (e) V. S. Dorokhov, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2021**, 23, 2164–2168.

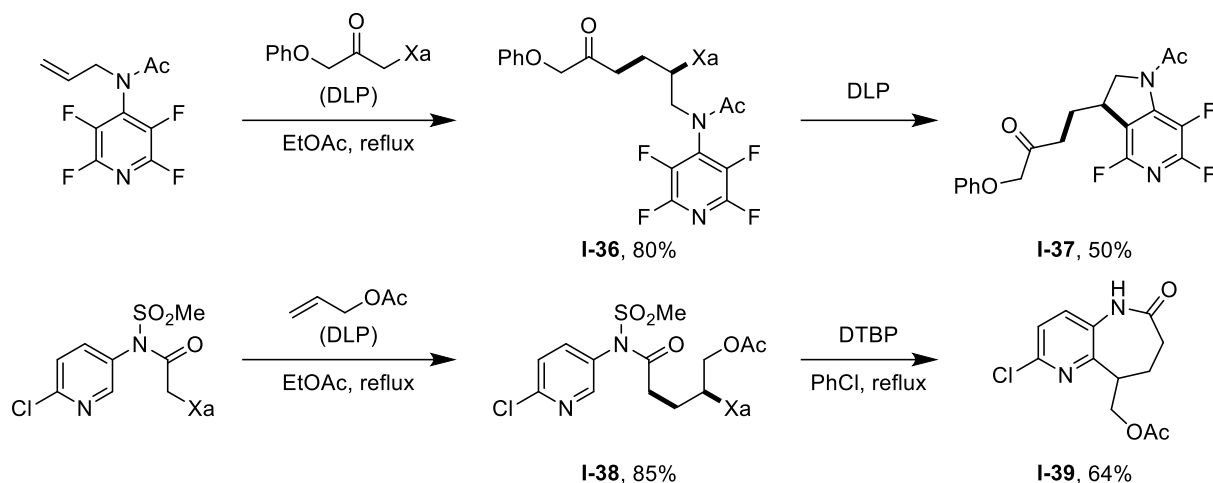


Schéma I.20 – Addition intramoléculaire sur des systèmes aromatiques

I.3.5. Après l'addition, le devenir de la fonction xanthate

La chimie des xanthates est un outil extrêmement puissant de construction de liaisons C-C pour la formation de structures linéaires comme cycliques. La réaction procédant en général par transfert du groupement xanthate, celui-ci est conservé dans la molécule finale. C'est une force de cette chimie car le produit, un xanthate, peut être engagé dans une nouvelle addition tant que les conditions de stabilité relatives des radicaux sont respectées. De nombreux exemples seront présentés dans ce manuscrit.

Cependant, les xanthates sont presque inexistants dans la nature et dans la majeure partie des cas, afin d'obtenir un produit naturel ou ayant un intérêt biologique, il est nécessaire de transformer la fonction xanthate.

I.3.5.1. Transformations radicalaires

Il est ainsi possible de remplacer le groupement xanthate par un atome d'hydrogène dans des conditions réductrices (Schéma I.21). De nombreuses méthodes existent parmi lesquelles on peut citer la méthode à l'acide hypophosphoreux de Barton,⁶¹ rapide mais qui peut manquer de compatibilité avec certains groupements fonctionnels. Le tris(triméthyl)silylsilane (TTMSS) est un excellent donneur d'hydrogène qui, en présence d'une petite quantité d'AIBN, permet la réduction des xanthates avec efficacité et une très bonne tolérance fonctionnelle (son coût élevé peut cependant être rédibitoire).⁶² L'isopropanol, employé avec une quantité stœchiométrique

⁶¹ (a) D. H. R. Barton, D. Ok Jang, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5709–5712. (b) J. Boivin, R. Jrad, S. Juge, V. T. Nguyen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1645–1648.

⁶² C. Chatgililoglu, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1229–1251.

de DLP, va conduire au même résultat, les sous-produits issus de la réaction du DLP peuvent par ailleurs compliquer la purification.⁶³

Ces réductions peuvent être télescopées avec les étapes d'addition (effectuées directement sur le brut réactionnel) ou directement effectuées après l'addition (transformations monotoques).^{61b} Le groupe de Renaud a aussi employé un système d'initiation/réduction à base de triéthylborane et de 4-*tert*-butylcatechol qui permet l'hydroalkylation d'une oléfine (riche) par une réaction monotopique.⁶⁴

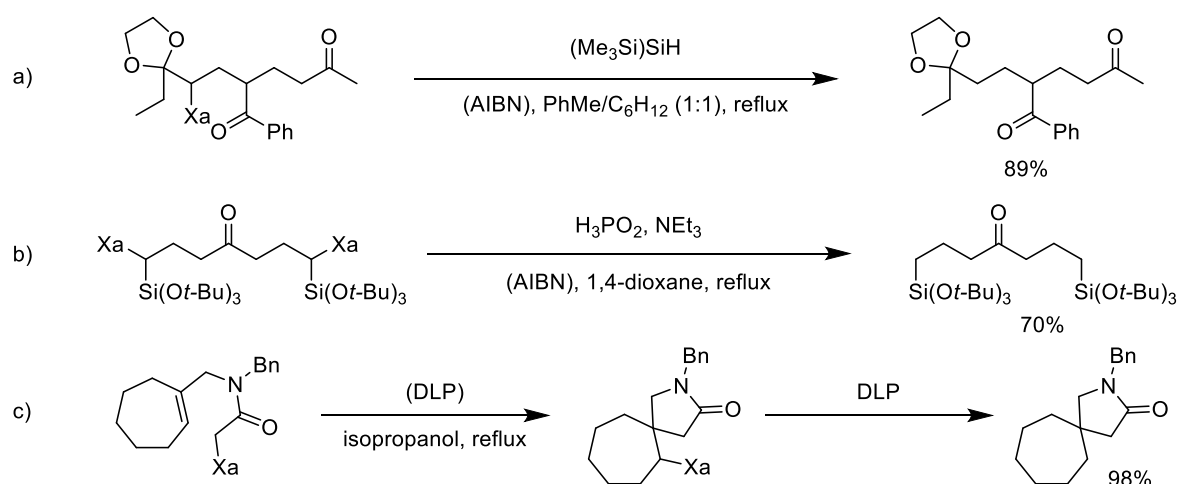


Schéma I.21 – Réductions radicalaire des xanthates

Le groupement dithiocarbonate peut également être remplacé par un atome de brome en présence de 2-bromo-2-méthylpropanoate d'éthyle et en employant le peroxyde de dicumyle comme initiateur radicalaire (Schéma I.22a).⁶⁵ L'échange entre un xanthate et un azoture (b)⁶⁶ ou un thioéther (c)⁶⁷ est par ailleurs aussi réalisable (Schéma I-22).

⁶³ A. Liard, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877–5880.

⁶⁴ Q. Huang, S. R. Suravarapu, P. Renaud, *Chem. Sci.* **2021**, 12, 2225–2230.

⁶⁵ F. Barbier, F. Pautrat, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Synlett* **2002**, 2002, 811–813.

⁶⁶ C. Ollivier, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6496–6497.

⁶⁷ M. Corbet, Z. Ferjančić, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3579–3582.

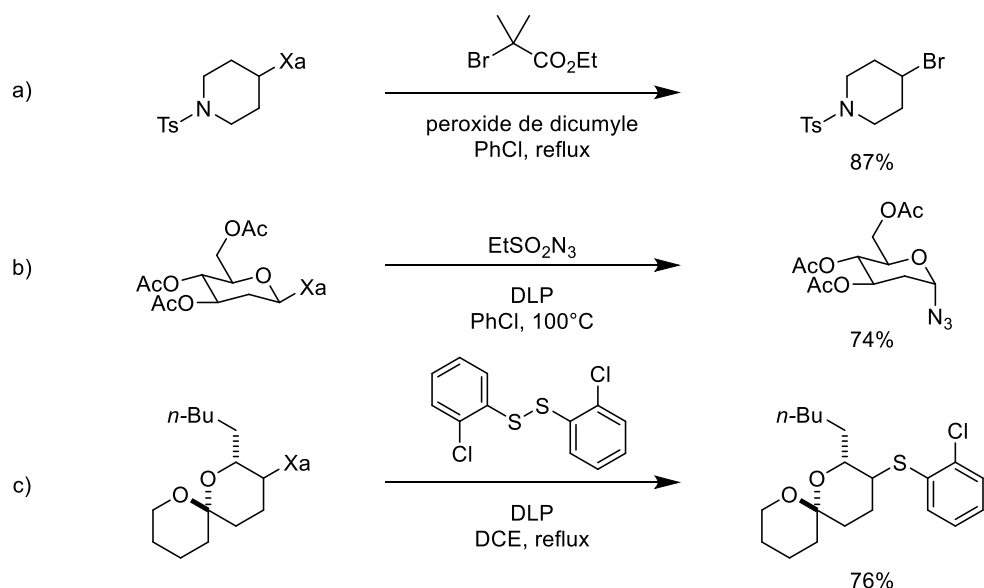
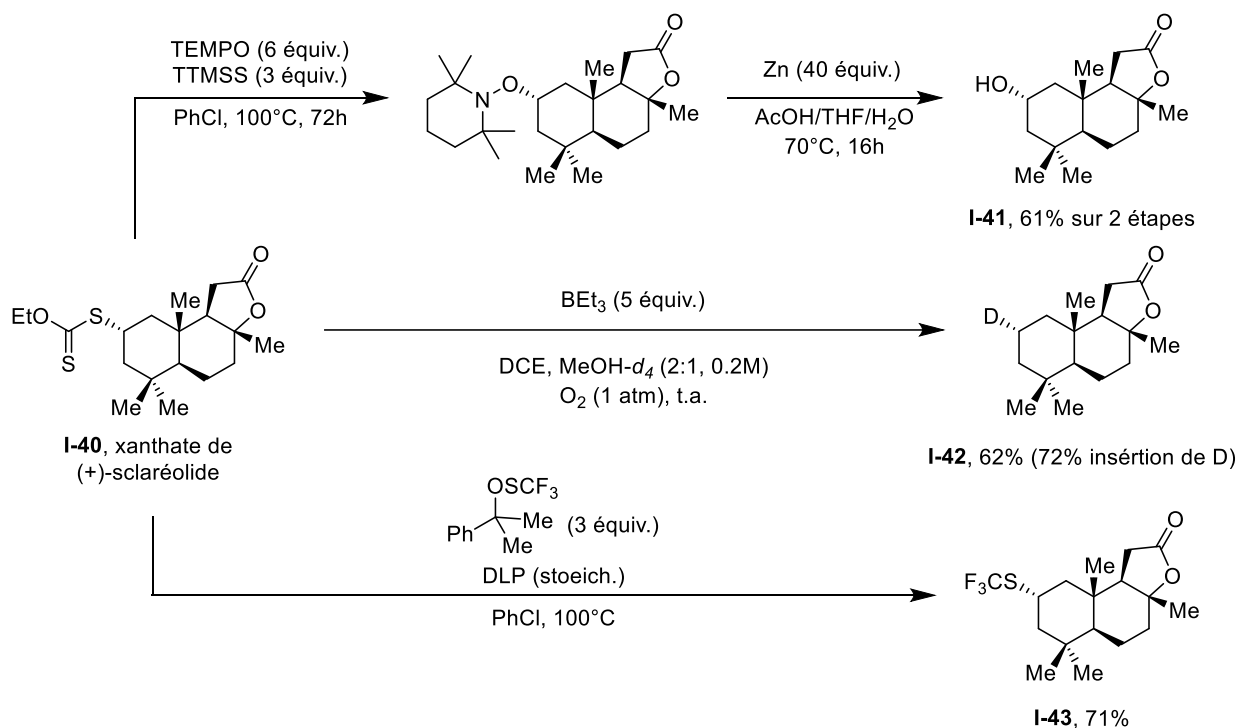


Schéma I.22 – Réaction de transformation du xanthate en d'autres groupements fonctionnels

Le groupe d'Alexanian a également décrit quelques réactions de transformation du groupement dithiocarbonate.⁴¹ Ils ont ainsi remplacé le xanthate dans le substrat **I-40** par un groupement hydroxyle (par piégeage avec le TEMPO puis réduction de la liaison N-O), par un atome de deutérium⁶⁸ et par un groupement trifluorométhylthiol.



⁶⁸ (a) D. A. Spiegel, K. B. Wiberg, L. N. Schacherer, M. R. Medeiros, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513–12515. (b) F. Allais, J. Boivin, V. T. Nguyen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 46.

Schéma I.23 – Mise en valeur du groupement dithiocarbonate par Alexanian *et al.*

I.3.5.2. Transformations ioniques

Jusqu'ici les méthodes présentées n'exploitent pas la formation de la liaison C-S lors de l'addition, on peut cependant voir les xanthates comme de thiols masqués. L'élimination de Chugaev, utilisée originellement pour la déshydratation d'un alcool en oléfine, peut être employée pour libérer un thiol par pyrolyse d'un xanthate (Schéma I.24).⁶⁹

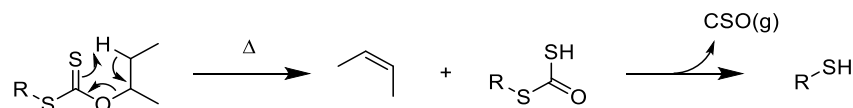


Schéma I.24 – Passage du xanthate au thiol

Afin de pouvoir réaliser cette transformation dans des conditions plus douces, c'est en général l'aminolyse par une diamine (l'éthylène diamine) qui est utilisée pour passer du xanthate au thiol.⁷⁰

Il faut également noter que lorsqu'un carbone porte la fonction xanthate et un autre hétéroatome (O, N, S), son degré d'oxydation peut être assimilé à celui d'un aldéhyde. Un composé dans cette configuration peut donc être employé dans la formation d'hétérocycles qui font intervenir des réactions de condensations. Cette propriété a été exploitée dans la synthèse de pyrroles, en effet, les xanthates **I-45** obtenus par addition sur le pivalate de vinyle peuvent être vu comme des composés 1,4-dicarbonyles masqués. En présence d'une amine primaire et d'acide, ces composés se condensent pour former les pyrroles **I-46**.⁷¹

⁶⁹ (a) L. Tschugaeff, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3332–3335. (b) K. K. K. Goh, S. Kim, S. Z. Zard, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12274–12279.

⁷⁰ (a) K. Mori, Y. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 4170–4172. (b) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5990–5992.

⁷¹ (a) B. Quiclet-Sire, L. Quintero, G. Sanchez-Jimenez, S. Z. Zard, *Synlett* **2003**, 2003, 75–78. Pour une revue sur la synthèse de pyrrole à l'aide de la chimie des xanthates, voir : (b) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Synlett* **2017**, 28, 2685–2696.

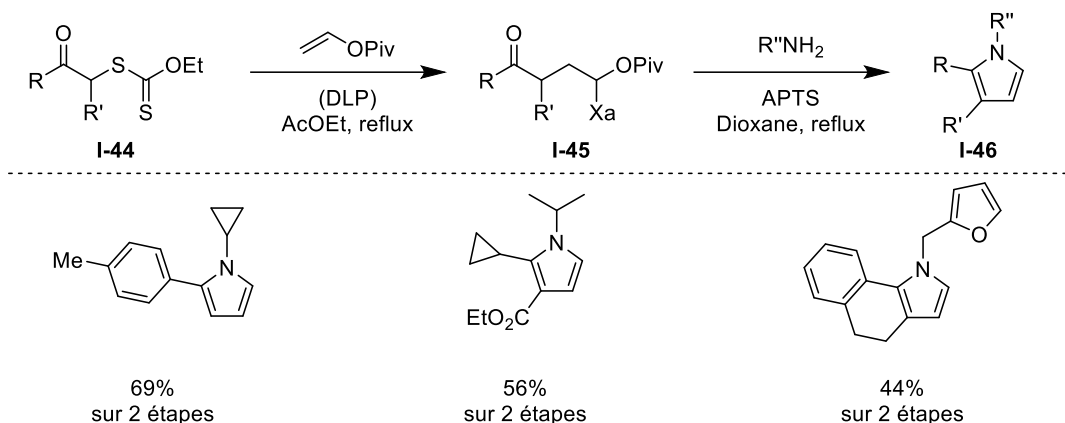


Schéma I.25 – Formation d'hétérocycles

Lorsqu'un proton acide se trouve en β de la fonction xanthate, l'élimination de celui-ci pour former un alcène est alors possible. C'est par exemple le cas dans les produits d'addition d'un acyloxanthate (**I-48**), le composé formé est alors une cétone α,β -insaturée (**I-49**) (Schéma I.26).⁷²

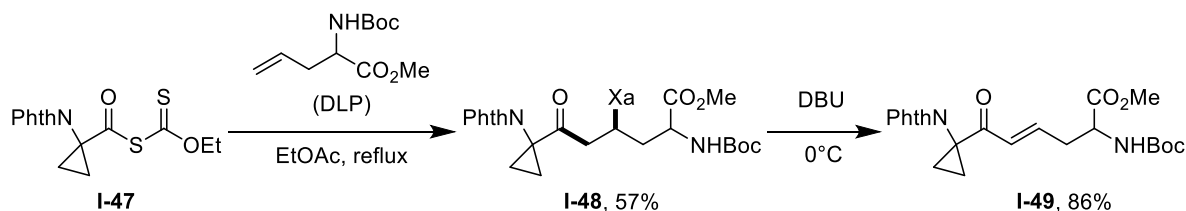


Schéma I.26 – Élimination du groupement dithiocarbonate

La chimie radicalaire des xanthates fait office d'exception dans le domaine de la chimie radicalaire. Par sa capacité à prolonger la durée de vie relative des radicaux, elle permet de s'émanciper dans une large mesure des règles établies en chimie radicalaires. De nombreuses transformations trop lentes deviennent alors possible, de l'addition sur des oléfines non activées aux cyclisations pour former des cycles de taille moyenne ou aux additions sur certains systèmes aromatiques.

La richesse de cette chimie ne s'arrête pas à la formation de liaison carbone-carbone. Le groupement dithiocarbonate transféré peut ainsi être mis en valeur ou exploité de nombreuses manières différentes, à commencer par la possibilité d'une seconde addition dans certains cas.

⁷² M. R. Heinrich, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4969–4972.

La force de cette chimie repose entre autres sur les conditions douces employées et donc sur sa forte compatibilité fonctionnelle. C'est sans surprise qu'elle s'est révélée un outil de choix dans la synthèse de composés organoborés.

Chapitre II. Composés Organoborés

Les esters boroniques ont pris une place d'importance ces 60 dernières années, passant du statut de curiosités à celui d'indispensables en synthèse. Entre les récents développements en chimie médicinale de molécules contenant un acide boronique,¹ et l'extension de la réaction de Suzuki-Miyaura,² les esters alkylboroniques sont devenus des cibles particulièrement intéressantes et le nombre de méthodologies permettant leur synthèse et leur modification a explosé.³

II.1. Généralités

II.1.1. Structure et nomenclature⁴

Le bore est le 5^{ème} élément du tableau périodique, sa configuration électronique est $1s^2 2s^2 2p^1$. Il existe 2 isotopes stables du bore, le ^{10}B (particulièrement important dans le domaine de la capture de neutrons) et ^{11}B , existants dans un ratio 20:80. On le trouve dans la nature sous forme d'acide borique dans les océans et sous forme de borax $[\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_5(\text{OH})_4] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ou de kernite dans des gisements aux Etats-Unis ou en Turquie.

Le bore forme en général des composés neutres de géométrie trigonale plan. L'atome de bore est alors hybridé sp^2 et possède une orbitale vacante p. Le bore peut aussi former des composés tétravalents chargés négativement par interaction entre l'orbitale vacante et un anion nucléophile (Figure II.1).



Figure II.1 – Structure des composés organoborés

En fonction des substituants portés par le bore, il faut distinguer les différentes classes de composés organoborés, celles qui seront rencontrées dans ce manuscrit sont rassemblées dans la figure II-2. Les acides boroniques forment la classe de composé organoborés la plus répandue. Leur légère sensibilité à l'air, leur polarité (qui provient entre autres de leur aptitude

¹ G. F. S. Fernandes, W. A. Denny, J. L. Dos Santos, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 179, 791–804. Et référence XX

² A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem Soc Rev* **2014**, 43, 412–443.

³ D. G. Brown, J. Boström, *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 4443–4458.

⁴ Pour une approche générale de la place du bore en chimie organique : (a) D. G. Hall, in *Boronic Acids*, John Wiley & Sons, Ltd, **2011**, pp. 1–133. (b) H. DeFrancesco, J. Dudley, A. Coca, in *ACS Symp. Ser.* (Ed.: A. Coca), American Chemical Society, Washington, DC, **2016**, pp. 1–25.

à former des liaisons hydrogènes) et leur tendance à pouvoir être protodéborylés (par conversion du groupement boryle en atome d'hydrogène) en milieu acide ou basique sont autant de raison qui font qu'on leur préfère les esters boroniques. Ceux-ci portent deux chaînes alkoxy sur le bore, peuvent être aisément converti en acide boronique par hydrolyse ou clivage oxydant (lorsque le substituant du bore est un diol vicinal).^{4a} On peut également appeler ces espèces boronates bien que ce terme puisse être confondu avec le terme de complexe boron-ate (ou complexe boron « ate », ou complexe « ate ») qui désigne le complexe anionique formé lors de l'addition d'un nucléophile dans l'orbitale vacante du bore.

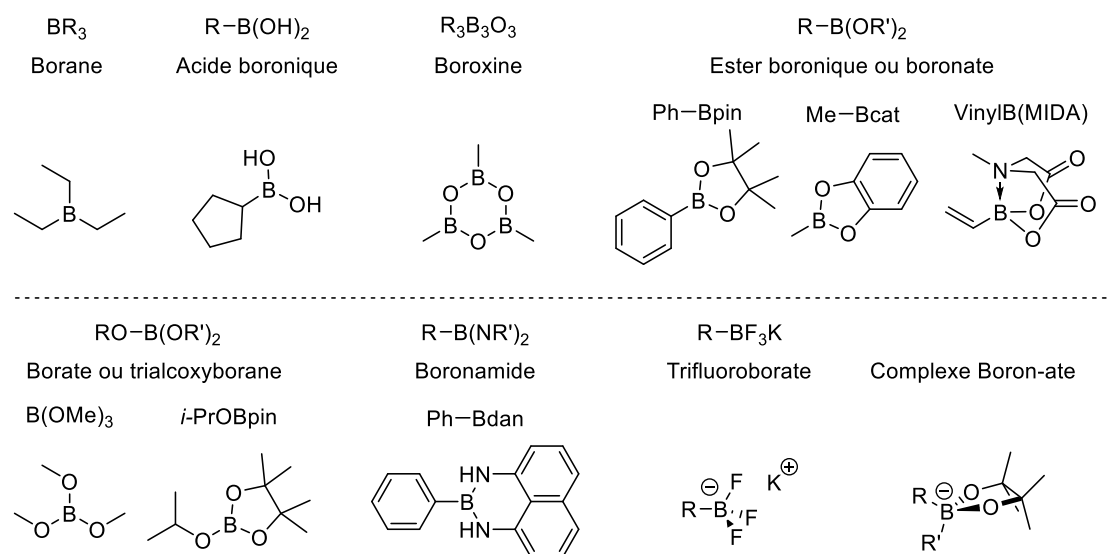


Figure II.2 – Nomenclature et différentes classes de composés organoborés

L'électronégativité du bore (2.05) est plus faible que celle du carbone (2.5), ce qui explique la légère polarisation de la liaison C-B. Le groupement boryle a donc un effet inductif donneur assez faible (Schéma II.1a). Par ailleurs, il peut également jouer le rôle de groupement mésomère attracteur par conjugaison avec un système π adjacent (chaîne alcényle ou groupement phényle) (Schéma II.1b). Cependant, cet effet électroattracteur est relativement modeste, comme peut en témoigner la faible stabilisation des anions en alpha du bore.⁵ Les effets énoncés précédemment se traduisent par une bonne stabilisation des radicaux en alpha du bore,⁶ qui possèdent alors un caractère ambiphilique (ces aspects seront développés plus en

⁵ D. S. Matteson, R. J. Moody, *Organometallics* **1982**, 1, 20–28.

⁶ (a) J. C. Walton, A. J. McCarroll, Q. Chen, B. Carboni, R. Nziengui, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5455–5463.
(b) N. Kumar, N. Eghbarieh, T. Stein, A. I. Shames, A. Masarwa, *Chem. – Eur. J.* **2020**, 26, 5360–5364.

profondeur dans les chapitres suivants).⁷ La stabilisation par le groupement Bpin se traduit par une $E_S \sim 7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ dans le cas du radical **II-1** (Schéma **II.1c**).

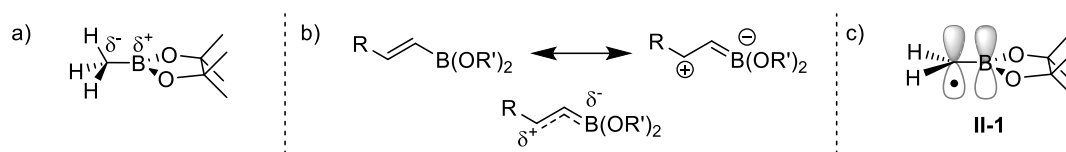


Schéma **II.1** – Nature de la liaison C-B et effets

II.1.2. Activité biologique⁸

Historiquement, les composés organoborés ont été employés dans la thérapie par capture de neutron (boron neutron capture therapy) qui repose sur l'émission de particules α , lors de la capture de neutrons thermiques (lents) par le ^{10}B (qui représente 20% du ratio isotopique naturel). Ces traitements reposent cependant plus sur la quantité de bore contenu dans une molécule que sur la structure chimique de celle-ci.⁹

Un très faible nombre de produits naturels contenant du bore ont été isolés (l'autoinducteur AI-2,¹⁰ la boromycine,¹¹ et quelques autres macrocycles). Dans ces composés, le bore est tétrasubstitué par 4 atomes d'oxygènes. Jusqu'ici, aucun composé naturel comportant une liaison C-B n'a été isolé. Le préjugé, répandu jusqu'ici, selon lequel les composés dérivés du bore sont toxiques a pu grandement ralentir le développement de traitements basés sur des acides et des esters boroniques.¹² Ce préjugé semble invalidé par les résultats de Baker *et al.* (et la récente approbation par la FDA de 5 molécules contenant du bore), qui ont déterminé que la dose létale en acide borique chez le rat est de 2660 mg/kg ce qui est comparable au sel de table (acide borique ingéré oralement, la valeur correspond à la LD_{50}).

⁷ R. A. Batey, B. Pedram, K. Yong, G. Baquer, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6847–6850.

⁸ Pour des revues sur l'activité biologique des composés organoborés : (a) N. Ni, B. Wang, in *Boronic Acids*, John Wiley & Sons, Ltd, **2011**, pp. 591–620. (b) B. Akgun, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13028–13044. (c) A. Stubelius, S. Lee, A. Almutairi, *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52, 3108–3119. (d) Y.-C. Xiao, J.-L. Yu, Q.-Q. Dai, G. Li, G.-B. Li, *J. Med. Chem.* **2021**, DOI 10.1021/acs.jmedchem.1c01691. (e) S. Chatterjee, N. M. Tripathi, A. Bandyopadhyay, *Chem. Commun.* **2021**, DOI 10.1039/D1CC05481C.

⁹ R. F. Barth, J. A. Coderre, M. G. H. Vicente, T. E. Blue, *Clin. Cancer Res.* **2005**, 11, 3987–4002.

¹⁰ X. Chen, S. Schauder, N. Potier, A. Van Dorsselaer, I. Pelczer, B. L. Bassler, F. M. Hughson, *Nature* **2002**, 415, 545–549.

¹¹ (a) R. Hütter, W. Keller-Schien, F. Knüsel, V. Prelog, G. C. Rodgers jr., P. Suter, G. Vogel, W. Voser, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 1533–1539. (b) T. Hemscheidt, M. P. Puglisi, L. K. Larsen, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, J. L. Rios, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3467–3471.

¹² S. J. Baker, C. Z. Ding, T. Akama, Y.-K. Zhang, V. Hernandez, Y. Xia, *Future Med. Chem.* **2009**, 1, 1275–1288.

Les 20 dernières années ont vu les premières petites molécules contenant du bore arriver sur le marché (Figure II.3). Le Bortezomib (**II-2**),¹³ approuvé par la FDA en 2003, est utilisé dans le traitement du myélome multiple (aussi appelé cancer de la moelle osseuse). Il agit par inhibition du protéasome 26, ce qui conduit à une accumulation de peptides qui entraîne l'apoptose des cellules cancéreuses. Le Bortezomib se lie de façon covalente par le bore avec une thréonine du site catalytique de la protéine (selon le mode de liaison (b) du schéma II-2).

La Tavaborole (**II-3**),¹⁴ approuvé en 2014, est un composé antifongique qui interagit avec la partie diol de l'adénosine terminale de la Leucyle-ARNt synthétase fongique selon une interaction bidentate (mode de liaison (d)). Elle est employée en traitement de l'onychomycose, une infection des ongles causée par un champignon.

Le Vaborbactam (**II-4**),¹⁵ approuvé en 2017, est le premier inhibiteur de β -lactamase qui n'est pas un β -lactame. C'est un antibactérien qui vient se lier de façon réversible à une sérine du site catalytique de l'enzyme (mode de liaison (b)).

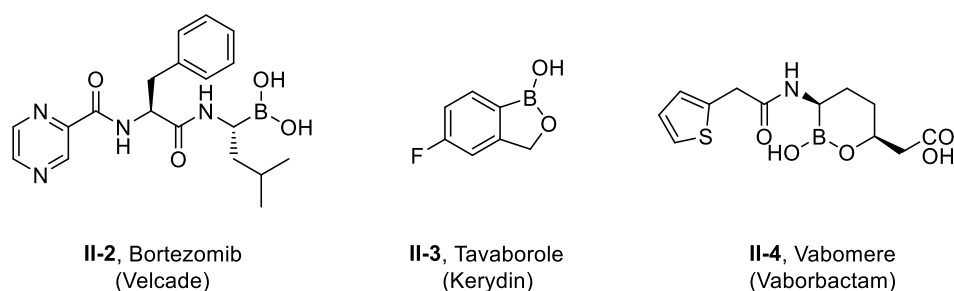


Figure II.3 – Produits pharmaceutiques contenant du bore

Ce type d'interaction avec des résidus nucléophiles contenu dans les protéines (sérine, thréonine, cystéine, lysine, tyrosine et sucres) constitue la base des modes de fonctionnement des acides boroniques employés en chimie médicinale. Le nombre de modes de liaison entre les protéines et les acides boroniques conduit à une grande diversité de structures qui peuvent être ciblées (Schéma II.2).

¹³ J. Adams, V. J. Palombella, E. A. Sausville, J. Johnson, A. Destree, D. D. Lazarus, J. Maas, C. S. Pien, S. Prakash, P. J. Elliott, *Cancer Res.* **1999**, 59, 2615–2622.

¹⁴ S. J. Baker, Y.-K. Zhang, T. Akama, A. Lau, H. Zhou, V. Hernandez, W. Mao, M. R. K. Alley, V. Sanders, J. Plattner, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4447–4450.

¹⁵ S. J. Hecker, K. R. Reddy, M. Totrov, G. C. Hirst, O. Lomovskaya, D. C. Griffith, P. King, R. Tsivkovski, D. Sun, M. Sabet, Z. Tarazi, M. C. Clifton, K. Atkins, A. Raymond, K. T. Potts, J. Abendroth, S. H. Boyer, J. S. Loutit, E. E. Morgan, S. Durso, M. N. Dudley, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3682–3692.

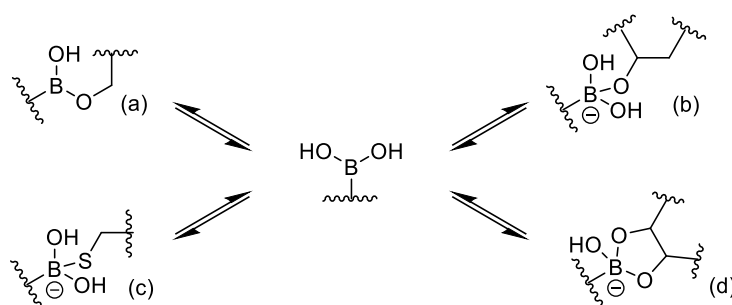


Schéma II.2 – Modes d'interaction des acides boroniques

Lorsque le bore est tetrasubstitué il est alors chargé négativement et peut venir complexer des métalloprotéines (contenant du zinc ou du magnésium). Les acides boroniques peuvent également former des liaisons hydrogènes avec de l'eau contenue dans le site catalytique (c'est le cas de l'acide boronique dérivé du Darunavir, un composé antirétroviral qui complexe la protéase HIV-1).¹⁶

Ce domaine est en pleine expansion, jusqu'ici seules 5 molécules ont été acceptées par la FDA mais certaines ont déjà acquis le statut de médicament incontournable. Le développement de nouvelle méthodologie pour la synthèse d'esters et d'acides boroniques devrait permettre de d'accéder à de nouvelles structures.

II.1.3. Dans les matériaux

Les composés organoborés ont acquis une place d'importance en chimie des matériaux (Figure II.4). Les BODIPY (4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene) par exemple, des molécules de structure II-5 fluorescentes, se retrouvent partout, dans le domaine de la biochimie en tant que sonde jusqu'à la composition de nouveau matériaux pour des applications telles que les OLED (Organic Light Emitting Diodes).¹⁷

Les acides boroniques sont quant à eux employés dans la synthèse de divers COF (pour Covalent Organic Framework), des solides cristallins poreux.¹⁸

¹⁶ I. W. Windsor, M. J. Palte, J. C. Lukesh, B. Gold, K. T. Forest, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14015–14018.

¹⁷ (a) A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932. (b) A. Zampetti, A. Minotto, B. M. Squeo, V. G. Gregoriou, S. Allard, U. Scherf, C. L. Chochos, F. Cacialli, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 1611.

¹⁸ J. Liu, J. J. Lavigne, in *Boronic Acids*, John Wiley & Sons, Ltd, **2011**, pp. 621–676.

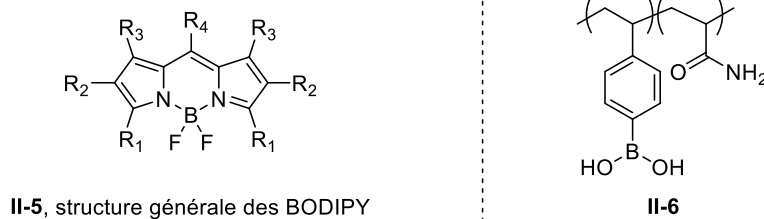


Figure II.4 – Espèces organoborées et matériaux

Les acides boroniques peuvent interagir réversiblement avec un alcool et devenir tetrasubstitués en formant une liaison B-O supplémentaire, en présence d'un diol cela amène à la formation d'un ester boronique. Ces deux options offrent de nombreuses possibilités pour effectuer des réticulations dans des polymères. Un polymère contenant du bore est ainsi réticulé par un certain nombre d'interactions réversibles, ce qui rend ces polymères autorégénérants.¹⁹ Dans le cas du polymère **II-6**, l'ajout d'un polyol vient réticuler le polymère et le rend ainsi autorégénérant et extensible.²⁰

II.2. Chimie des esters boroniques²¹

La place du bore en chimie organique ne se limite pas à la synthèse et à l'usage des esters boroniques, seuls ces aspects seront cependant abordés dans le détail. Il faut néanmoins noter l'emploi des borohydrures en tant qu'agents réducteurs et le rôle du bore dans de nombreux catalyseur de Lewis chiraux (comme les oxazaborolidines employées dans la réduction de Corey-Bakshi-Shibata)²² ou non-chiraux (emploi de BF₃•Et₂O en tant qu'acide de Lewis). La chimie des énolates du bore offre également un bon contrôle de la géométrie et de la diastéréosélectivité des réactions des composés énolisables. L'emploi des esters boroniques allyliques dans des réactions d'allylation ioniques ne sera également pas discuté ici.

¹⁹ (a) Y. Guan, Y. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8106. (b) Z. Wei, J. H. Yang, J. Zhou, F. Xu, M. Zrínyi, P. H. Dussault, Y. Osada, Y. M. Chen, *Chem Soc Rev* **2014**, 43, 8114–8131. (c) S. Cho, S. Y. Hwang, D. X. Oh, J. Park, *J. Mater. Chem. A* **2021**, 9, 14630–14655.

²⁰ H.-S. Yang, S. Cho, Y. Eom, S.-A. Park, S. Y. Hwang, H. Jeon, D. X. Oh, J. Park, *Macromol. Res.* **2021**, 29, 140–148.

²¹ Pour des ouvrages de références sur la place des composés organoborés en chimie organique : (a) Ed.: D. G. Hall, *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Vols. 1 and 2; Wiley-VCH: New York, **2011**. (b) Ed. A. Coca, *Boron Reagents in Synthesis*; American Chemical Society, Washington, DC, **2016**.

²² (a) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861–2863. Pour une revue sur cette réaction de réduction : (b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986–2012. Pour une revue sur les activations à l'aide d'acide de Lewis borylés : (c) J. N. Payette, H. Yamamoto, in *Boronic Acids*, John Wiley & Sons, Ltd, **2011**, pp. 551–590.

Le processus d'addition-transfert de xanthate est majoritairement employé pour la synthèse de composés saturés. C'est donc la synthèse des esters boroniques saturés ainsi que leurs transformations qui seront présentées dans la partie suivante.²³

II.2.1. Synthèse d'esters boroniques

II.2.1.1. Par installation du groupement boryle

Diverses méthodes d'introduction du groupement boryle dans des composés organiques permettent d'accéder à des structures variées (Schéma **II.3**). Les méthodes traditionnelles incluent l'addition d'un réactif organométallique sur un borate (B(OMe)_3 , *i*-PrOBpin) qui nécessite l'usage d'une base forte et d'un substrat préfonctionnalisé (Voie **A**).²⁴ On peut également citer les méthodes d'hydroboration d'alcènes, qui depuis leur découverte par Brown, ont largement évoluées (Voie **B**).²⁵ De nouveaux réactifs ont d'abord été utilisés (HBcat, HBpin)²⁶ puis l'usage de différents catalyseurs en présence d'un composé diboré (B_2pin_2 en général) a permis de contrôler la régiosélectivité de l'hydroboration.²⁷

À partir des années 2000, de nombreuses autres méthodes sont apparues, qui reposent notamment sur l'usage de composés diborés comme le bis(pinacolato)dibore (B_2pin_2) ou son analogue B_2cat_2 . La borylation de Miyaura, avant tout employée dans la synthèse d'esters boroniques aryliques ou alcéniques, permet de coupler un électrophile (composé halogéné, tosylate) avec B_2pin_2 par une réaction pallado-catalysée pour conduire à l'ester boronique correspondant (Voie **C**).²⁸ Cette méthode a depuis été étendue aux substrats saturés primaires, secondaires et tertiaires et tolère d'autres catalyseurs, notamment à base de fer, de nickel et de cuivre.²⁹

²³ Pour une revue sur les avancées sur ces 10 dernières années dans ce domaine : D. M. Volochnyuk, A. O. Gorlova, O. O. Grygorenko, *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27*, 15277–15326.

²⁴ M. W. Andersen, B. Hildebrandt, G. Köster, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1777–1782.

²⁵ H. C. Brown, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694–5695.

²⁶ C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482–3485.

²⁷ (a) Y. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3160–3161. (b) J. R. Smith, B. S. L. Collins, M. J. Hesse, M. A. Graham, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9148–9151. (c) H. Iwamoto, T. Imamoto, H. Ito, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 2290.

²⁸ (a) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510. (b) J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001–8006.

²⁹ (a) A. S. Dudnik, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10693–10697. (b) 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. (c) T. C. Atack, R. M. Lecker, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9521–9523.

En parallèle du développement de l'hydroboration, de nombreuses réactions de difonctionnalisation d'alcènes ont été décrites (aminoboration, diboration, silaboration...) (Voie **D**).³⁰ Ces méthodes nécessitent en général la présence d'un catalyseur métallique et l'usage d'un composé diboré (pas forcément symétrique dans ce cas).

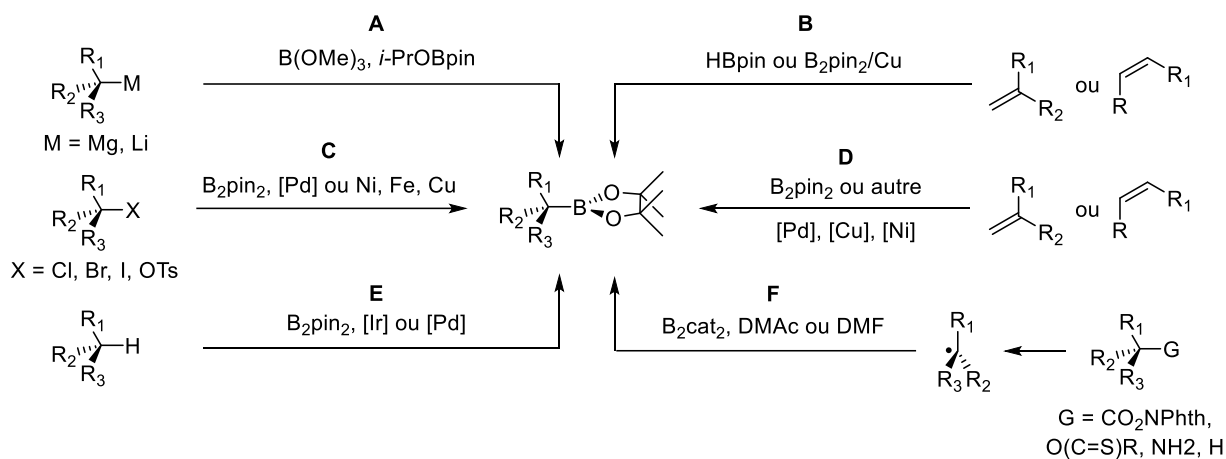


Schéma II.3 – Introduction du groupement boryle

Les réactions de borylation C-H complètent les méthodes existantes (Voie **E**).³¹ Deux méthodes se distinguent, qui emploient toutes les deux le réactif B_2pin_2 comme source de bore : la borylation C-H non dirigée à l'iridium³² et la borylation C-H dirigée catalysée au palladium.³³ Dans ce second cas, un groupement directeur sur le substrat de départ est nécessaire, il peut s'agir d'une amine, d'un acide carboxylique, d'un silane...

Enfin, les récentes méthodes de borylation radicalaires ouvrent la voie à un accès plus généralisé aux esters boroniques (Voie **F**). Trois méthodes de borylation par décarboxylation ont été décrites début 2017 par Baran, Aggarwal et Li.³⁴ De ces trois méthodes, c'est celle du

³⁰ (a) T. Ishiyama, M. Yamamoto, N. Miyaura, *Chem. Commun.* **1997**, 689–690. (b) A. Bonet, C. Pubill-Ulldemolins, C. Bo, H. Gulyás, E. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7158–7161. (c) H. Ito, Y. Horita, E. Yamamoto, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8006–8008. (d) R. Sakae, K. Hirano, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6460–6463.

³¹ Pour des revues sur la borylation C-H, voir : (a) I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 890–931. (b) L. Xu, G. Wang, S. Zhang, H. Wang, L. Wang, L. Liu, J. Jiao, P. Li, *Tetrahedron* **2017**, 73, 7123–7157.

³² (a) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, 287, 1995–1997. (b) T. Ohmura, T. Torigoe, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17416–17419. (c) C. W. Liskey, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3375–3378. (d) M. A. Larsen, S. H. Cho, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 762–765. (e) A. K. Cook, S. D. Schimler, A. J. Matzger, M. S. Sanford, *Science* **2016**, 351, 1421–1424. (f) R. Oeschger, B. Su, I. Yu, C. Ehinger, E. Romero, S. He, J. Hartwig, *Science* **2020**, 368, 736–741.

³³ (a) L.-S. Zhang, G. Chen, X. Wang, Q.-Y. Guo, X.-S. Zhang, F. Pan, K. Chen, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3899–3903. (b) J. He, H. Jiang, R. Takise, R.-Y. Zhu, G. Chen, H.-X. Dai, T. G. M. Dhar, J. Shi, H. Zhang, P. T. W. Cheng, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 785–789.

³⁴ (a) C. Li, J. Wang, L. M. Barton, S. Yu, M. Tian, D. S. Peters, M. Kumar, A. W. Yu, K. A. Johnson, A. K. Chatterjee, M. Yan, P. S. Baran, *Science* **2017**, 356, eaam7355. (b) A. Fawcett, J. Pradeilles, Y. Wang, T. Mutsuga,

groupe d'Aggarwal qui a été conservée dans les développements qui ont suivis. Elle repose sur l'emploi du réactif bis(catecholato)dibore (B_2cat_2) et du diméthylacétamide (DMAc) en tant que solvant. Le B_2cat_2 et le DMAc forment un complexe qui, en présence d'un radical, peut servir de donneur de groupement Bcat. L'ester boronique de catéchol doit ensuite être converti en dérivé pinacolique. D'autres sources de radicaux ont ensuite été employés avec le même protocole, il est donc possible de passer d'une amine à un ester boronique (en passant par des sels de pyridinium de Katritzky),³⁵ ou bien d'un alcool à un ester boronique (par formation d'un thiocarbonate ou d'un xanthate)³⁶ ou encore d'effectuer une première addition radicalaire sur une oléfine avant de capturer le radical adduit avec le bore.³⁷ Le groupe d'Aggarwal a également développé une méthode de borylation C-H radicalaire où, après abstraction d'un atome d'hydrogène, le radical alkyle formé est piégé par B_2cat_2 .³⁸ Bien que les rendements obtenus soient plutôt faibles, le potentiel synthétique de cette transformation reste très intéressant.

II.2.1.2. Par modification de la chaîne alkyle

La modification de la chaîne portée par un ester boronique permet de complexifier les structures accessibles. La synthèse d'esters boroniques saturés à partir des dérivés alcéniques est possible (par hydrogénation entre autres). Cependant, la réaction la plus puissante pour modifier la chaîne alkyle reste l'homologation de Matteson et toutes les variantes qui peuvent lui être associées.³⁹ L'addition d'un réactif carbénoïde sur un ester boronique va conduire à la formation d'un complexe « ate » (**II-7**) qui va ensuite se réarranger (selon un réarrangement métalate 1,2), pour former le produit d'homologation (Schéma **II.4a**).

Le schéma **II.4b** donne un aperçu succinct des espèces carbénoïdes employables dans cette transformation. C'est un domaine qui n'a cessé de s'étendre ces dernières années (en

E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *Science* **2017**, 357, 283–286. (c) D. Hu, L. Wang, P. Li, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2770–2773.

³⁵ (a) J. Wu, L. He, A. Noble, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 10700–10704. (b) F. Sandfort, F. Strieth-Kalthoff, F. J. R. Klauck, M. J. James, F. Glorius, *Chem. – Eur. J.* **2018**, 24, 17210–17214. (c) J. Hu, G. Wang, S. Li, Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 15227–15231.

³⁶ (a) F. W. Friese, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 9561–9564. (b) J. Wu, R. M. Bär, L. Guo, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 18830–18834.

³⁷ Y. Cheng, C. Mück-Lichtenfeld, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 6221–6225.

³⁸ C. Shu, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Nature* **2020**, 586, 714–719.

³⁹ Pour des revues sur ces réactions, voir : (a) D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10009–10023. (b) C. G. Watson, P. J. Unsworth, D. Leonori, V. K. Aggarwal, in *Lithium Compd. Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2014**, pp. 397–422. (c) D. Leonori, V. K. Aggarwal, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 3174–3183.

particulier grâce au groupe d'Aggarwal).⁴⁰ Le dichlorométhyllithium **II-8b** a été utilisé par Matteson pour obtenir des esters boroniques α -halogénés.⁴¹ Lorsque le bore porte un diol C₂ symétrique, la réaction d'homologation peut être diastéréosélective et le centre chiral en α du bore contrôlé. Le groupe d'Aggarwal a adopté une stratégie différente où l'information chirale est portée par le carbénoïde. Le dérivé **II-8d** est obtenu par lithiation C-H énantiosélective réalisée à l'aide de la spartéine, il est stabilisé par le groupement OTIB (2,4,6-triisopropylbenzoate) qui joue ensuite le rôle de groupement partant.⁴²

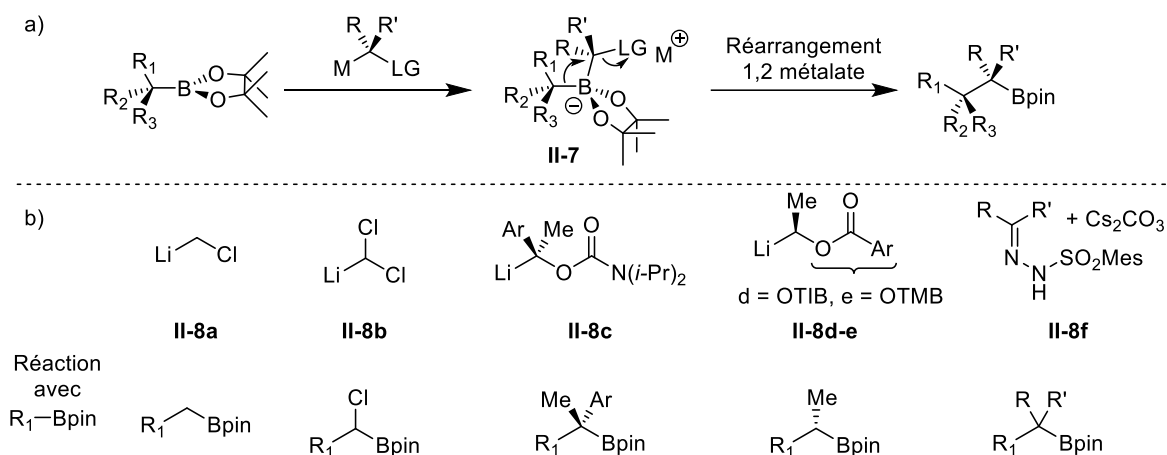


Schéma II.4 – Modification de la chaîne alkyle et réaction de Matteson

Ces réactions ont été largement éprouvées pour la synthèse totale de produits naturels (de composés en général assez linéaires) selon la méthode de la chaîne d'assemblage où les homologations se succèdent les unes aux autres.⁴³ Le groupement boryle est conservé à chaque étape et l'information chirale, contenue dans les fragments insérés, peut être parfaitement contrôlée ; cette méthode est donc particulièrement efficace.

⁴⁰ (a) V. Fasano, N. Winter, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 8502–8506. (b) S. J. T. Jonker, R. Jayarajan, T. Kireilis, M. Deliaval, L. Eriksson, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 21254–21259.

⁴¹ (a) D. S. Matteson, D. Majumdar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7588–7590. (b) K. Mathew. Sadhu, D. S. Matteson, *Organometallics* **1985**, 4, 1687–1689.

⁴² (a) J. L. Stymiest, G. Dutheuil, A. Mahmood, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7491–7494. (b) J. L. Stymiest, V. Bagutski, R. M. French, V. K. Aggarwal, *Nature* **2008**, 456, 778–782. (c) A. P. Pulis, D. J. Blair, E. Torres, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16054–16057.

⁴³ (a) M. Burns, S. Essafi, J. R. Bame, S. P. Bull, M. P. Webster, S. Balieu, J. W. Dale, C. P. Butts, J. N. Harvey, V. K. Aggarwal, *Nature* **2014**, 513, 183–188. (b) S. Balieu, G. E. Hallett, M. Burns, T. Bootwicha, J. Studley, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4398–4403. (c) T. Bootwicha, J. M. Feilner, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *Nat. Chem.* **2017**, 9, 896–902. (d) J. Wu, P. Lorenzo, S. Zhong, M. Ali, C. P. Butts, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *Nature* **2017**, 547, 436–440.

Enfin, les hydrazones **II-8f** peuvent également être employées dans ce genre de réaction après déprotonation.⁴⁴ Il n'y a aucun stéréocontrôle mais il suffit de partir d'une cétone pour obtenir l'hydrazone et les conditions utilisées sont faiblement basiques, ce qui rend cette méthode plutôt attrayante pour la construction d'esters boroniques très encombrés.

II.2.2. Transformations du groupement boryle⁴⁵

Seules les transformations ioniques qui reposent sur la rupture hétérolytique de la liaison C-B sont discutées dans cette partie. De nombreuses méthodes radicalaires existent et seront abordées dans la partie suivante.

II.2.2.1. Interconversion oxydante

Les composés organoborés sont avant tout connus en chimie organique par la réaction d'hydroboration d'un alcène pour former un alcool.⁴⁶ Celle-ci se décompose en deux étapes, la formation d'un borane durant l'étape d'hydroboration formelle puis l'oxydation du borane obtenu. L'oxydation suit le mécanisme représenté dans le schéma **II.5a** (Voie **1**) : l'ion peroxyde vient alors s'additionner sur l'orbitale vacante du bore et la chaîne alkyle migre sur l'oxygène lié au bore ce qui entraîne le départ d'un anion hydroxyde (dans ce cas X = O et Y = OH). Cette réaction est alors stéréorétentive. Le perborate de sodium peut être également utilisé ce qui rend les conditions d'oxydation plus douce (Schéma **II.5b**, voie **A**).⁴⁷

Cette méthode a été étendue à la synthèse d'amines, il est cependant nécessaire de déprotoner l'amine employée pour la rendre suffisamment nucléophile (Schéma **II.5b**, voie **C**).⁴⁸ Enfin, la deutération ou la protodéboration peut être aussi effectuée de manière stéréorétentive selon un mécanisme légèrement différent (Schéma **II.5b**, voie **F**).⁴⁹

⁴⁴ (a) J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 494–499. (b) Y. Yang, J. Tsien, A. Ben David, J. M. E. Hughes, R. R. Merchant, T. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 471–480. (c) Y. Yang, J. Tsien, J. M. E. Hughes, B. K. Peters, R. R. Merchant, T. Qin, *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 950–955.

⁴⁵ Pour une revue, voir : (a) T. Chinnusamy, K. Feeney, C. G. Watson, D. Leonori, V. K. Aggarwal, in *Compr. Org. Synth. Second Ed.* (Ed.: P. Knochel), Elsevier, Amsterdam, **2014**, pp. 692–718. (b) C. Sandford, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5481–5494.

⁴⁶ H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2544–2551.

⁴⁷ G. W. Kabalka, T. M. Shoup, N. M. Goudgaon, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1483–1486.

⁴⁸ (a) S. N. Mlynarski, A. S. Karns, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16449–16451. (b) X. Liu, Q. Zhu, D. Chen, L. Wang, L. Jin, C. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2745–2749.

⁴⁹ (a) H. C. Brown, K. J. Murray, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5497–5504. (b) S. Nave, R. P. Sonawane, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17096–17098.

Pour compléter ces méthodes, le groupe d'Aggarwal a développé les équivalents de ces transformations qui inversent la géométrie du centre chiral lié au bore (Schéma II.5a, voie 2).⁵⁰ L'addition d'un aryllithien sur l'ester boronique conduit à la formation du complexe « ate » qui réagit avec un électrophile par substitution électrophile d'ordre 2. Il est ainsi possible de convertir le groupement boryle en hydroxyle (Schéma II.5b, voie B), en hydrazine (Schéma II.5b, voie D) ou bien en halogène (Schéma II.5b, voie E).

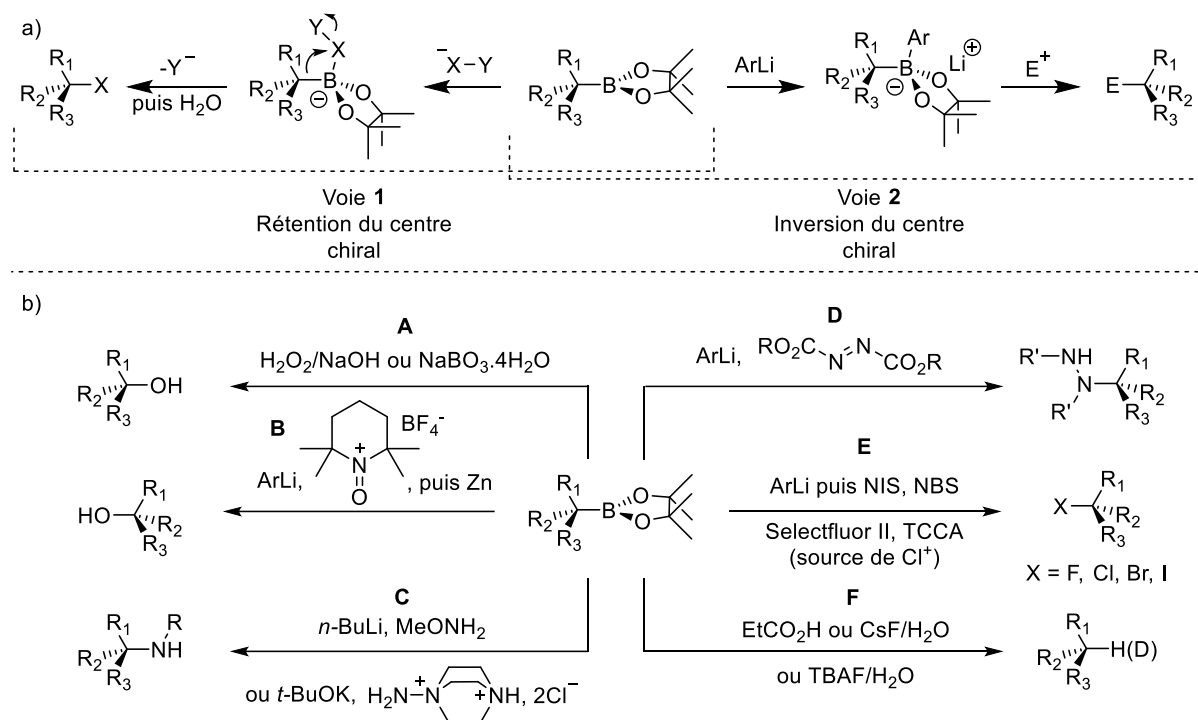


Schéma II.5 – Modification oxydante du groupement boryle

Le couplage de Chan-Lam permet également de former des liaisons C-O ou C-N par clivage de la liaison C-B en présence d'un catalyseur au cuivre.⁵¹ Cette méthode est majoritairement employée sur des acides boroniques aryliques ou alcéniques. Quelques exemples sur des acides boroniques et des trifluoroborates saturés existent cependant.⁵²

⁵⁰ (a) R. Larouche-Gauthier, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16794–16797. (b) C. Sandford, R. Rasappan, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10100–10103.

⁵¹ (a) D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933–2936. (b) D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937–2940. (c) P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941–2944.

⁵² Pour une revue sur les développements récents de cette réaction : A. Vijayan, D. N. Rao, K. V. Radhakrishnan, P. Y. S. Lam, P. Das, *Synthesis* **2021**, 53, 805–847.

II.2.2.2. Formation de liaisons C-C

La découverte du couplage de Suzuki-Miyaura⁵³ est en grande partie responsable de l'intérêt grandissant qu'il y a eu autour de la chimie du bore ces 50 dernières années. Il permet de coupler, en présence d'un catalyseur à base de palladium, un composé organoboré (borane, acide boronique, ester boronique, trifluoroborate...) et un électrophile. Limitée au début à des couplages sp^2 - sp^2 , cette réaction a été adaptée pour accommoder des partenaires électrophiles sp^3 d'abord puis des partenaires borylés sp^3 .⁵⁴ Les principaux défis dans ces cas-là sont l'étape de transmétallation, cinétiquement déterminante, ainsi que la compétition entre l'élimination réductrice et une élimination de β -hydrure (Schéma **II-6b**).^{53c}

Certains acides ou esters boroniques ne sont pas d'une grande stabilité dans les conditions réactionnelles et des stratégies à base d'hydrolyse contrôlée d'un composé organoboré plus stable ont été développées pour rendre le couplage plus fiable (B(MIDA) chez Burke,⁵⁵ BF_3K chez Molander).⁵⁶ La transmétallation peut se faire selon deux modes en compétition ce qui induit une perte de l'information stéréochimique (Schéma **II-6a**), en fonction des ligands et du pré-catalyseur employés il est possible de favoriser un unique mode de transmétallation et donc de rendre la réaction stéréorétentive (ou inversive) (Schéma **II-6c**).⁵⁷

⁵³ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866–867. Pour des revues sur cette réaction : (a) Norio. Miyaura, Akira. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483. (b) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633–9695. (c) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem Soc Rev* **2014**, 43, 412–443.

⁵⁴ Pour des revues récentes sur les couplages d'esters boroniques secondaires et tertiaires : (a) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2177–2250. (b) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1417–1492. (c) D. Leonori, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1082–1096.

⁵⁵ D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6961–6963.

⁵⁶ (a) M. Nakoji, T. Kanayama, T. Okino, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3329–3331. (b) S. D. Dreher, P. G. Dormer, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9257–9259. (c) G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9240–9261.

⁵⁷ (a) D. Imao, B. W. Glasspoole, V. S. Laberge, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5024–5025. (b) L. Li, S. Zhao, A. Joshi-Pangu, M. Diane, M. R. Biscoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 14027–14030. (c) S. Zhao, T. Gensch, B. Murray, Z. L. Niemeyer, M. S. Sigman, M. R. Biscoe, *Science* **2018**, 362, 670–674. (d) J. W. Lehmann, I. T. Crouch, D. J. Blair, M. Trobe, P. Wang, J. Li, M. D. Burke, *Nat. Commun.* **2019**, 10, 1263.

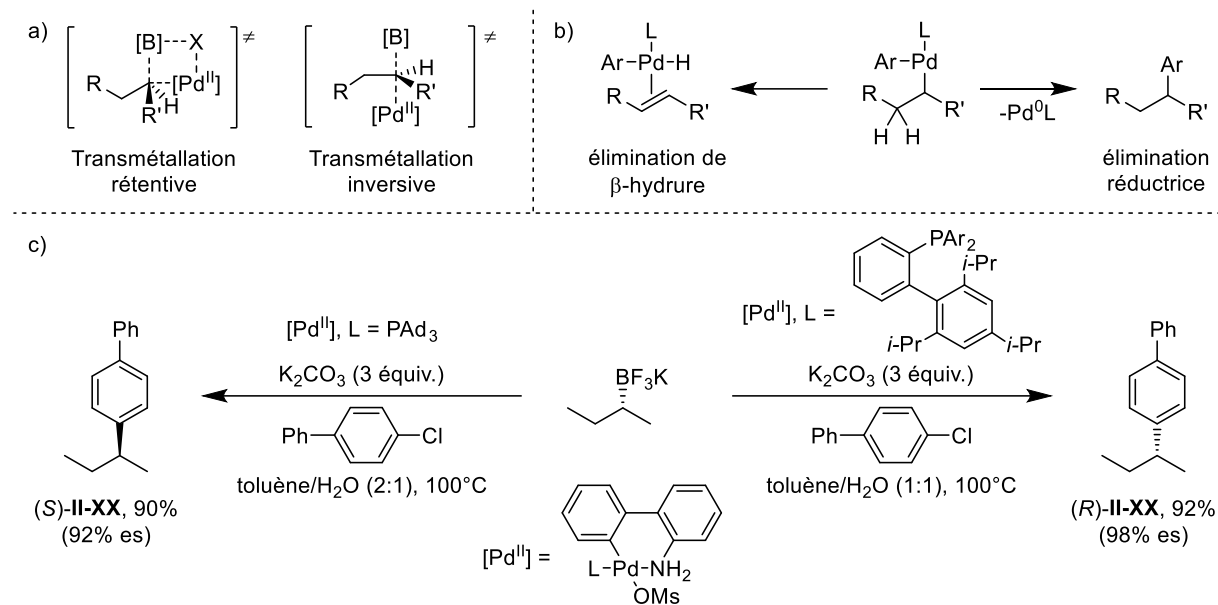
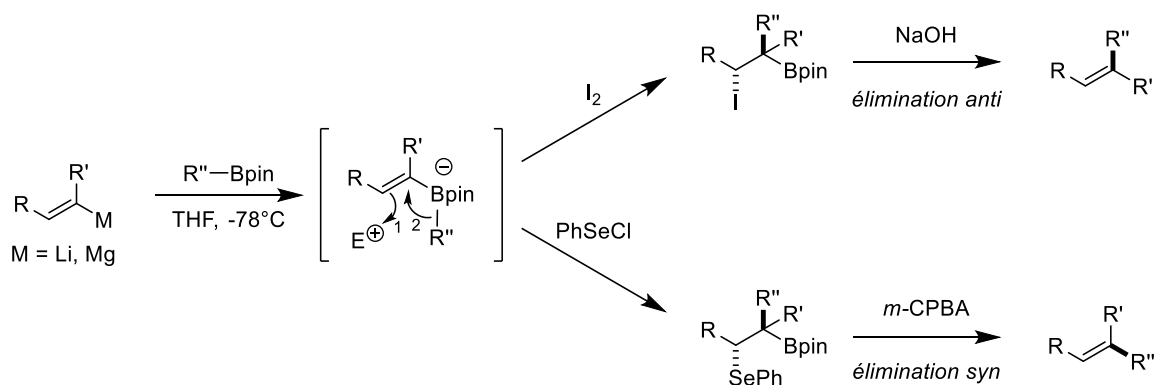


Schéma II.6 – Formation de liaison C-C par transmétallation

La réaction de Zweifel⁵⁸ permet de convertir le groupement boryle en chaîne alcényle (Schéma II.7).⁵⁹ Elle a récemment été étendue pour permettre l'échange entre le bore et un cycle aromatique ou un cycle hétéroaromatique.⁶⁰ Cette réaction et ses variations reposent sur la formation d'un complexe « ate » qui possède un substituant insaturé. Le système π vient ensuite interagir avec un électrophile (iode, chlorure de phénylsélénium...) et former un composé zwitterionique qui se réarrange pour former un nouvel ester boronique. L'élimination du groupement partant par déboronation vient ensuite restaurer la double liaison.



⁵⁸ Pour une revue, voir : R. J. Armstrong, V. K. Aggarwal, *Synthesis* **2017**, 49, 3323–3336.

⁵⁹ (a) George. Zweifel, Henri. Arzoumanian, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3652–3653. (b) R. J. Armstrong, W. Niwetmarin, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2762–2765.

⁶⁰ (a) A. Bonet, M. Odachowski, D. Leonori, S. Essafi, V. K. Aggarwal, *Nat. Chem.* **2014**, 6, 584–589. (b) J. Llaveria, D. Leonori, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10958–10961. (c) M. Odachowski, A. Bonet, S. Essafi, P. Conti-Ramsden, J. N. Harvey, D. Leonori, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9521–9532. (d) C. M. Wilson, V. Ganesh, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 16318–16322. (e) M. Silvi, R. Schrof, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Chem. – Eur. J.* **2018**, 24, 4279–4282.

Schéma II.7 – Réaction de Zweifel et variantes

La réaction de Zweifel et ses variations récentes constituent une méthode extrêmement puissante pour remplacer un groupement boryle par un groupement alcényle, aromatique ou alcynyle. La réaction se passe de métaux de transition, permet de contrôler la géométrie de la double liaison formée et conserve la géométrie de centre chiral au pied du bore mais nécessite l'utilisation d'un réactif organométallique et n'a donc pas une très bonne compatibilité fonctionnelle.

II.3. Xanthates et composés organoborés

II.3.1. Composés organoborés et chimie radicalaire

L'emploi de composés organoborés en chimie radicalaire repose classiquement sur la rupture homolytique de la liaison C-B des organoboranes en présence d'un radical centré sur un hétéroatome (N, S, O).⁶¹ L'emploi du triéthylborane en présence d'oxygène en tant qu'initiateur (qui génère des radicaux éthyle) ou en tant que réactif de transfert de chaîne est ainsi très répandu.

Les esters boroniques de catéchol peuvent également être utilisés comme précurseurs de radicaux (Schéma II.8). En présence d'un radical alkoxyde ou sulfonyle, le radical perboryle **II-9** est formé puis fragmente pour libérer le radical alkyle. Celui-ci peut ensuite être employé dans des transformations radicalaires classiques (addition, cyclisation, SH₂...) qui doivent se terminer par la génération d'un radical sulfonyle (ou centré sur un oxygène) afin de propager la chaîne.⁶²

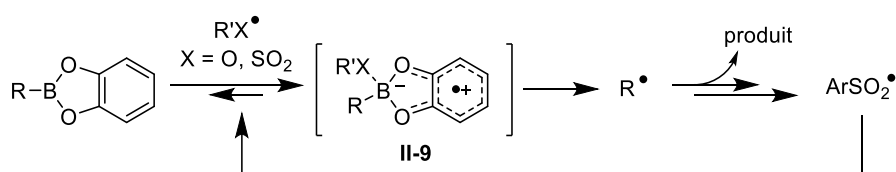


Schéma II.8 – Le groupement boryle comme précurseur de radicaux

⁶¹ Pour des revues sur l'emploi de composés organoborés en chimie radicalaire, voir : (a) C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3415–3434. (b) P. Renaud, A. Beauseigneur, A. Brecht-Forster, B. Becattini, V. Darmency, S. Kandhasamy, F. Montermini, C. Ollivier, P. Panchaud, D. Pozzi, E. M. Scanlan, A.-P. Schaffner, V. Weber, *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 223–233. (c) P. Renaud, in *Encycl. Radic. Chem. Biol. Mater.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**.

⁶² (a) A.-P. Schaffner, B. Becattini, C. Ollivier, V. Weber, P. Renaud, *Synthesis* **2003**, 2003, 2740–2742. (b) A.-P. Schaffner, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2658–2660. (c) E. André-Joyaux, A. Kuzovlev, N. D. C. Tappin, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 13859–13864.

La liaison C-B peut également être clivée par réduction du groupement boryle, en particulier lorsqu'il est tetrasubstitué sous forme de complexe boron-ate (c'est donc le cas pour les trifluoroborates). Le potentiel de réduction de ces composés (versus une électrode au calomel saturé) se situe entre 1,0 V et 1,5 V, ils représentent donc une source de radicaux aisément générés par catalyse photorédox.⁶³ Ce système employé avec un catalyseur métallique au nickel (on peut alors parler de catalyse duale) permet d'effectuer de nombreux couplages croisés.⁶⁴

II.3.2. Additions sur des oléfines contenant un ester boronique

Comme présenté dans la partie précédente, la chimie radicalaire employant des esters alkylboroniques repose généralement sur la rupture de la liaison C-B pour générer un radical alkyle. Cependant, les exemples d'additions de radicaux sur des oléfines contenant un ester boronique se sont multipliés ces dernières années et représentent de nouvelles voies de construction des esters boroniques saturés à partir de substrats insaturés.⁶⁵

Au sein du laboratoire, à partir de 2001, les esters boroniques ont été intégrés à la palette de groupements fonctionnels compatibles avec les xanthates.⁶⁶ Ainsi, les additions de divers xanthates sur l'ester allylboronique de pinacol (**II-10**) ont été effectuées avec de bons rendements. Depuis la publication de ces résultats, cette oléfine a été employée dans de nombreuses autres additions,⁶⁷ suivies ou non de cyclisations,⁶⁸ reposant sur la chimie des xanthates (Schéma **II.9**).

⁶³ G. Duret, R. Quinlan, P. Bisseret, N. Blanchard, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5366–5382.

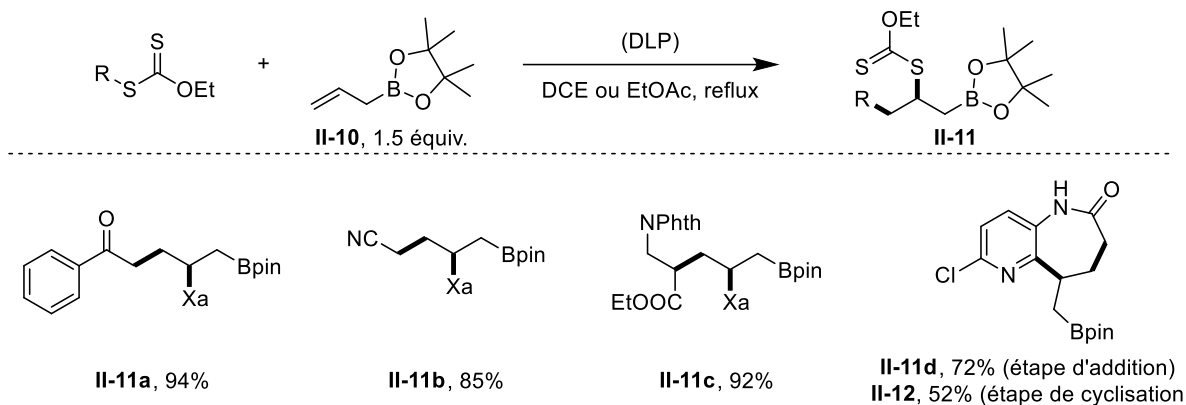
⁶⁴ (a) J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, 345, 433–436. Pour une comparaison entre les différents couplages : (b) A. W. Dombrowski, N. J. Gesmundo, A. L. Aguirre, K. A. Sarris, J. M. Young, A. R. Bogdan, M. C. Martin, S. Gedeon, Y. Wang, *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 597–604.

⁶⁵ Pour des revues sur la formation de radicaux en alpha du bore, voir : (a) G. J. Lovinger, J. P. Morken, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 2362–2368. (b) N. Kumar, R. R. Reddy, N. Eghbarieh, A. Masarwa, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 13–25.

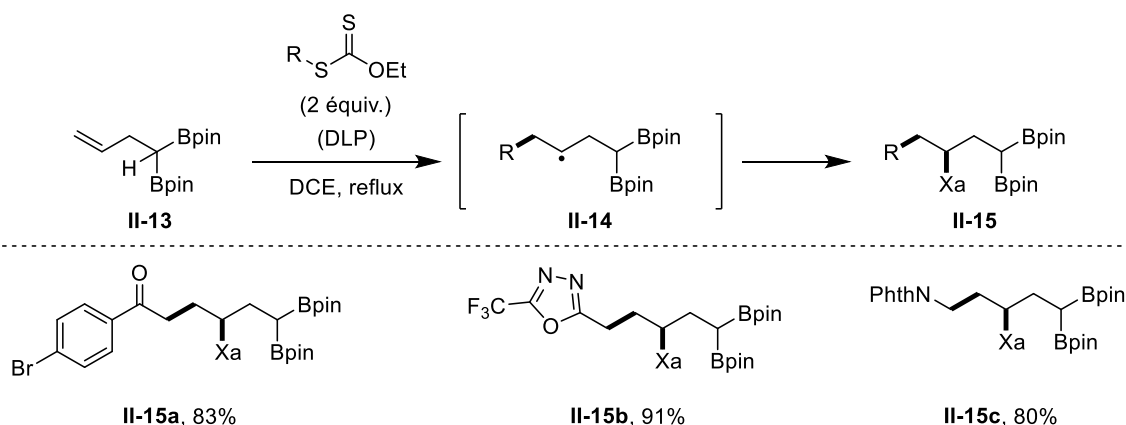
⁶⁶ H. Lopez-Ruiz, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2001**, 2618–2619.

⁶⁷ Pour d'autres additions sur l'allylBpin : (a) A. Kaga, X. Wu, J. Y. J. Lim, H. Hayashi, Y. Lu, E. K. L. Yeow, S. Chiba, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 3047–3058. (b) M. Langlais, O. Coutelier, M. Destarac, *ACS Omega* **2018**, 3, 17732–17742. (c) R. Lamb, V. L. Revil-Baudard, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2019**, 21, 6352–6356. (d) X. Chen, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2020**, 22, 3628–3632.

⁶⁸ Pour la formation d'hétérocycle comportant un ester boronique exocyclique : (a) N. Charrier, Z. Liu, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2018–2021. (b) B. Quiclet-Sire, N. D. M. Tran, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5514–5517. (c) V. S. Dorokhov, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2021**, 23, 2164–2168.



Devant l'attractivité montante des composés *gem*-bisborylés,⁶⁹ l'addition de xanthates sur l'oléfine **II-13** a été entreprise par le Dr. Qi Huang (Schéma **II-10**).⁷⁰ L'oléfine **II-13** est facilement obtenue par déprotonation puis allylation du bis(piancolboryl)méthane. Les risques principaux anticipés pour cette réaction étaient l'abstraction de l'hydrogène labile de l'oléfine ou la fragmentation du radical adduit **II-14** pour fournir le radical bis(piancolboryl)méthyle, supposé être très stabilisé par les deux bores adjacents.⁷¹ Fort heureusement aucune de ces deux réactions parasites n'a semblé avoir lieu, et cette méthode a permis d'accéder à de nombreux *gem*-bisboronates portant les fonctionnalités polaires importées par les différents xanthates.



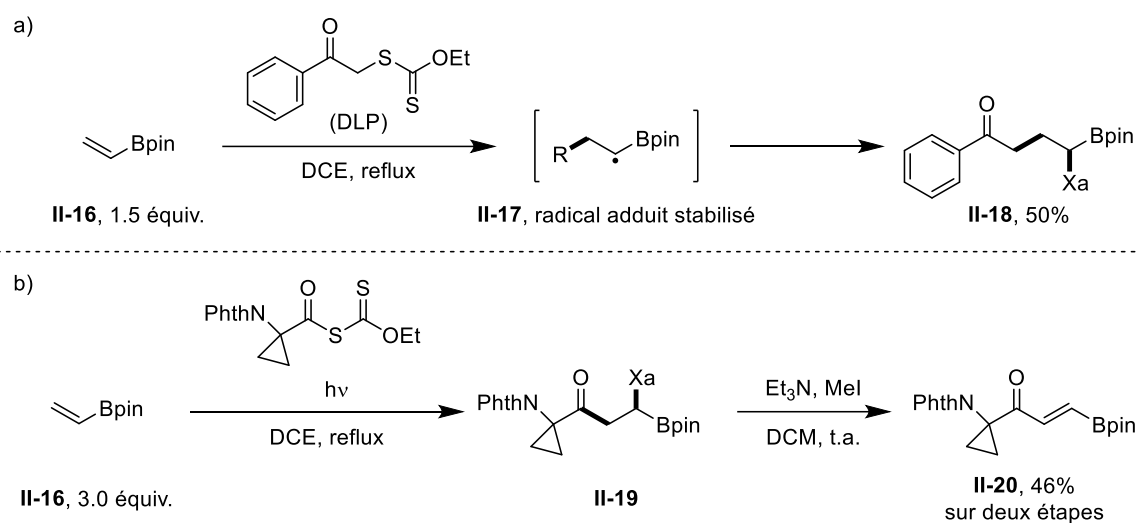
Lors des premiers essais sur l'allylBpin (Schéma **II-9**), le Dr. Lopez-Ruiz a également testé l'addition de xanthates sur l'ester boronique de pinacol de vinyle (**II-16**).⁶⁶ Les rendements

⁶⁹ Pour des revues sur la synthèse et la réactivité de ces composés, voir : (a) N. Miralles, R. J. Maza, E. Fernández, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1306–1327. (b) R. Nallagonda, K. Padala, A. Masarwa, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1050–1064. (c) C. Wu, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2128–2140.

⁷⁰ Q. Huang, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5304–5308.

⁷¹ N. Kumar, N. Eghbarieh, T. Stein, A. I. Shames, A. Masarwa, *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 5360–5364.

obtenus sont alors nettement plus faibles et l'addition est capricieuse (Schéma **II-11a**). Ces résultats peuvent être expliqués par la stabilisation du radical adduit par le groupement boryle ($E_{s-Bpin} \sim 7 \text{ kcal.mol}^{-1}$, dans le cas du dérivé primaire, voir le Schéma **II.1**). La condition de plus forte stabilité du radical initial n'est alors pas atteinte. De même, le vinylBpin a été employé avec des acylxanthates afin de former des esters boroniques vinyliques (Schéma **II-11b**).⁷² Les rendements obtenus sont également moins élevés que dans le cas d'oléfines non activées⁷³ ce qui témoigne de la difficulté d'employer l'oléfine **II-16** dans des réactions d'addition transfert de xanthate.

Schéma **II.11** – Cas du dérivé vinylique

C'est près de 15 ans plus tard que ce problème a été résolu avec l'emploi de l'ester vinylboronique de MIDA (Schéma **II.12**).^{74,75} En effet, dans ce cas le bore est tetrasubstitué car sa lacune est occupée par le doublet non liant de l'azote, il ne peut donc pas stabiliser un radical en alpha. La stabilisation par le groupement boryle étant minimale, la condition de stabilité relative des radicaux initiaux et adduits est presque systématiquement respectée et les additions se font avec de très bons rendements. Les produits ont également l'avantage d'être très stable et aisément isolés par précipitation dans l'éther.

⁷² M. R. Heinrich, L. A. Sharp, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2005**, 3077.

⁷³ M. R. Heinrich, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4969–4972.

⁷⁴ T. Mancilla, R. Contreras, B. Wrackmeyer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 307, 1–6.

⁷⁵ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6762–6765.

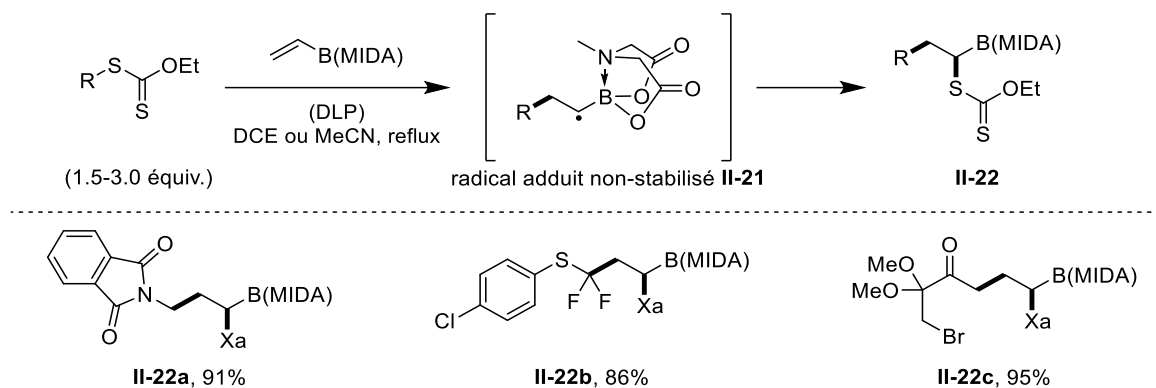


Schéma II.12 – Additions sur les MIDA boronates

Les esters boroniques d'alkyles sont passés en quelques décennies de curiosités au statut de composés incontournables. Le groupement boryle peut en effet être converti en virtuellement tous les groupes d'intérêt en chimie organique et les transformations potentielles de la chaîne alkyle sont nombreuses et souvent stéréospécifiques. De plus, ces composés sont aujourd'hui reconnus pour leur intérêt en chimie médicinale bien qu'ils restent encore sous-employés.

Les voies d'accès à ces composés ont explosé ces 15 dernières années. Bien que l'introduction du groupement boryle puisse se faire dans des conditions douces (en particulier par borylation radicalaire), les modifications de la chaîne alkyle liée au groupement boryle se font en général en présence de bases fortes (ou de composés carbénoïdes peu tolérants). De nouvelles voies d'accès aux esters boroniques d'alkyle qui permettent d'introduire des groupements polaires dans des conditions douces sont donc les bienvenues.

La chimie des xanthates a déjà été largement employée dans ce contexte mais le groupement boryle a toujours été du côté de l'oléfine. On est ici face à un paradoxe : la chimie des xanthates repose sur la stabilité du radical initial et un radical en alpha d'un groupement boryle est fortement stabilisé. Cependant, jusqu'ici le bore a été employé du côté de l'oléfine partenaire, où la stabilisation devient alors une tare. Il reste donc un pan entier de la chimie des xanthates qui est encore inexploité pour synthétiser des esters boroniques : se servir de la stabilisation du radical en alpha du bore pour effectuer des additions efficaces. Ce sont donc les α -boryle xanthates qui vont permettre de combler cette lacune.

Par ailleurs, les esters boroniques alcéniques possèdent une chimie riche et variée et pourraient être obtenus en employant des réactions de vinylation et d'allylation radicalaires. La

description de ces composés et des méthodes employées se fera dans un second temps (Chapitre VIII).

Deuxième partie : Additions d'Esters Boroniques α -Xanthylés

Chapitre III. Synthèse d'esters boroniques primaires

Les travaux de ce chapitre et du chapitre suivant ont fait l'objet d'une publication :

Q. Huang, J. Michalland, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16936–16942.

Comme explicité dans le chapitre I, afin que la réaction d'addition-transfert de xanthate soit efficace, il est nécessaire de partir d'un radical initial stabilisé. Les groupements boryles stabilisent un radical en alpha comme on a pu le voir précédemment mais c'est jusqu'ici un effet qui a toujours été contre-productif ou inexploité (il a même fallu stopper cette stabilisation par l'usage des dérivés de MIDA pour l'addition sur un ester boronique vinylique).¹

Or, la stabilisation d'un radical reste le paramètre principal qui permet le bon déroulement du processus d'addition-transfert, il est donc logique d'exploiter cet effet à des fins méthodologiques. Ainsi, un xanthate de type **III-1** devrait en principe s'additionner sur une oléfine non activée pour fournir le dérivé **III-3** car le radical **III-2** devrait être suffisamment stabilisé (Schéma **III.1**). Cette méthode constitue une nouvelle voie d'insertion de la fonction boryle sur un alcène via un fragment C₁, l'équivalent ionique nécessiterait une combinaison hydroboration puis homologation de Matteson et donc l'usage d'une base forte (le *n*-BuLi).²

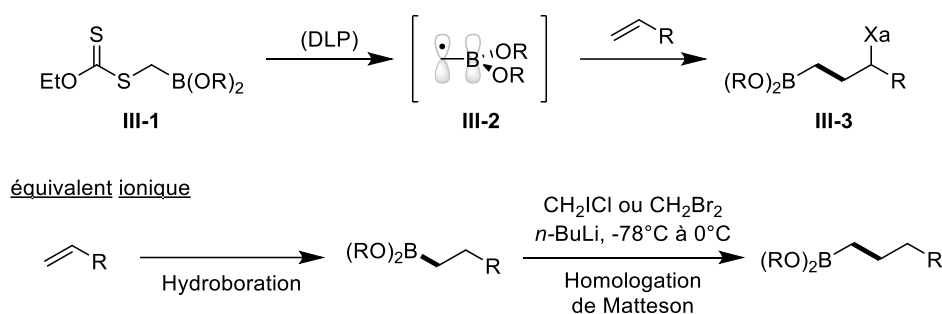


Schéma III.1 – Addition d'un synthon C1 portant un groupement boryle

Ce projet devrait donc permettre d'évaluer la stabilisation du radical par un groupement boryle adjacent et les différents emplois qui pourraient être faits de xanthates en alpha du bore.

Ce chapitre contient des résultats obtenus par le Dr. Qi Huang durant son post-doc au sein du laboratoire. Le Dr. Piotr Roest a également travaillé sur ce projet lors de son stage avant mon arrivée au laboratoire.

¹ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6762–6765.

² K. Mathew, Sadhu, D. S. Matteson, *Organometallics* **1985**, 4, 1687–1689.

III.1. Précédents

III.1.1. Stabilité du radical

Un radical en alpha d'un groupement boryle est supposé être stabilisé par l'orbitale vacante du bore, en effet le radical **III-2a** (Figure **III.1a**) a été déterminé comme étant plus stable que le radical méthyle d'environ 6.8 kcal.mol⁻¹ selon les calculs du groupe de Masarwa.³ L'effet de stabilisation d'un radical par un groupement boryle dépend grandement des substituants sur le bore. Les travaux de Walton et Carboni⁴ ont permis de quantifier les effets de ses substituants (Figure **III.1b**). Assez logiquement plus le nombre de substituants oxygénés augmente, moins le radical est stable : cela s'explique par l'effet datif des paires libres de l'oxygène dans l'orbitale vacante du bore, qui stabilise alors moins bien le radical en alpha.

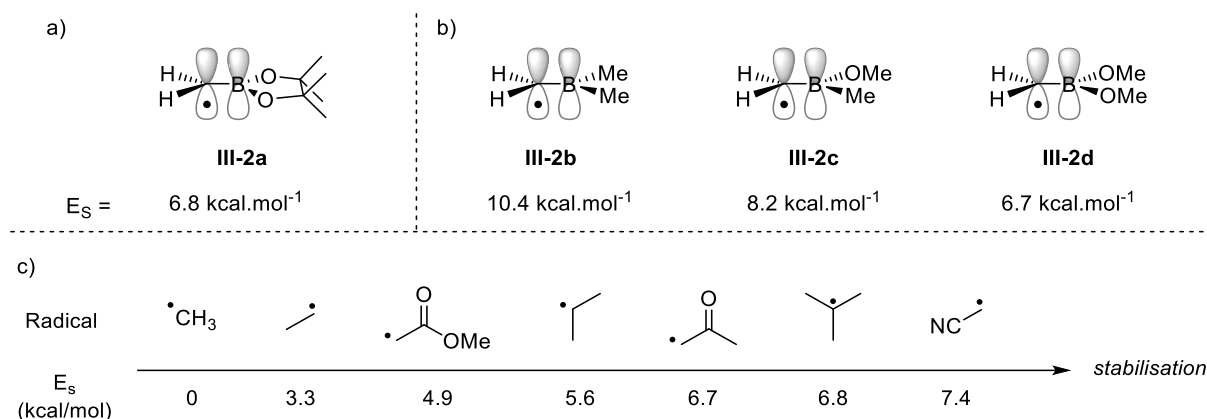


Figure III.1 – Stabilité et polarité du radical en alpha du bore

Comme on peut le voir en étudiant la stabilité de plusieurs radicaux classiques (Figure **III.1c**), la stabilité du radical en alpha du groupement boryle devrait être suffisante pour que la réaction d'addition-transfert de xanthate fonctionne bien (les xanthates d'acétone, d'acétate d'éthyle et d'acétonitrile s'additionnant tous efficacement sur des oléfines non-activées).

³ N. Kumar, N. Eghbarieh, T. Stein, A. I. Shames, A. Masarwa, *Chem. – Eur. J.* **2020**, 26, 5360–5364.

⁴ J. C. Walton, A. J. McCarroll, Q. Chen, B. Carboni, R. Nziengui, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5455–5463.

III.1.2. Radical primaire en alpha du bore et synthèse

La stabilisation d'un radical en alpha d'un groupement boryle est essentiellement exploitée en synthèse par l'addition de radicaux sur des esters boroniques vinyliques. Peu de méthodes emploient cette stabilisation pour générer des radicaux (α -boryle) primaires.⁵

Bien que ces radicaux aient été générés dans le but de les étudier² seule deux publications font mention d'un usage à des voies de synthèse de tels composés. Ainsi, le groupe de Batey a employé les halogénures **III-4a** et **III-4b** (Schéma **III.2a**) dans des cyclisations radicalaires intramoléculaires.⁶ Ces esters boroniques sont tout d'abord greffés sur des alcools allyliques ou propargyliques, puis le radical au pied du bore est généré en présence de TTMSS et d'AIBN, ce qui entraîne la formation d'un cycle à 5 chaînons contenant l'atome de bore. L'oxydation du groupement boryle vient finalement cliver la liaison C-B et fournit un diol (Schéma **III.2b**). A partir d'un alcool contenant un centre chiral, il est possible d'obtenir de bons niveaux de diastéréosélectivité (Schéma **III.2c**).

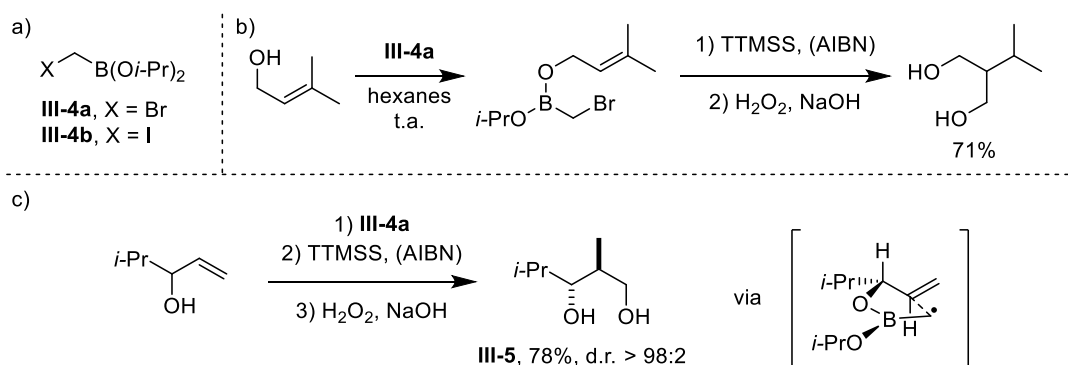


Schéma **III.2** – Cyclisation intramoléculaire

Conjointement à la publication des résultats présentés dans ce chapitre et le suivant, Renaud *et al.* ont décrit une méthode de cyclopropanation faisant intervenir un radical primaire en alpha d'un groupement boryle **III-2a** (Schéma **III.3**).⁷ L'(α -iodo)méthylester boronique **III-6a** en présence de DLP est converti en radical **III-2a**, ce dernier s'additionne sur une oléfine non activée pour générer un radical adduit qui échange un atome d'iode avec l'ester boronique

⁵ Pour des revues sur les radicaux en alpha du bore, voir : (a) N. Kumar, R. R. Reddy, N. Eghbarieh, A. Masarwa, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 13–25. (b) G. J. Lovinger, J. P. Morken, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2362–2368.

⁶ R. A. Batey, D. V. Smil, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9183–9187.

⁷ N. D. C. Tappin, W. Michalska, S. Rohrbach, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 14240–14244.

de départ **III-6a**. Cette dernière étape conduit à la formation du produit **III-7** ainsi qu'à la production d'un nouveau radical **III-2a** qui vient propager le mécanisme en chaîne.

Une fois le processus d'addition terminé, une source de fluorure (le TBAF) est ajoutée au milieu réactionnel, ce qui va induire la formation du cyclopropane **III-8** par substitution intramoléculaire (élimination 1,3). Cette méthode est particulièrement douce et tolère la présence de nombreux groupements fonctionnels.

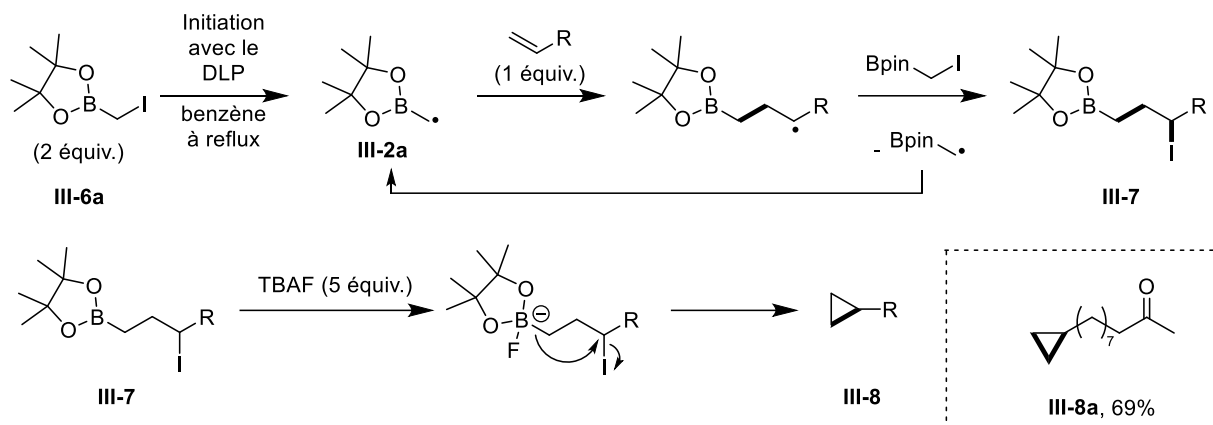


Schéma III.3 – Cyclopropanation de Renaud *et al.*

Il y a deux points cruciaux qui rendent cette méthode si efficace : l'ester boronique **III-7** n'est pas isolé ce qui limite les pertes de rendements dues à son instabilité et l'iodure de départ est employé en excès, ce qui minimise l'impact sur le rendement des réactions parasites que peut subir le radical **III-2a**.

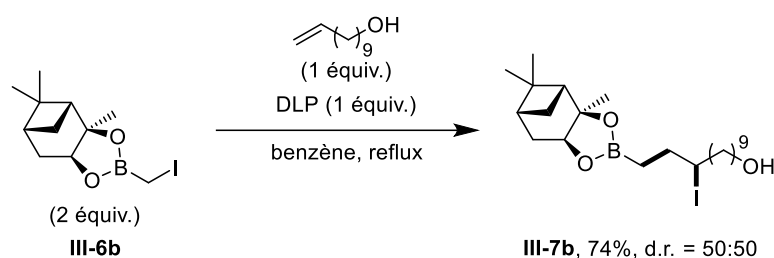


Schéma III.4 – Addition d'un radical primaire α -boryle

Afin de pouvoir isoler l'iodure intermédiaire, il a fallu passer par un ester boronique plus stable, l'ester de pinanediol (Schéma **III.4**). Le produit de l'addition radicalaire par transfert d'atome (ATRA) **III-7b** a ainsi été obtenu avec un bon rendement, ce qui suggère que le radical initial est suffisamment stabilisé (une des conditions pour que le procédé d'ATRA soit efficace).

III.2. Une nouvelle approche, le xanthate de methylBpin

III.2.1. Synthèse du xanthate

Le bromure **III-9** est commercial et est donc le point de départ parfait pour la synthèse de l'(α -xanthyl)ester boronique de méthyle **III-1a** par déplacement du brome à l'aide du sel de xanthate (Schéma **III.5**).

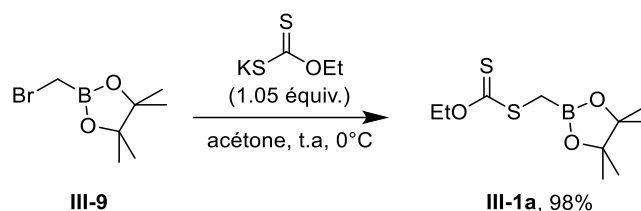


Schéma **III.5** – Synthèse de xanthate de méthylBpin

Le prix de ce précurseur n'est cependant pas négligeable⁸ et force l'utilisation du pinacol en tant que ligand sur le bore. Une voie secondaire de synthèse d'(α -xanthyl)ester boronique de méthyle a été développée, qui repose sur la déprotonation du xanthate de méthyle **III-10** (Schéma **III.6**). L'ajout de LDA au mélange de ce xanthate avec le tri(isopropyl)borate conduit à la formation de l'acide boronique **III-1b** qui peut être stocké sous sa forme d'ester boronique de diéthanolamine (DEA) **III-1c**. Cette méthode ouvre la voie à la synthèse d'(α -xanthyl)ester boronique de méthyle portant divers substituants sur le bore et constitue un des rares cas de déprotonation en alpha d'un xanthate.⁹ Les travaux du groupe de Tanaka sont assez proche de l'expérience menée ici, en effet, dans leur cas le xanthate vient favoriser la déprotonation en alpha et le carbanion vient cycliser de façon intramoléculaire par $\text{S}_{\text{N}}2$ pour former un cyclopropane (il y a piégeage in situ du carbanion, l'électrophile étant déjà présent dans le milieu).

⁸ 17€/g sur tcichemicals.com, consulté le 19/12/2021, pour un précurseur de xanthates (additions menées en général sur 0.5 mmol) c'est un peu cher

⁹ (a) K. Tanaka, H. Uneme, S. Matsui, A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 2965–2972. (b) S. Matsui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 1853–1865.

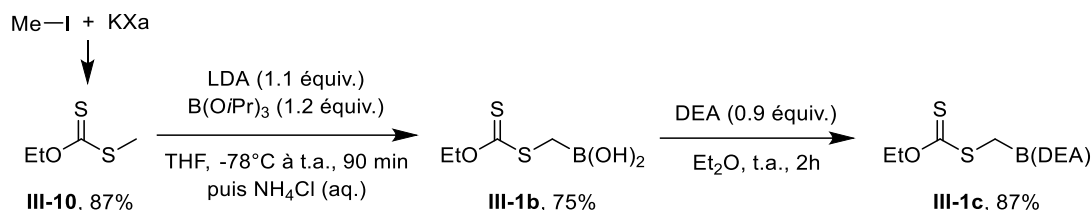


Schéma III.6 – Voie de synthèse alternative

III.2.2. Additions

L'addition-transfert du xanthate **III-1a** sur l'undécénoate de méthyle dans les conditions standards conduit au produit à l'ester boronique terminal **III-11h** avec un rendement mitigé de 49%. Dès les premiers tests, la stabilité du produit final a été un problème et l'ensemble des esters boroniques de pinacol ont dû être purifiés sur une silice traitée à l'acide borique.¹⁰ Les rendements isolés de ce chapitre et du suivant correspondent ici aux rendements obtenus après purification sur cette silice (un écart de 10 à 15% de rendement ayant été observé lorsque la silice normale est employée).

Le tableau **III.1** rassemble la rapide optimisation effectuée par le Dr. Huang. L'abaissement de la température permet un bien meilleur contrôle de l'addition mais la réaction devient alors très lente (entrée 2), il a donc été décidé d'enlever le solvant (entrée 3) et de passer la réaction à 100°C ce qui a permis d'améliorer le rendement à 57% (entrée 4). Le xanthate **III-1a** a été utilisé en défaut car considéré comme le réactif « précieux » dans cette transformation. Il est probable que son emploi en excès aurait donné de meilleurs rendements.

Tableau III.1 – Optimisation de l'addition du xanthate de méthylBpin

Entrée	Solvant	Température	Addition de DLP	Rdt. isolé	Remarque
1	DCE (1M)	83°C	2 x 0.1 eq.	49%	-
2	DCE (1M)	70°C	5 x 0.05 eq.	51%	Conversion de 66%
3	Sans solvant	80°C	2 x 0.05 eq.	43%	-
4	Sans solvant	100°C	3 x 0.2 eq.	57%	-

¹⁰ S. Hitosugi, D. Tanimoto, W. Nakanishi, H. Isobe, *Chem. Lett.* **2012**, 41, 972–973.

L'addition du xanthate **III-1a** sur différentes oléfines a fourni les produits **III-11a-h** avec des rendements moyens à faibles (Schéma **III-7**). Ce qui semble étrange compte tenu de la stabilité supposée du radical initial, cela pourrait être dû à une décomposition du produit final, du xanthate ou à des effets polaires incompatibles qui rendraient l'addition trop lente.

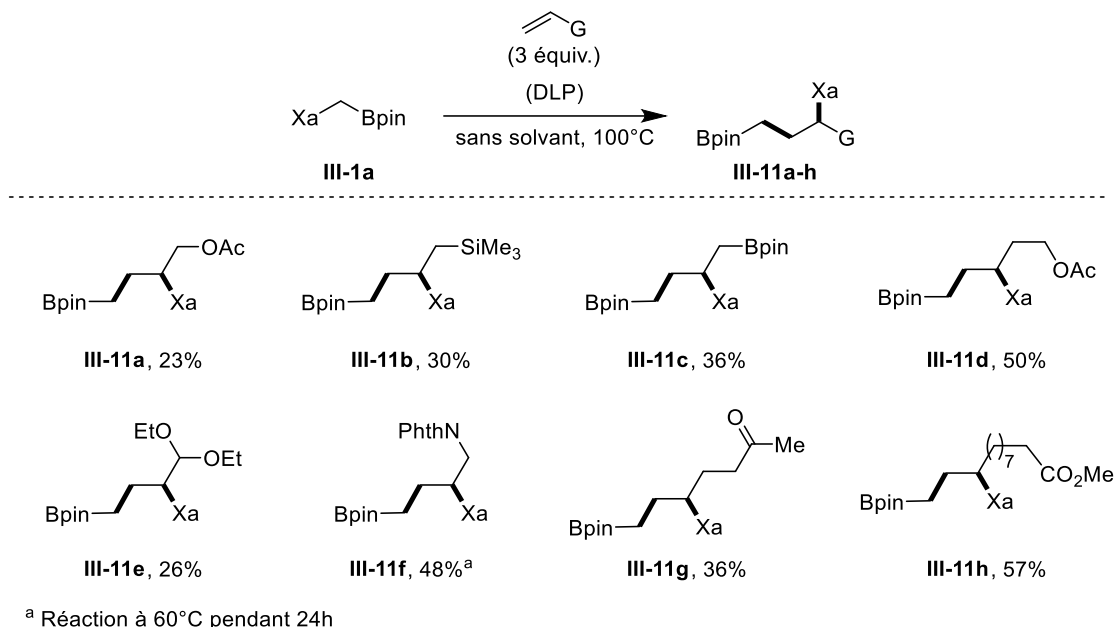


Schéma **III.7** – Addition du xanthate de méthylBpin

Cette méthode permet néanmoins d'accéder à des esters boroniques terminaux qu'il serait difficile de synthétiser par une autre voie.

III.2.3. Variante plus robuste

Les faibles rendements précédemment obtenus pourraient être liés à une décomposition d'un des esters boroniques mis en jeu, ce qui pourrait générer des espèces pouvant perturber le processus radicalaire ou décomposer les produits. Afin de renforcer la fonction boryle, c'est le benzopinacol qui a été choisi. La synthèse du xanthate de l'ester boronique de benzopinacol de méthyle **III-1d** a pu être réalisée sur une échelle de 20 mmol (Schéma **III.8**). Le composé **III-4a** est d'abord obtenu par échange lithium-brome du dibromométhane puis capture par un borate.¹¹ Le benzopinacol est ensuite installé sur l'ester boronique puis le xanthate cristallin, facile à purifier par recristallisation, est obtenu par substitution du brome par le sel de xanthate.

¹¹ N. Murai, M. Yonaga, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1278–1281.

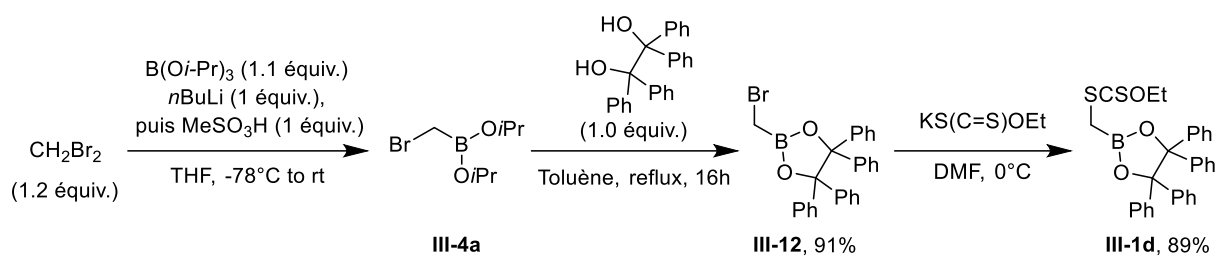
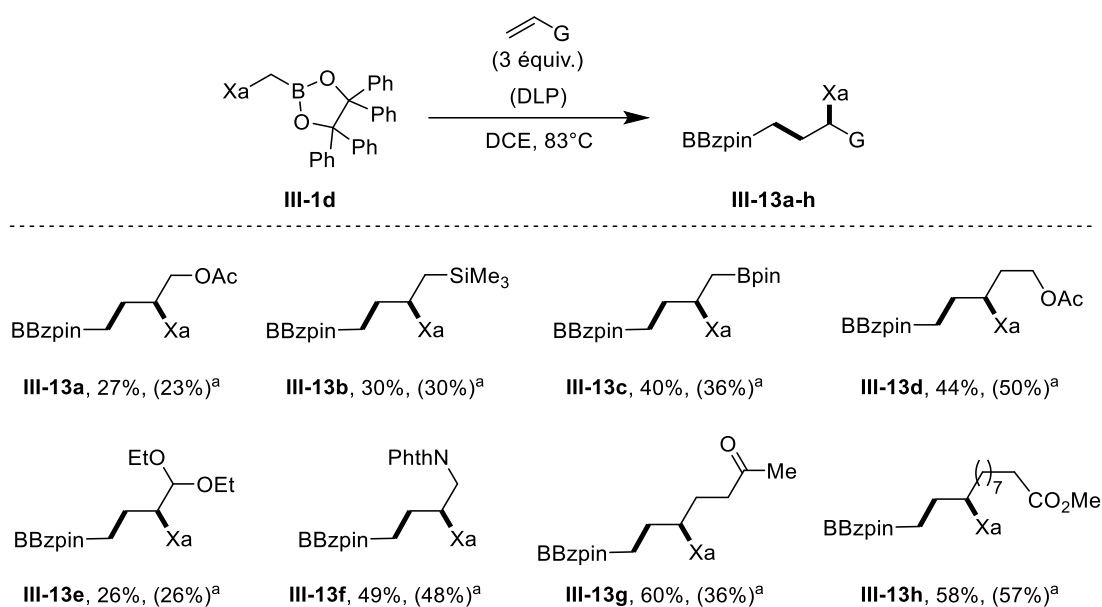


Schéma III.8 – Synthèse du dérivé de benzopinacol

Le xanthate **III-1d** ainsi obtenu a été additionné sur les mêmes oléfines que dans le cas des dérivés du pinacol (Schéma III.9). Les rendements obtenus sont quasiment identiques (les rendements dans le cas du xanthate **III-1a** sont rappelés entre parenthèse). Ce n'est donc pas la stabilité du groupement boryle qui cause les faibles rendements obtenus.



^a Les rendements entre parenthèse correspondent au cas des esters boroniques de pinacol

Schéma III.9 – Addition du xanthate **III.1d**

Une étude attentive des RMN du brut des additions a révélé l'apparition d'un singulet à 0.72 ppm dans presque tous les cas. Ce signal correspond au groupement méthyle du produit de réduction du xanthate de départ **III-1d** (l'estér boronique de benzopinacol de méthyle). Ce composé est obtenu systématiquement et correspond à environ 10% du brut réactionnel. La présence du produit de réduction signifie que le radical, bien que stabilisé ne s'additionne pas assez rapidement sur l'oléfine et vient abstraire un hydrogène d'un des composés du mélange réactionnel pour donner ce produit formel de réduction. Il est possible que les effets polaires rendent l'addition légèrement trop lente et que l'abstraction d'un hydrogène ait lieu. Dans le cas des esters boroniques de pinacol, le produit de réduction du xanthate **III.1a** est aussi

observé. Cela se traduit par un signal à 0.26 ppm dans les bruts réactionnels, ce qui correspond à la valeur décrite dans la littérature pour le groupement CH_3 lié au bore de l'ester boronique de pinacol de méthyle.¹²

Au vu de ces résultats, il aurait été intéressant d'employer d'autres xanthates de départ que ceux portant le pinacol ou le benzopinacol sur le bore. En effet, comme on l'a vu plus haut (Figure III.1b), la présence des oxygènes sur le bore réduit la stabilisation du radical en alpha. En principe l'usage d'un ligand moins électrodonneur que le pinacol (tel le catéchol ou bien l'acide salicylique) réduirait la donation des oxygènes dans l'orbitale vacante du bore qui stabiliserait donc mieux le radical en alpha (Figure III.2). À partir du xanthate III-1b (Schéma III.6), il devrait être possible d'effectuer un screening de ligand sur le bore et ainsi de développer cette méthodologie plus loin (il est possible qu'avec le bon ligand l'addition devienne efficace, en obtenant à la fois la bonne stabilité et la bonne polarité pour le radical).

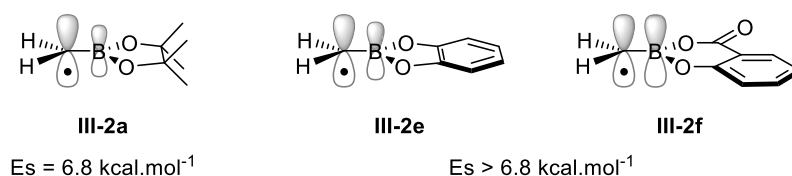


Figure III.2 – Stabilisation potentielle par changement de diol

III.2.4. Passage vers la synthèse d'esters boroniques secondaires

Une seconde approche pour stabiliser le radical en alpha du bore revient à ajouter une chaîne alkyle et donc de passer à un radical secondaire. La stabilisation du radical augmente en fonction du nombre de substituants alkyles présents autour du centre radicalaire, la stabilisation d'un radical en alpha d'un ester en est un bon exemple (Figure III.3).

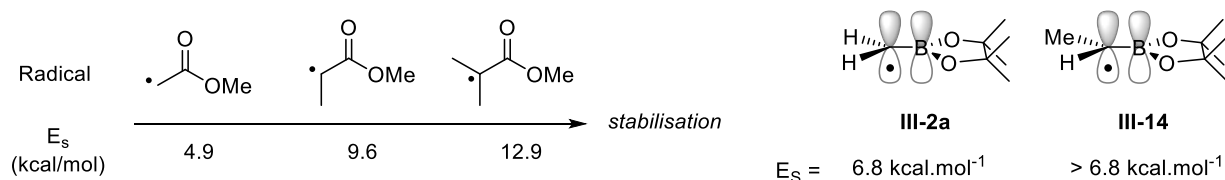
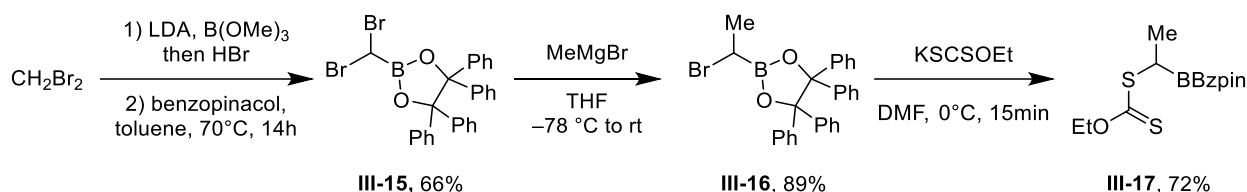


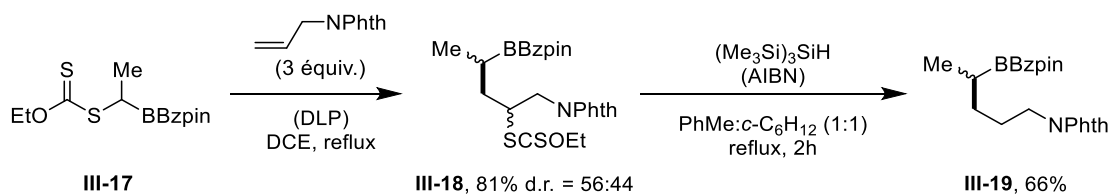
Figure III.3 – Stabilité des radicaux

¹² B. W. Glasspoole, K. Ghazati, J. W. Moir, C. M. Crudden, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1230–1232.

Afin de valider cette hypothèse, le xanthate **III-17**, qui ne diffère de **III-1d** que par le substituant méthyle supplémentaire, a été synthétisé à partir du composé dibromé **III-15** (Schéma **III.10**).¹³ Il est intéressant de noter que l'étape de méthylation (passage de **III-15** à **III-16**) est parfaitement sélective pour le produit monométhylé. En effet, lors de l'ajout du Grignard, le complexe boron-« ate » se forme et la substitution par réarrangement métalate 1,2 n'a lieu que lorsque la température remonte.

Schéma **III.10** – Formation d'un xanthate secondaire

Ce nouveau xanthate a ensuite été engagé avec le N-allylphtalimide en présence de DLP dans le DCE à reflux (Schéma **III.11**). Le produit **III-18** a alors été obtenu avec un très bon rendement de 81% qu'il faut comparer avec la synthèse de l'ester boronique terminal **III-13f** (rendement isolé de 49%). La fonction xanthate a ensuite été remplacée par un hydrogène en présence de TTMSS et d'AIBN pour donner le composé **III-19**.

Schéma **III.11** – Addition du xanthate secondaire

Il semble donc que les radicaux secondaires en alpha du bore aient la bonne stabilité pour s'additionner efficacement sur des oléfines non activées. Ces radicaux et les différentes manières de les générer seront abordées plus en détail dans le chapitre suivant.

En conclusion, l'(α -xanthyl)ester boronique de méthyle **III.1a** permet la synthèse d'esters boroniques terminaux par addition-transfert de celui-ci sur diverses oléfines. Cette addition est cependant peu efficace et les rendements obtenus sont faibles.

¹³ R. W. Hoffmann, B. Landmann, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1039–1053.

L'énergie de stabilisation du radical initial issu de ce xanthate devrait être de 6.8 kcal.mol⁻¹, ce qui en principe se situe dans la bonne gamme de valeur pour une addition efficace. Après avoir écarté l'hypothèse de la trop grande instabilité du groupement boryle. Il reste deux hypothèses permettant d'expliquer ces faibles rendements : que la stabilisation du radical ait été surévaluée ou bien que les effets polaires (un facteur cinétique) soient ici trop importants et ralentissent l'addition du radical sur l'oléfine. C'est en effet un problème de cinétique que l'on rencontre ici, l'addition du radical initial sur une oléfine est lente et des réactions parasites (abstraction d'hydrogènes) entrent en compétition.

Par ajout d'une chaîne alkyle et donc passage par un radical secondaire, la réaction d'addition devient efficace. En effet, le radical initial est nettement plus stable, donc moins réactif et aura peu tendance à venir abstraire un hydrogène. Il ne s'additionne probablement pas beaucoup plus vite sur les oléfines mais sa plus grande stabilité peut lui conférer un temps de vie effectif (ou cumulé) plus long, ce qui favorise le fait qu'à un moment ou un autre l'addition ait lieu.

Chapitre IV. Synthèse de boronates secondaires

Les travaux de ce chapitre et du chapitre précédant ont fait l'objet d'une publication :

Q. Huang, J. Michalland, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16936–16942.

Comme on l'a vu dans le chapitre précédent, le passage d'un xanthate primaire en alpha d'un groupement boryle à un xanthate secondaire permet d'effectuer des réactions d'addition-transfert efficaces. Le radical secondaire initial, stabilisé par le groupement boryle possède alors les bonnes caractéristiques, de stabilité et de polarité, pour s'additionner efficacement sur une oléfine non-activée.

La synthèse d'un xanthate secondaire en alpha du bore peut se faire en deux étapes à partir d'un (α -halo)ester boronique (aisément obtenu par la réaction de Matteson) comme vu au chapitre précédent. Cependant, au sein du laboratoire, deux méthodes ont déjà été développées pour obtenir de tels composés : l'addition-transfert d'un xanthate sur le vinylBpin (Schéma **IV.1a**)^{1a} ou bien l'addition-transfert d'un xanthate sur le vinylB(MIDA) (Schéma **IV.1b**).^{1b} Dans le premier cas, seul des xanthates qui génèrent un radical initial plus stable que le radical adduit stabilisé par le bore peuvent être utilisés (il y a un risque de polymérisation important) et les rendements sont plutôt faibles. Dans le cas des dérivés de MIDA, le radical adduit est très faiblement stabilisé et l'addition fonctionne avec la plupart des xanthates.

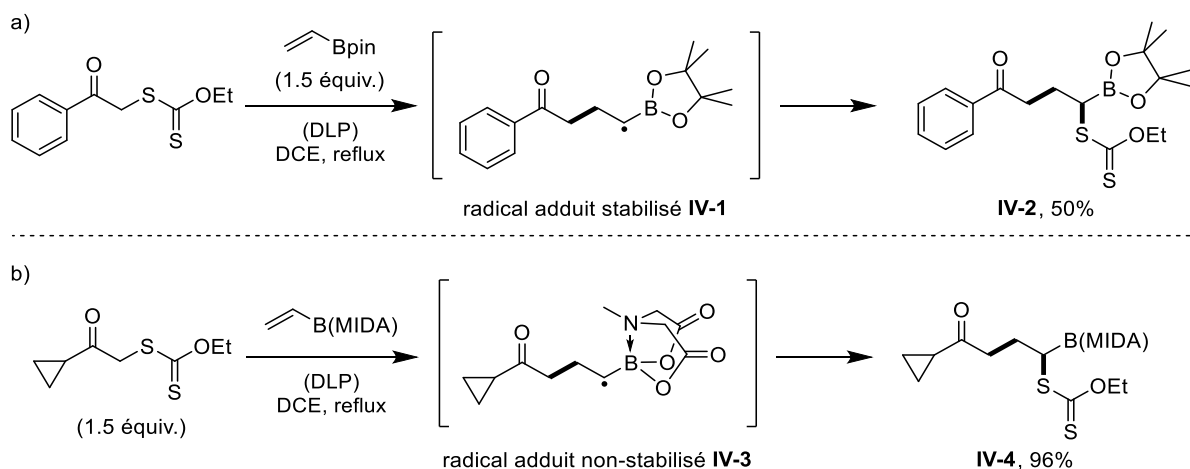


Schéma **IV.1** – Synthèse d'(α -xanthyl)esters boroniques secondaires

Dans l'optique d'une seconde addition de ces xanthates, deux problèmes persistent. Dans le cas de **IV-2**, la synthèse de dérivés portant un ester boronique de pinacol n'est pas assez générale, alors que la stabilisation du radical **IV-1** devrait permettre l'addition comme montré dans le chapitre précédent. Dans le cas du xanthate **IV-4**, la synthèse de ces esters boroniques de MIDA est aisée mais la deuxième addition est très difficile (le radical initial **IV-3** étant alors trop peu stable). L'idéal serait de pouvoir convertir le groupement B(MIDA) en Bpin,

¹ (a) H. Lopez-Ruiz, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2001**, 2618–2619. (b) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6762–6765.

cependant cette transformation ne se fait qu'en milieu basique et les xanthates sont sensibles dans ces conditions.²

Il faut donc passer par un groupement équivalent au MIDA (afin que le bore soit tétrasubstitué lors de la première addition) qui puisse être échangé avec un pinacol en condition acides (Schéma VI.2). Les esters boroniques de diéthanolamine (DEA) répondent à ces conditions et ont donc été employés ici.³

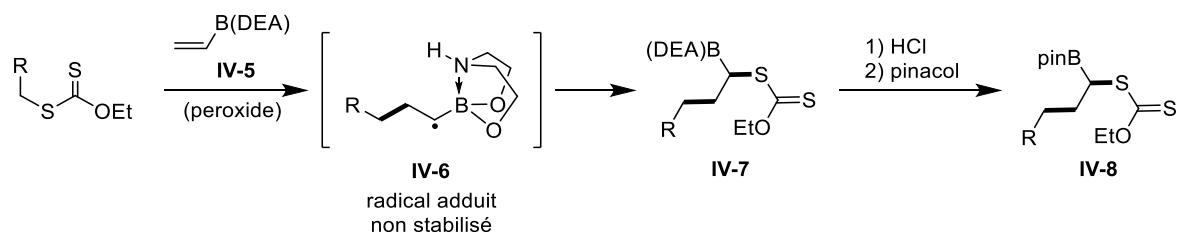


Schéma IV.2 – Principe de base et stratégie

Les travaux présentés dans ce chapitre ont été menés par le Dr. Qi Huang excepté la dernière partie sur la synthèse diastéréosélective.

IV.1. Synthèse de boronates secondaires

Les esters boroniques secondaires sont omniprésents en chimie organique, en particulier, dans leur forme énantiopure, le contrôle du centre asymétrique au pied du bore est crucial car la plupart des transformations du groupement boryle sont diastéréospécifiques.

Bien que récemment, de plus en plus de méthodes « douces » de synthèse de ces dérivés aient été développées (borylation radicalaire, C-H borylation, hydroboration) la synthèse de ceux-ci se fait en général par des méthodes faisant intervenir des bases fortes ce qui peut limiter les structures accessibles (lithiation-borylation, réaction de Matteson).

La partie suivante se limite à l'emploi de méthodes faisant intervenir un radical en alpha du groupement boryle pour la synthèse d'esters boroniques secondaires. Ce radical peut être

² (a) J. Li, S. G. Ballmer, E. P. Gillis, S. Fujii, M. J. Schmidt, A. M. E. Palazzolo, J. W. Lehmann, G. F. Morehouse, M. D. Burke, *Science* **2015**, 347, 1221–1226. Cette transformation est réalisable dans des conditions plus douces mais nécessite le passage par un sel de trifluoroborate (2étapes donc une perte de rendement non négligeable) : (b) Q. I. Churches, J. F. Hooper, C. A. Hutton, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5428–5435.

³ J. Sun, M. T. Perfetti, W. L. Santos, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3571–3575.

obtenu soit par rupture homolytique d'une liaison carbone-halogène soit par addition d'un radical sur un ester boronique vinylique.

IV.1.1. A partir d'(α -halogéno)esters boroniques

Bien que cette chimie ait particulièrement fructifié ces 10 dernières années, des contributions plus anciennes, notamment par le groupe de Matteson dans les années 60, puis ceux de Batey et Carboni au tournant des années 2000, ont pavé la voie de la chimie des radicaux en alpha du bore.

En 1995, le groupe de Batey a employé des (α -iodo)esters boroniques dans des réactions de cyclisations intramoléculaire.⁴ L'année suivante, ils ont employé les mêmes dérivés dans des réactions d'addition intermoléculaire (Schéma IV.3).⁵ L'addition sur l'acrylate de méthyle ainsi que sur l'éther de butyle et de vinyle suggère que le radical initial est ambiphile. Cependant la mise en compétition des deux oléfines révèle la préférence du radical pour les oléfines électroniquement pauvres. Ces additions sur des oléfines pauvres, cette fois à partir d'(α -chloro)esters boroniques a été réalisé en présence de Cr^{II} en tant que réducteur par le groupe de Takai.⁶

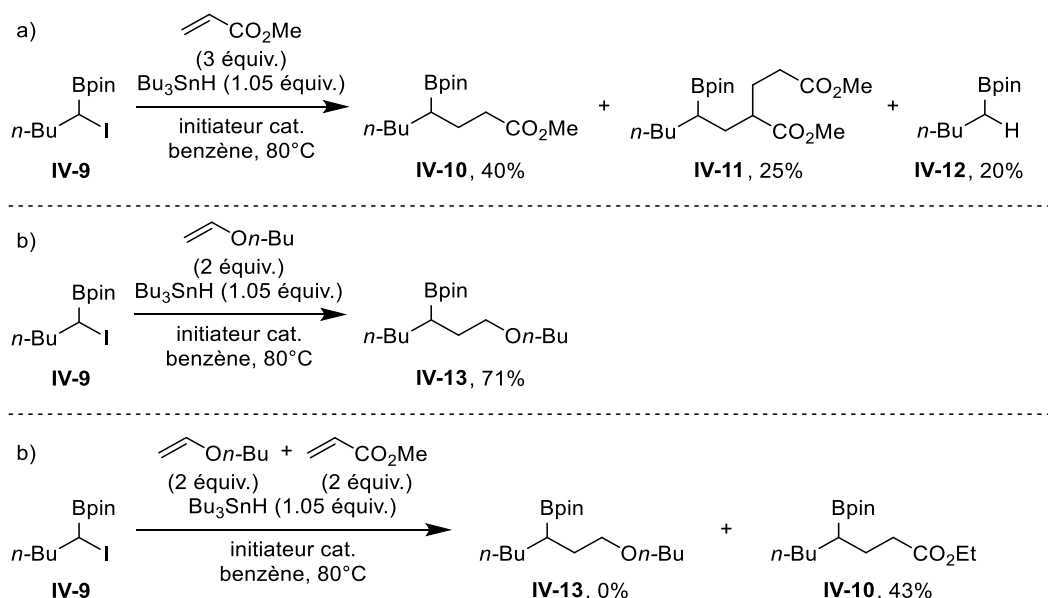


Schéma IV.3 – Addition d'(α -halogéno)esters boroniques

⁴ N. Guennouni, F. Lhermitte, S. Cochard, B. Carboni, *Tetrahedron* **1995**, 51, 6999–7018.

⁵ R. A. Batey, B. Pedram, K. Yong, G. Baquer, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6847–6850.

⁶ K. Takai, N. Shinomiya, M. Ohta, *Synlett* **1998**, 09, 253–254.

En 2012, Fu *et al.* ont employé un catalyseur au nickel et un ligand diamine chiral pour réaliser la synthèse asymétrique d'esters boroniques secondaires par couplage d'un organozincique et d'un (α -chloro)ester boronique.⁷ Le mécanisme suit quelques étapes cruciales. Tout d'abord, le radical en alpha du bore est généré par transfert monoélectronique depuis le nickel faiblement oxydé (Schéma IV.4). Il est ensuite capturé par le nickel (II) portant une chaîne alkyle IV-14 (cette chaîne provient du zincique dans l'article du groupe de Fu), l'élimination réductrice du produit souhaité régénère enfin le catalyseur. La présence de ligands chiraux garantit le contrôle de la stéréochimie lors de l'élimination réductrice. Cette réaction a ensuite été étendue, soit par l'usage d'agent allylant,^{8d} soit dans des couplage croisé d'électrophiles (la chaîne carbonée portée par le nickel (II) provient alors de l'insertion oxydante du partenaire électrophile, un réducteur est alors nécessaire pour boucler le cycle).^{8a-c}

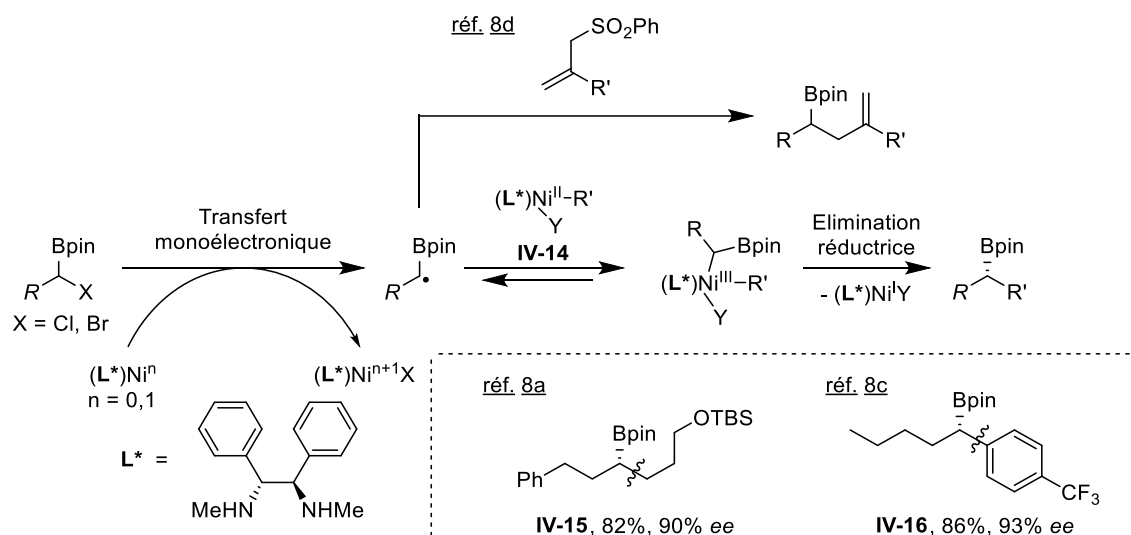


Schéma IV.4 – Couplages à l'aide de nickel

Enfin, bien qu'il ne s'agisse pas ici de partir d'(α -halo)esters boroniques, la génération de radicaux en alpha du bore à partir de gem-bisboronates décrite par Wang *et al.* mérite d'être citée (Schéma IV.5).⁹ La conversion d'un des esters boroniques de pinacol en ester boronique de catéchol rend le groupement boryle clivable en présence d'un peroxyde.¹⁰ Le radical en alpha

⁷ J. Schmidt, J. Choi, A. T. Liu, M. Slusarczyk, G. C. Fu, *Science* **2016**, 354, 1265–1269.

⁸ (a) S.-Z. Sun, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 3622–3625. (b) S.-Z. Sun, M. Börjesson, R. Martin-Montero, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 12765–12769. (c) P. Zheng, P. Zhou, D. Wang, W. Xu, H. Wang, T. Xu, *Nat. Commun.* **2021**, 12, 1646. (d) Y. Lou, J. Qiu, K. Yang, F. Zhang, C. Wang, Q. Song, *Org. Lett.* **2021**, 23, 4564–4569.

⁹ C. Wu, Z. Bao, B. Dou, J. Wang, *Chem. – Eur. J.* **2021**, 27, 2294–2298.

¹⁰ E. André-Joyaux, A. Kuzovlev, N. D. C. Tappin, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 13859–13864.

du bore est ensuite piégé par une cétone α,β -insaturée et fournit ainsi (après propagation de la chaîne) des produits de structure similaire à **IV-17**.

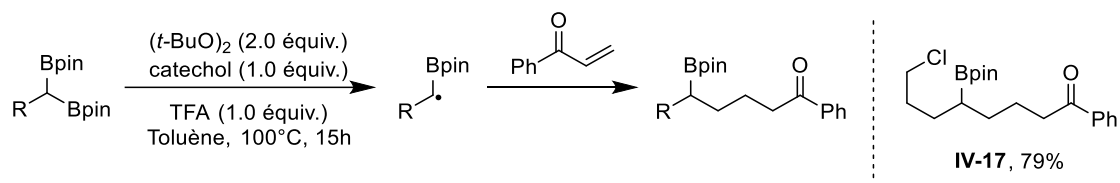


Schéma IV.5 – A partir de bis-boronates

IV.1.2. Par difonctionnalisation d'esters boroniques vinyliques

Les premières additions radicalaires sur des esters boroniques vinyliques ont été réalisées dans les années 60 par le groupe de Matteson (Schéma **IV.6a**), ces réactions ont été effectuées en l'absence de solvant et conduisent en particulier à des esters boroniques bromés en position 1 (avec $\text{Cl}_3\text{C-Br}$) et 2 (avec H-Br).¹¹

Ce n'est que bien plus tard que l'intérêt pour l'addition sur ces dérivés est réapparu ; en 1995, le groupe de Carboni s'est intéressé aux effets polaires intervenants dans cette addition.⁴ Il est ainsi possible d'additionner des esters de Barton générant des radicaux nucléophiles sur l'ester boronique de pinacol de vinyle (Schéma **IV.6b**). Cette préférence pour les radicaux nucléophile semble se vérifier lorsque l'on compare les résultats de l'addition de différents composé organoiodés en présence d'hydruure de tributylétain (en effet, le rendement décroît lorsque la nucléophilicité du radical diminue) (Schéma **IV.6c**). Il faut cependant noter que la stabilité relative des radicaux *n*-butyle et *t*-butyle peut aussi entrer en compte (le premier étant plus difficile à former que le second).

¹¹ (a) D. S. Matteson, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5004–5005. (b) D. S. Matteson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4228–4233. (c) D. S. Matteson, J. D. Liedtke, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1924–1926.

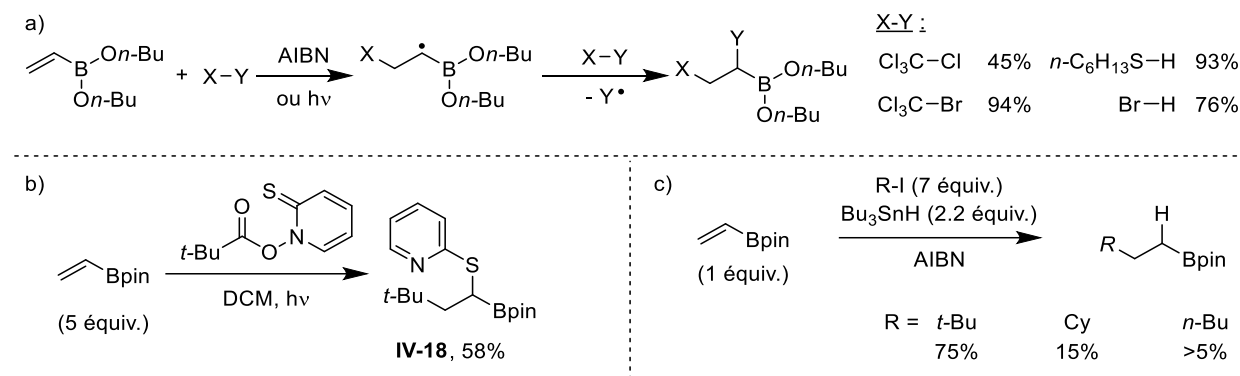


Schéma IV.6 – Les esters boroniques vinyliques en tant qu'accepteurs radicalaires

Ces résultats suggèrent que lorsque le bore est trisubstitué, seuls les radicaux nucléophiles s'additionnent efficacement dans des conditions d'ATRA (addition radicalaire par transfert d'atome). Cette préférence s'inverse lorsque le bore est tétrasubstitué et chargé négativement. Ainsi, diverses additions de radicaux électrophiles (à partir d'iodures polyfluorés ou portant un groupement électroattracteur (EWG) en alpha) ont été réalisées sur le vinyltrifluoroborate de potassium (Schéma IV.7a).¹² Il faut noter que ces méthodes ne semblent pas fonctionner dans le cas des dérivés de MIDA, ce qui suggère que seule une oléfine portant un bore sous la forme d'un complexe boron-ate (donc chargé) est assez nucléophile pour que l'addition ait lieu.

Une modification intéressante par le groupe de Song revient à employer l'acétate de potassium comme catalyseur lors de l'addition sur l'ester vinylboronique de pinacol (Schéma IV.7b). L'oléfine activée adopte ainsi un caractère nucléophile et la réaction d'ATRA à partir d'un iodure polyfluoré devient possible.¹³

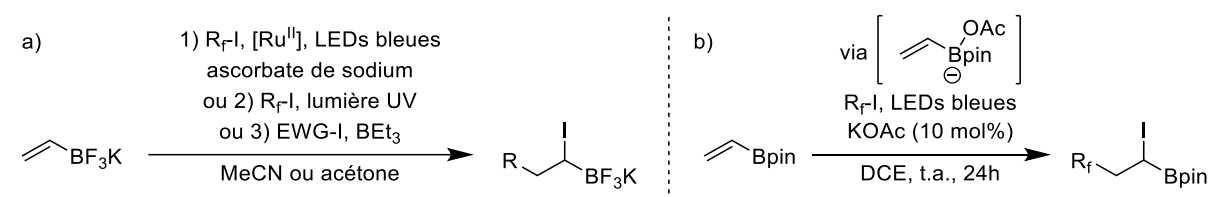


Schéma IV.7 – Réaction ATRA sur le vinyltrifluoroborate de potassium

L'addition sur un ester vinylboronique de pinacol d'un radical nucléophile généré par décarboxylation par Aggarwal *et al.* respecte bien cette notion de polarité vue plus haut.¹⁴ Dans ce cas, le radical adduit en alpha du bore est réduit par l'iridium (II) afin de régénérer le

¹² (a) M. Kublicki, K. Durka, T. Kliš, *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2700–2703. (b) M. Ueda, Y. Kato, N. Taniguchi, T. Morisaki, *Org. Lett.* **2020**, 22, 6234–6238.

¹³ T. Fang, J. Qiu, K. Yang, Q. Song, *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 1991–1996.

¹⁴ A. Noble, R. S. Mega, D. Pflästerer, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2155–2159.

photocatalyseur. On obtient ainsi des esters boroniques terminaux de type **IV-19a-d** (Schéma IV.8).

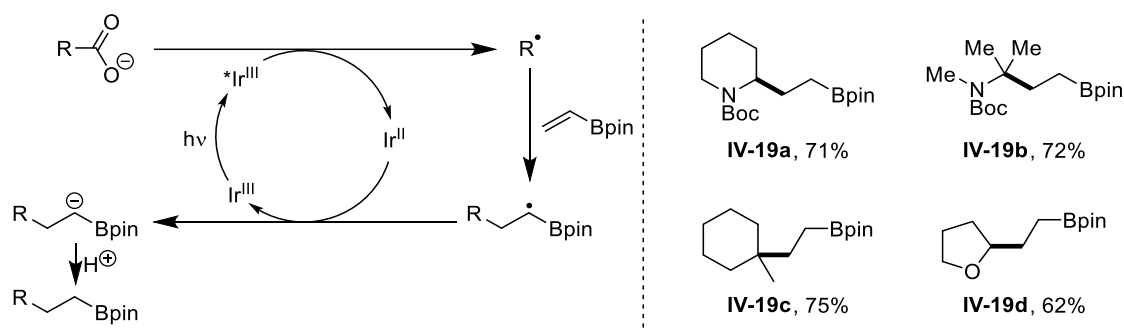
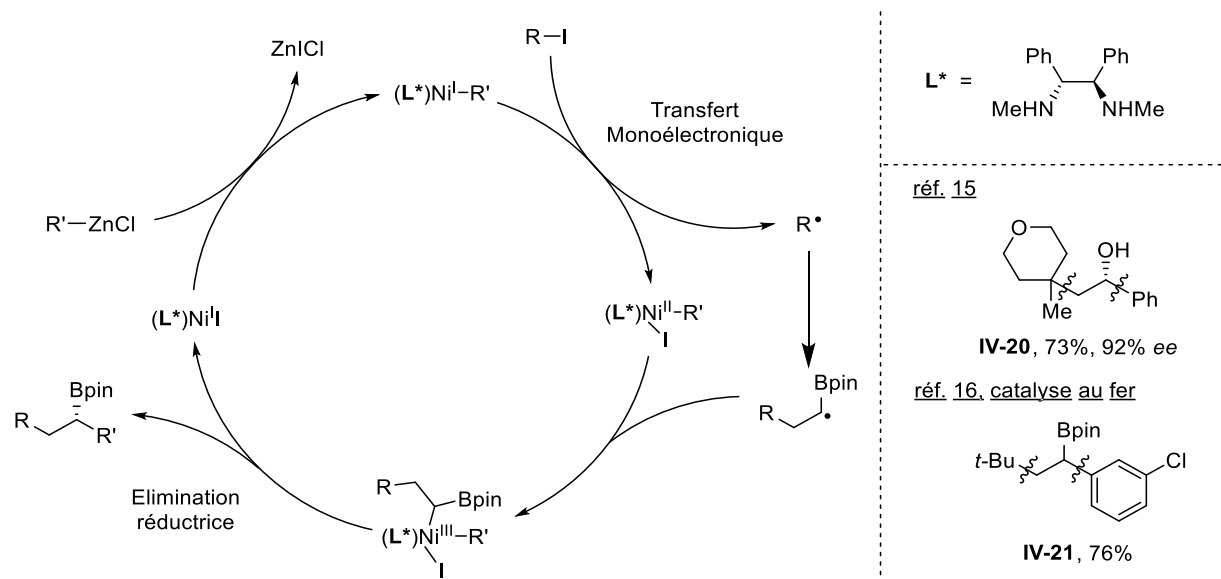


Schéma IV.8 – Addition suivie d’une réduction

Par ailleurs, il est tout à fait possible d’étendre la méthodologie de catalyse au nickel du schéma IV.4 à des réactions à trois composants. Ainsi, Morken *et al.* ont repris la méthodologie du groupe de Fu en y incorporant une addition radicalaire (Schéma IV.9).¹⁵ Ainsi, le radical R[•] (nucléophile) est généré par réduction de l’iodure d’alkyle R-I, puis vient s’additionner sur l’ester vinylboronique (avec la bonne combinaison de polarités). Le radical adduit vient ensuite s’additionner sur le centre métallique et l’élimination réductrice fournit le produit avec une bonne énantiosélectivité. Neidig, Gutierrez *et al.* ont récemment décrit la même transformation,¹⁶ cette fois-ci catalysée au fer, avec une diphosphine en ligand et un organomagnésien à la place du zincique. La transformation n’est cependant pas énantiosélective.

¹⁵ M. Chierchia, P. Xu, G. J. Lovinger, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 14245–14249.

¹⁶ L. Liu, M. C. Aguilera, W. Lee, C. R. Youshaw, M. L. Neidig, O. Gutierrez, *Science* **2021**, 374, 432–439.



Les groupes de Studer, Aggarwal et Renaud ont décrit en 2017 et 2018 un couplage à trois composants basé sur l'addition d'un radical électrophile sur un complexe boron-ate vinylique formé a priori (Schéma **IV.10a**).¹⁷ Le mécanisme général de l'addition radicalaire (Schéma **IV.10b**), fait tout d'abord intervenir la formation d'un radical électrophile R^\bullet par abstraction d'iode à l'aide du triéthylborane ou par réduction de l'iodure d'alkyle $R-I$. L'addition du radical R^\bullet sur l'oléfine nucléophile **IV-22** conduit au radical adduit en alpha du bore, ce dernier peut alors évoluer de deux manières : soit être oxydé en carbocation par transfert monoélectronique soit effectuer un transfert d'atome d'iode avec l'iodure d'alkyle initial. Dans les deux cas, l'intermédiaire formé se réarrange selon un réarrangement 1,2 métalate pour fournir le produit **IV-23**.

¹⁷ (a) M. Kischkewitz, K. Okamoto, C. Mück-Lichtenfeld, A. Studer, *Science* **2017**, 355, 936–938. (b) M. Silvi, C. Sandford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5736–5739. (c) N. D. C. Tappin, M. Gnägi-Lux, P. Renaud, *Chem. – Eur. J.* **2018**, 24, 11498–11502. (d) C. Gerleve, M. Kischkewitz, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2441–2444. Il est aussi possible d'utiliser des chloramines en tant que précurseur de radicaux : (e) C. You, A. Studer, *Chem. Sci.* **2021**, DOI 10.1039/D1SC05811H.

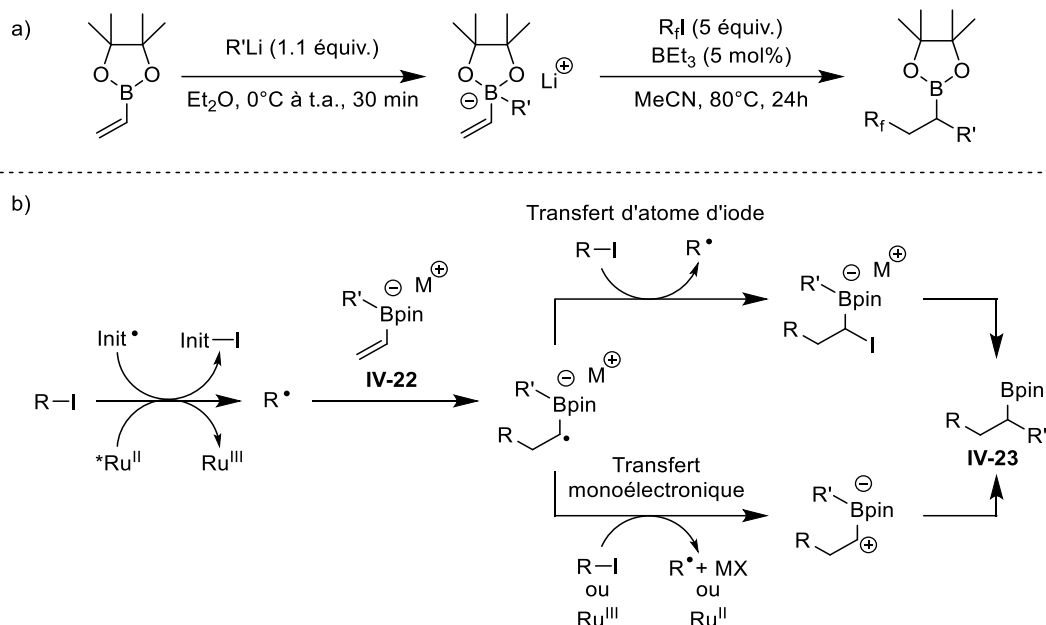


Schéma IV.10 – Addition sur des complexes boron-ate vinyliques

La synthèse d'esters boroniques secondaires par voie radicalaire est donc extrêmement sensible aux effets polaires (bien qu'il soit possible de les contrôler en modifiant les substituants sur le bore). Un des avantages principaux de la chimie des xanthates est son aptitude à s'affranchir (partiellement) des effets polaires pour que l'efficacité de l'addition ne dépende presque plus que de la stabilité relative des radicaux mis en jeu. Générer les radicaux à partir de xanthates permettrait de compléter les méthodes existantes, en offrant une excellente tolérance fonctionnelle et une bonne réactivité avec des oléfines non activées.

IV.2. Préparation des xanthates secondaires

Cette partie traite des résultats obtenus par le Dr. Qi Huang.

L'ester vinylboronique de diéthanamine **IV-5** a été choisi comme précurseur à la formation (α -boryle)xanthates secondaires car le bore y est tétravalent et le groupement diéthanamine (DEA) est aisément remplacé par le pinacol en condition acides. La synthèse de cette oléfine cristalline se fait assez facilement à partir de l'acide vinylboronique (Schéma IV.11).

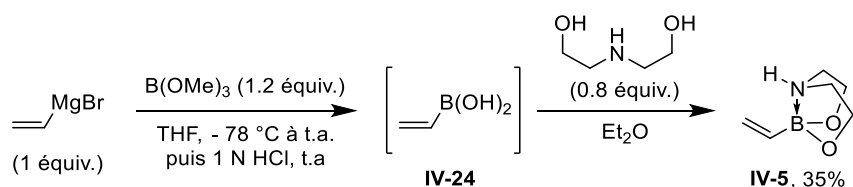


Schéma IV.11 – Préparation de l'ester boronique de diéthanolamine de vinyle

Divers xanthates ont ensuite été additionnés sur cette oléfine dans le DCE et en présence de DLP pour donner les DEA boronates **IV-25a-j** (Schéma IV.12, premier rendement). Ces derniers ont ensuite été hydrolysés à l'aide de 2 équivalents d'acide chlorhydrique, puis traités avec le pinacol dans le DCM pour fournir les (α -xanthyl)esters boroniques de pinacol secondaires **IV-26a-j** (Schéma IV.12, deuxième rendement). Une fois de plus, la diversité fonctionnelle qui peut être apportée par les xanthates est illustrée ainsi que leur capacité à former des centres quaternaires (dans les composés **IV-26h-j**).

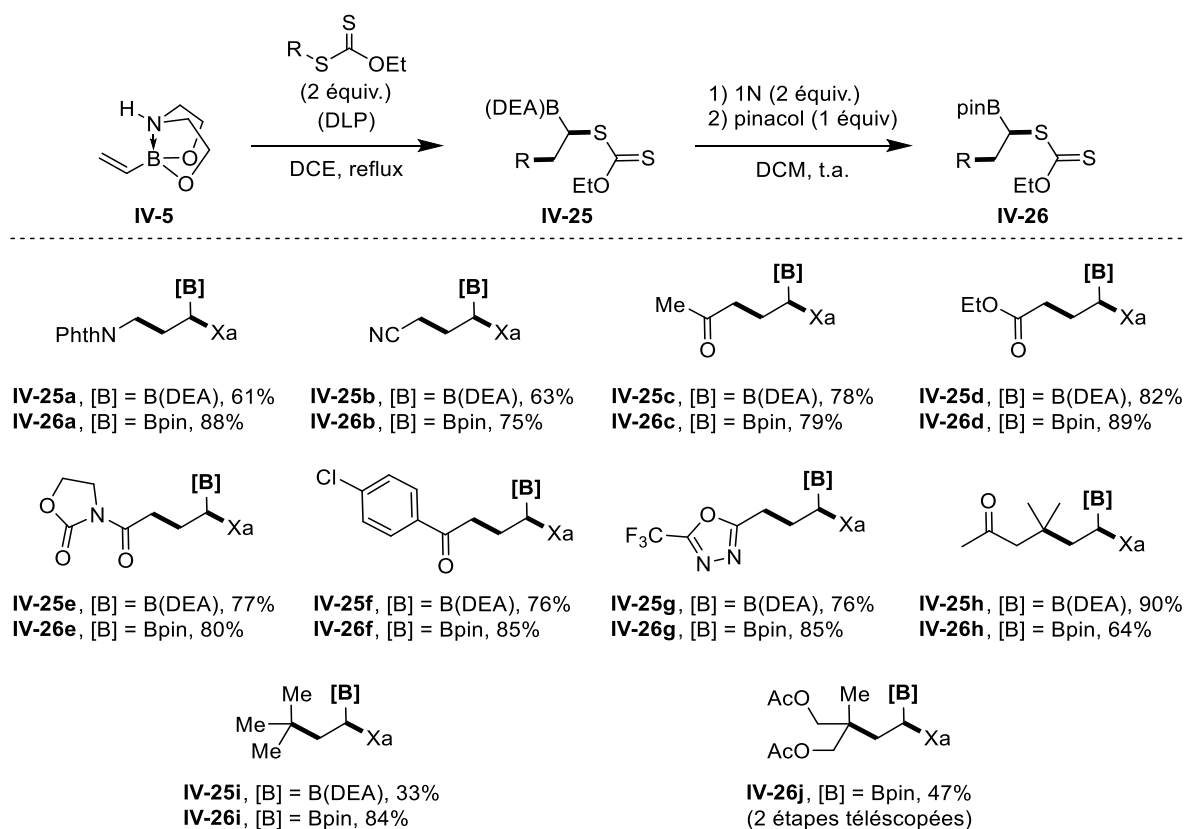


Schéma IV.12 – Préparation des xanthates secondaires par addition sur le vinylB(DEA)

IV.3. Addition de boronates secondaires

Cette partie traite des résultats obtenus par le Dr. Qi Huang.

IV.3.1. Résultats

Une fois ces (α -xanthyl)esters boroniques de pinacol obtenus, il a ensuite été possible de s'assurer que leur addition-transfert sur des oléfines non-activées était efficace.

Le xanthate **IV-26a** a été employé afin de générer une librairie d'esters boroniques γ -aminés (Schéma **IV.13**). Après avoir optimisé rapidement les conditions, il semble que l'absence de solvant ainsi qu'une température élevée (100°C) permettent une addition avec un bon rendement pour donner les esters boroniques **IV-27a-o**. Ceux-ci comportent cependant encore la groupement xanthyle et ont donc 2 centres chiraux (un mélange 50:50 des deux diastéréoisomères est en général obtenu). Afin de faciliter l'analyse, le groupement xanthate a été clivé en condition réductrice à l'aide du TTMSS et en présence d'AIBN pour fournir les esters boroniques secondaires **IV-28a-o**. Les composés **IV-28l-n** sont particulièrement remarquables car ils possèdent tous au moins deux groupement boryles différents (qui pourraient donc être fonctionnalisés séparément).

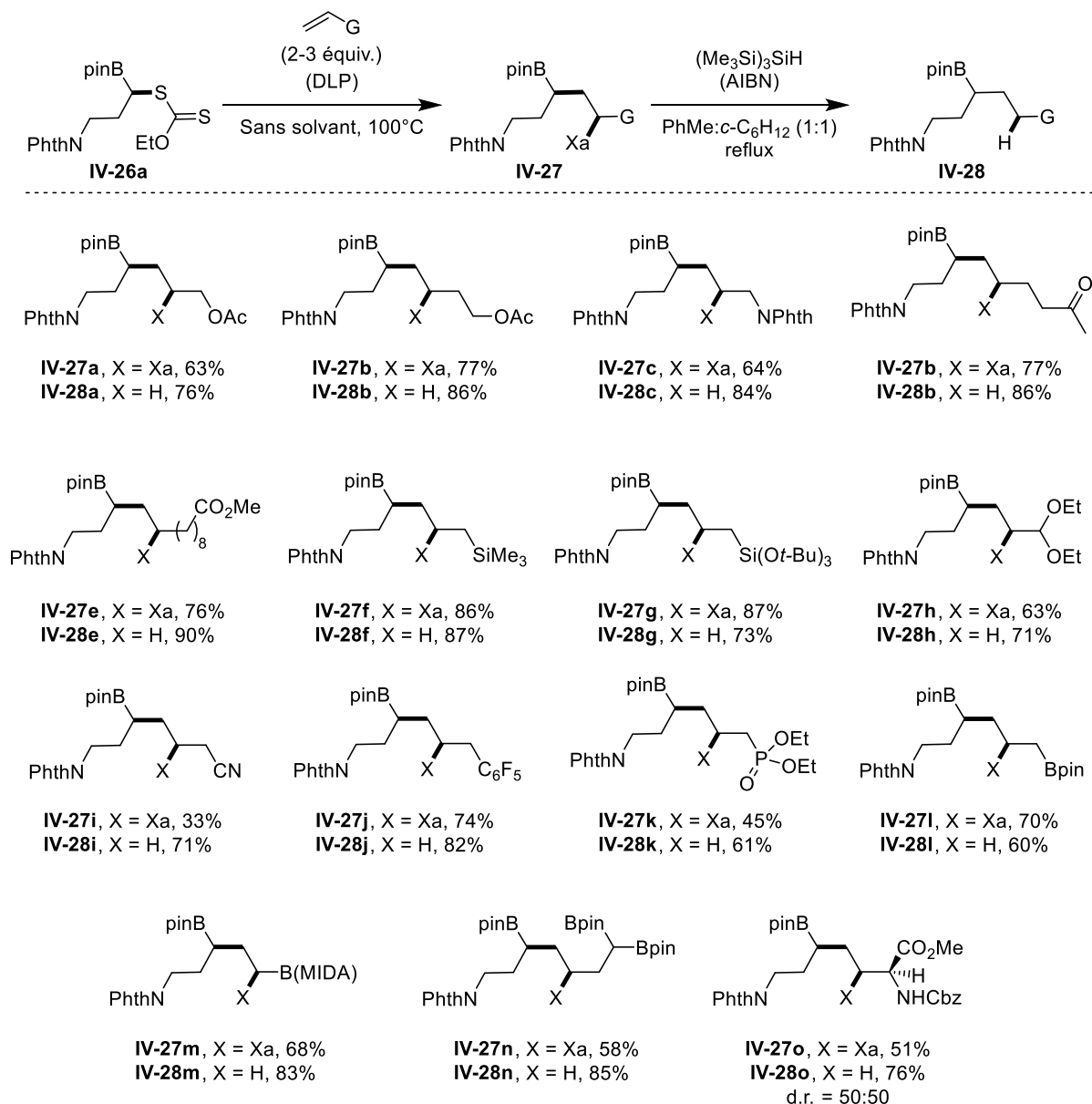


Schéma IV.13 – Synthèse d'esters boroniques secondaires γ -aminés

L'emploi des autres xanthates **IV-26** présentés dans le Schéma **IV.12** est également possible et conduit aux xanthates **IV-29a-j** après addition sur une oléfine non activée (Schéma **IV.14**). Ces derniers sont consommés lorsque la réaction dure trop longtemps car le radical adduit peut effectuer une abstraction d'hydrogène intramoléculaire 1,5, ce qui peut expliquer les faibles rendements obtenus. La réduction de ces composés à l'aide du TTMSS donne les esters boroniques secondaires **IV-30a-h**.

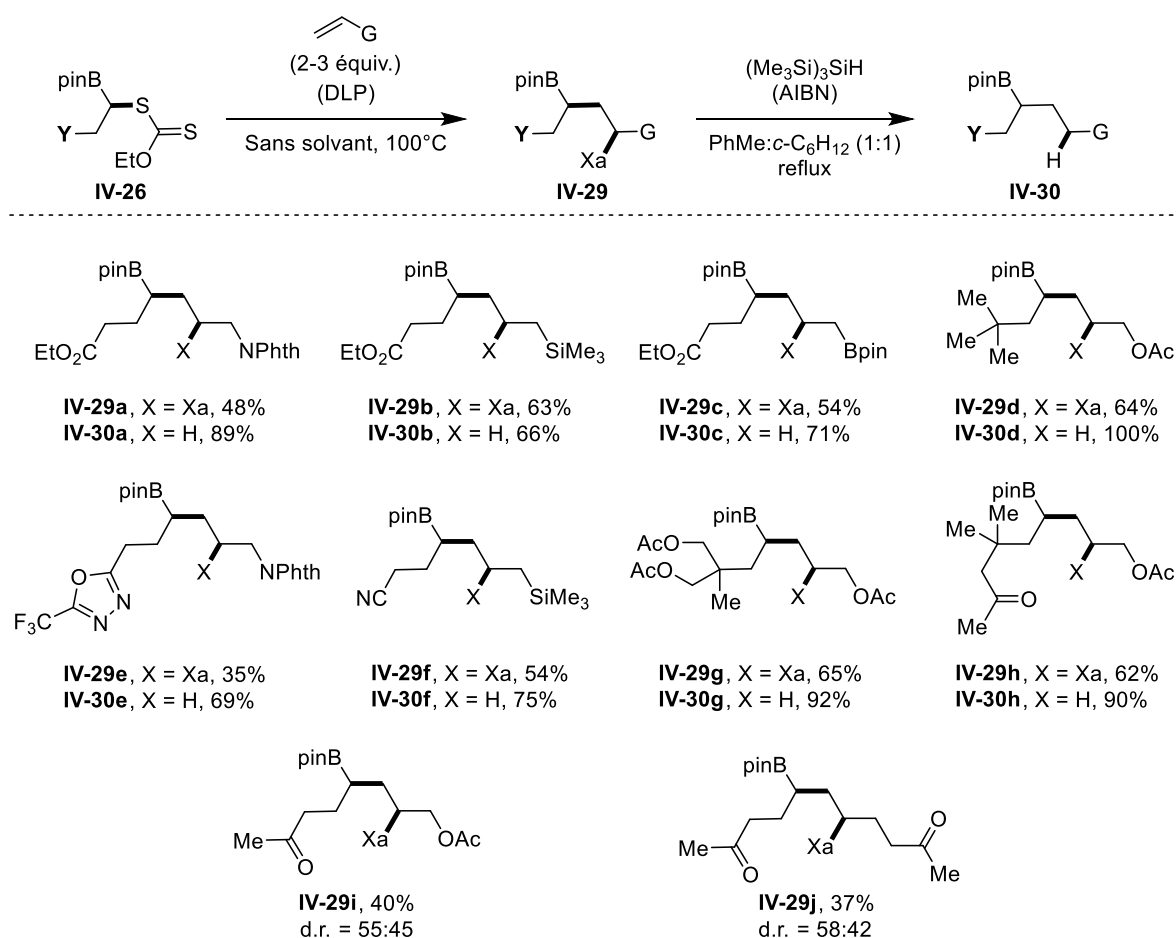


Schéma IV.14 – Synthèse d'esters boroniques secondaires (cas général)

IV.3.2. Addition modulaire

Cette méthode permet donc une synthèse à trois composants d'esters boroniques secondaires : un xanthate, le vinylB(DEA) **IV-5** et une oléfine non activée. Cependant certains xanthates sont eux-mêmes issu d'une réaction d'addition transfert de xanthate, tel les xanthates

IV-31a¹⁸ (Schéma **IV.15a**) ou **IV-31b**¹⁹ (Schéma **IV.15b**). Ceux-ci peuvent être additionnés sur le vinylB(DEA) pour obtenir les (α -xanthyl)esters boroniques de DEA, ensuite convertis en esters boroniques de pinacol **IV-33a** et **IV-33b**. Ces derniers ont été employés dans la séquence d'addition/réduction sur l'acétate d'allyle afin de fournir les esters boroniques secondaires **IV-35a** et **IV-35b**.

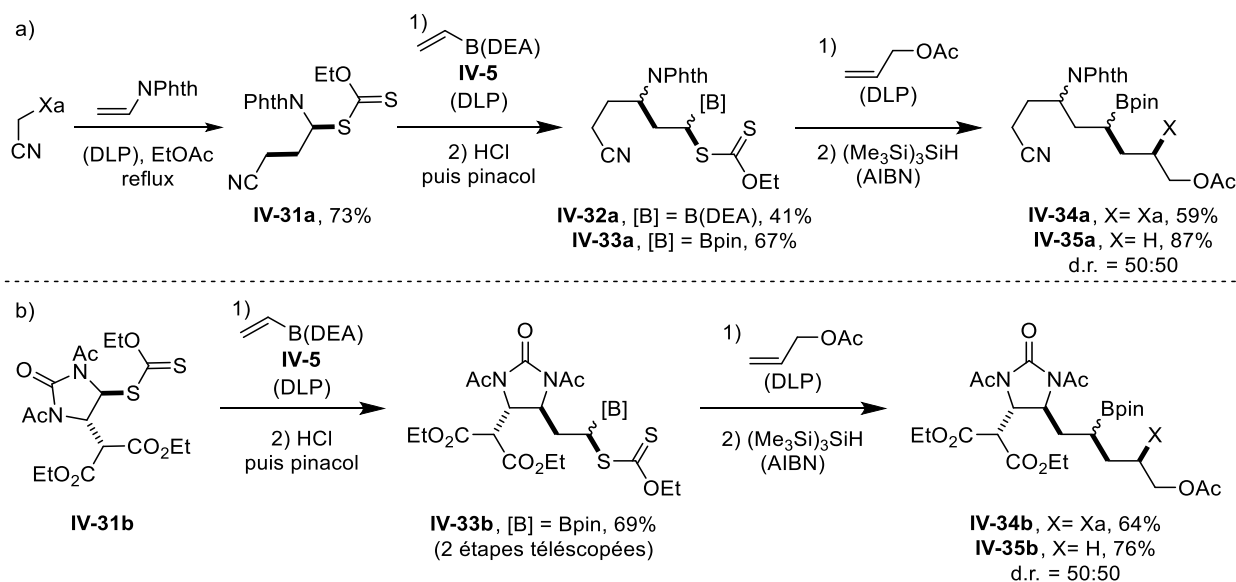


Schéma **IV.15** – Synthèse modulaire à quatre partenaires

Dans ces deux cas, c'est 3 liaisons carbone-carbone qui ont été ainsi formées, la molécule finale étant issue de 4 fragments différents. Cela illustre particulièrement bien la modularité offerte par la chimie d'addition-transfert des xanthates.

En principe (en faisant abstraction des effets polaires), tant que le radical initial est plus stable que le radical adduit l'addition est efficace. Il serait donc possible de réaliser plusieurs additions successives tant que les groupements en alpha du xanthate sont introduits par stabilisation du radical décroissante (Schéma **IV.16a**).

¹⁸ B. Quiclet-Sire, G. Revol, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6656–6666.

¹⁹ S. Han, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5386–5389.

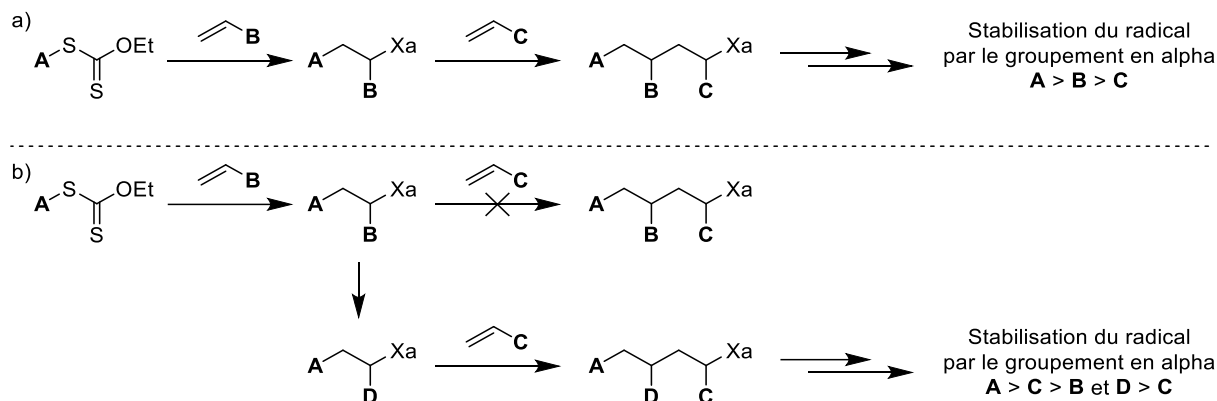


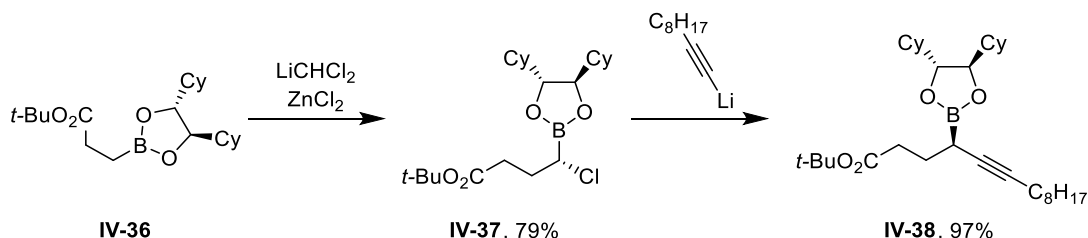
Schéma IV.16 – Synthèse modulaire à quatre partenaires

La méthode développée ici change complètement ce paradigme (Schéma IV.16b), en effet, en passant d'un groupement B(DEA) à un groupe Bpin en alpha du xanthate il est possible de faire une addition supplémentaire. On a en quelque sorte « remonté le courant » des stabilisations car on peut maintenant imaginer introduire un groupement peu stabilisant en milieu de chaîne.

IV.4. Addition diastéréosélective

IV.4.1. Principe de base

Afin de contrôler la stéréochimie du centre chiral portant le bore, la stratégie habituellement employée consiste à utiliser un groupement boryle portant un diol C₂ symétrique (Schéma IV.17). Dans ces conditions, l'homologation de Matteson peut être diastéréosélective (passage de IV-36 à IV-37), l'ajout d'un organolithien sur l'(α-chloro) ester boronique formé va ensuite inverser la stéréochimie du centre en alpha du bore. La séquence ci-dessous a été employée dans la synthèse totale énantiosélective d'une phéromone du scarabée japonais.²⁰



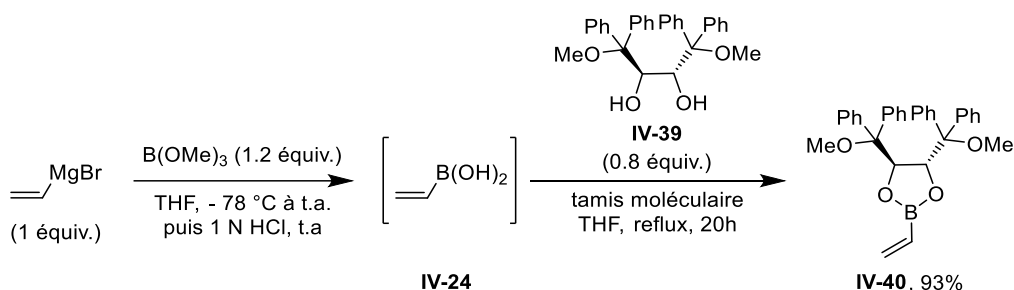
²⁰ (a) W. C. Hiscox, D. S. Matteson, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 614–615, 314–317. Pour des revues sur l'emploi de diols C₂ symétriques dans des réactions d'homologation : (b) D. S. Matteson, in *Boronic Acids*, John Wiley & Sons, Ltd, **2005**, pp. 305–342. (c) D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10009–10023

Schéma IV.17 – Usage de diol C₂ symétriques

Bien qu'il existe aujourd'hui de nombreux autres moyens de contrôler la stéréochimie de ces centres en alpha du bore lors de réactions de type Matteson (par lithiation-borylation d'Aggarwal,²¹ ou bien par l'usage d'un organocatalyseur par Jacobsen *et al.*),²² l'usage de diols C₂ symétriques reste la méthode la plus simple et la plus directe pour contrôler l'environnement autour du bore.

IV.4.2. Synthèse des précurseurs et addition

Afin de maximiser l'encombrement autour du bore, le diol C₂ symétrique dérivé du tartrate **IV-39** (Schéma IV.18) majoritairement utilisé par Pietruszka *et al* a été préparé.²³

Schéma IV.18 – Préparation de l'oléfine portant le diol C₂ symétrique

L'addition du xanthate de *N*-méthylphthalimide sur l'oléfine **IV-40** a fourni l'(α -boryl)xanthate secondaire **IV-41** avec une faible diastéréosélectivité (Schéma IV.19). Ce dernier a ensuite été additionné sur le triméthylallylsilane à 100°C en présence de DLP. Le produit d'addition **IV-42** a ensuite été réduit en présence de TTMSS pour faciliter l'analyse et l'ester boronique **IV-43** a ainsi été obtenu avec un bon rendement mais une faible diastéréosélectivité.

²¹ D. Leonori, V. K. Aggarwal, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 3174–3183.

²² H. A. Sharma, J. Z. Essman, E. N. Jacobsen, *Science* **2021**, 374, 752–757.

²³ (a) J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9194–9200. (b) M. Brauns, M. Mantel, J. Schmauck, M. Guder, M. Breugst, J. Pietruszka, *Chem. – Eur. J.* **2017**, 23, 12136–12140. (c) Y. Gehrke, C. A. Berg, R. Vahabi, J. Pietruszka, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 2413–2420. (d) M. Brauns, F. Muller, D. Gülden, D. Böse, W. Frey, M. Breugst, J. Pietruszka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1548–1552. (e) D. Böse, P. Niesobski, M. Lübcke, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4699–4703.

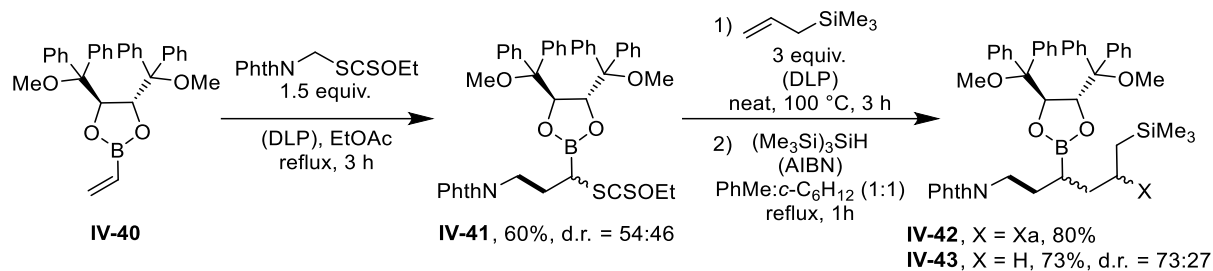


Schéma IV.19 – Addition et diastéréosélectivité

La seconde addition a été réalisée à 100°C, ce qui ne semble pas forcément favorable lorsque l'on souhaite obtenir de bons niveaux de diastéréosélectivité. Elle a donc également été menée à 0°C en présence de triéthylborane et d'air pour réaliser l'initiation. Seul le produit **IV-43** a alors été obtenu avec un plus faible rendement (28%) et une diastéréosélectivité identique (d.r. = 73:27). D'autres oléfines (l'acétate d'homoallyle, le norbornène) ont été testées sans que les rendements ou la diastéréosélectivité ne soient améliorés.

Cette faible diastéréosélectivité peut s'expliquer par l'éloignement entre les centres chiraux du diol et le carbone en alpha du bore. Il devrait être possible d'améliorer la diastéréosélectivité en utilisant un diol plus volumineux. La différence de diastéréosélectivité dans le cas de la synthèse de **IV-41** et de **IV-43** peut s'expliquer car la liaison C-S se forme de façon réversible par échange de xanthate dans le cas de **IV-41**, on est alors sous contrôle thermodynamique. La formation de la liaison C-C de **IV-43** est sous contrôle cinétique car l'addition sur l'oléfine n'est pas réversible, ce qui explique la différence en sélectivité observé.

En conclusion, à partir de l'observation qu'un radical secondaire en alpha d'un bore possède les bonnes caractéristiques, de stabilité et de polarité, pour s'additionner sur des oléfines non-activées, une synthèse modulaire d'ester boroniques secondaires a été développée. Le passage d'un bore tétra-substitué à un bore tri-substitué permet de contrôler la stabilité du radical en alpha du bore. Cela permet ainsi de garantir que les deux étapes d'addition-transfert sont efficaces.

Cette méthode est particulièrement remarquable par sa capacité à installer de part et d'autre du centre portant le groupement boryle des groupements fonctionnels non-compatibles avec les méthodes classiques de synthèse de composé organoborés (impliquant souvent une base forte).

Il devrait être possible de contrôler le centre chiral en alpha du bore mais cela nécessiterait une longue optimisation du diol C₂ symétrique employé. Les résultats obtenus sont pour l'instant assez décevants mais la preuve de principe est là.

La synthèse d'esters boroniques terminaux et secondaire par la chimie des xanthates a été décrite dans ce chapitre et le précédent. Se pose ensuite la question des esters boroniques tertiaires car comme on l'a vu à diverses reprises, la chimie radicalaire est particulièrement apte à former des centres quaternaires.²⁴

²⁴ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Sci. China Chem.* **2019**, 62, 1450–1462.

Chapitre V. Synthèse de boronates tertiaires

Les travaux de ce chapitre et du chapitre suivant ont fait l'objet d'une publication :

J. Michalland, N. Casaretto, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, DOI

10.1002/anie.202113333.

A travers les deux chapitres précédents, on a vu que l'ajout d'une chaîne alkyle en alpha du bore permet une addition plus efficace du radical sur les oléfines et donne de meilleurs rendements. En principe, l'ajout d'une autre chaîne alkyle devrait fournir un radical encore plus stable (par analogie avec les radicaux éthyle, isopropyle et tertbutyle de la Figure V.1) et légèrement plus nucléophile.

L'objectif est ici à la fois d'évaluer la stabilité de ce radical tertiaire et la faisabilité de son addition.

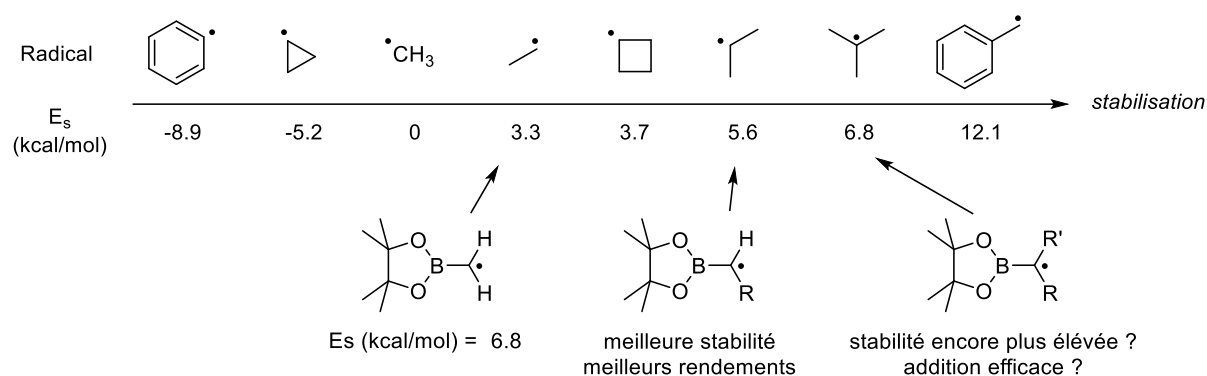


Figure V.1. – Stabilité des radicaux en alpha du bore en fonction du nombre de substituants alkyles¹

V.1. Synthèse de boronates tertiaires

Les esters boroniques tertiaires peuvent être transformés par les mêmes réactions que leur équivalents primaires et secondaires (avec cependant quelques limitations, dues à l'encombrement stérique). Ils constituent donc des précurseurs idéaux dans la synthèse de centre quaternaires par les réactions de Suzuki-Miyaura, Matteson... Le groupement boryle peut également être modifié pour donner diverses classes de composés tertiaires (amines, alcool...).

Leur synthèse diffère peu du cas des primaires et des secondaires avec quelques limitations cependant (Schéma V.1). Les halogénures tertiaires, une fois convertis en organométalliques, peuvent être additionnés sur un borate (A). En condition radicalaire, ils peuvent également être convertis en esters boroniques en piégeant les radicaux avec un composé diboré en employant le diméthylacétamide comme solvant (D).² L'hydroboration d'un alcène 1,1-disubstitué ou trisubstitué avec la bonne régiosélectivité (Markovnikov) fournit aussi

¹ H. Zipse, in *Radicals in Synthesis I* (Ed.: A. Gansäuer), Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**, pp. 163–189.

² A. S. Dudnik, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10693–10697.

un ester boronique tertiaire (**B**).³ La réaction de Matteson ainsi que les modifications récentes apportées par le groupe d'Aggarwal constituent les meilleures méthodes pour obtenir des esters boroniques tertiaires avec un bon stéréocontrôle (**E**).⁴ Il est intéressant de rappeler que cette méthode est analogue à la S_N2 sur un halogénure tertiaire, réaction difficile sinon impossible. Le couplage entre une hydrazone et un acide boronique récemment décrit par Qin et Merchant constitue une nouvelle voie d'accès à ces composés (**C**).⁵ Enfin, les couplages connectifs issus des travaux du groupe de Morken peuvent également aboutir à des esters boroniques tertiaires (**F**).⁶

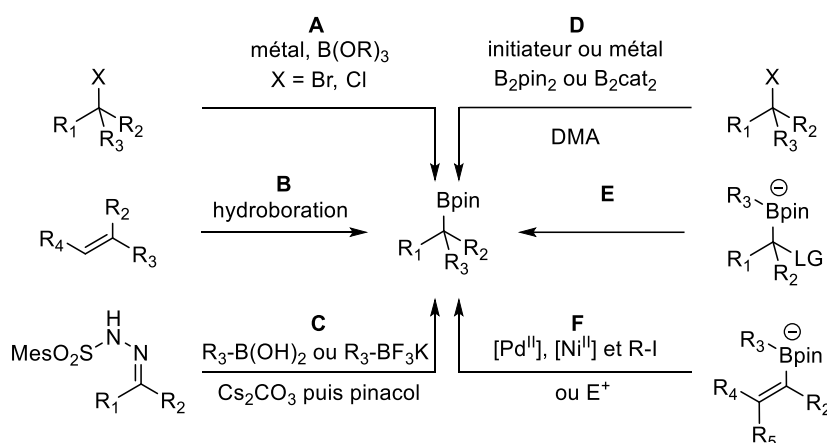


Schéma V.1 – Synthèse d'esters boroniques tertiaires

La chimie radicalaire est particulièrement adaptée à la formation de centres quaternaires, comme en témoignent les diverses méthodes de synthèse d'esters boroniques tertiaires passant par la génération d'un radical au pied du bore.

La bromation en alpha du bore à l'aide de Br_2 constitue la première de ces méthodes (Schéma V.2).⁷ Divers diols sont tolérés sur le bore, la régiosélectivité est assurée par la différence d'énergie de rupture homolytique de liaison entre la liaison C-H en alpha du bore et

³ (a) J.-B. Chen, A. Whiting, *Synthesis* **2018**, 50, 3843–3861. (b) W. Su, R.-X. Qiao, Y.-Y. Jiang, X.-L. Zhen, X. Tian, J.-R. Han, S.-M. Fan, Q. Cheng, S. Liu, *ACS Catal.* **2020**, 10, 11963–11970. (c) T.-T. Gao, H.-X. Lu, P.-C. Gao, B.-J. Li, *Nat. Commun.* **2021**, 12, 3776.

⁴ J. M. Bateman, V. K. Aggarwal, in *Patai's Chem. Funct. Groups*, John Wiley & Sons, Ltd, **2019**, pp. 1–96.

⁵ Y. Yang, J. Tsien, A. Ben David, J. M. E. Hughes, R. R. Merchant, T. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 471–480.

⁶ (a) G. J. Lovinger, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 17293–17296. (b) J. A. Myhill, L. Zhang, G. J. Lovinger, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 12799–12803.

⁷ (a) H. C. Brown, N. R. De Lue, Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3252–3254. (b) D. S. Matteson, D. Fernando, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 100–105. (c) B. Potter, E. K. Edelstein, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3286–3289. (d) L. Yang, D.-H. Tan, W.-X. Fan, X.-G. Liu, J.-Q. Wu, Z.-S. Huang, Q. Li, H. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 3454–3458.

les autres contenues dans la molécule. Dans le cas des MIDA boronates, la présence d'un groupement aromatique en alpha du bore est nécessaire pour assurer une bromation sélective.^{6d}

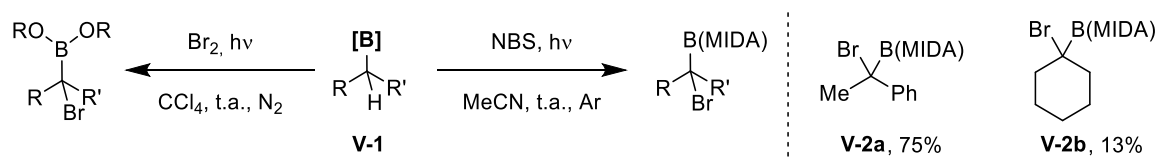


Schéma V.2 – Bromation radicalaire

La génération d'un radical tertiaire peut également se faire par hydrométallation^{7c} (le radical est en équilibre avec la forme organométallique) ou par transfert d'atome d'hydrogène depuis un hydrure métallique (Schéma V.3).⁸ Les radicaux en alpha du bore générés de cette manière peuvent être additionnés sur des accepteurs de Michael, couplés à un halogénure d'alkyle en présence de nickel ou bien peuvent réagir de façon intramoléculaire (cyclisation).^{7e,9} Il est également possible de générer un tel radical à partir d'un *gem*-bis-boronate, par conversion d'un des groupements Bpin en ester boronique de catéchol, clivable en présence d'un peroxyde.¹⁰

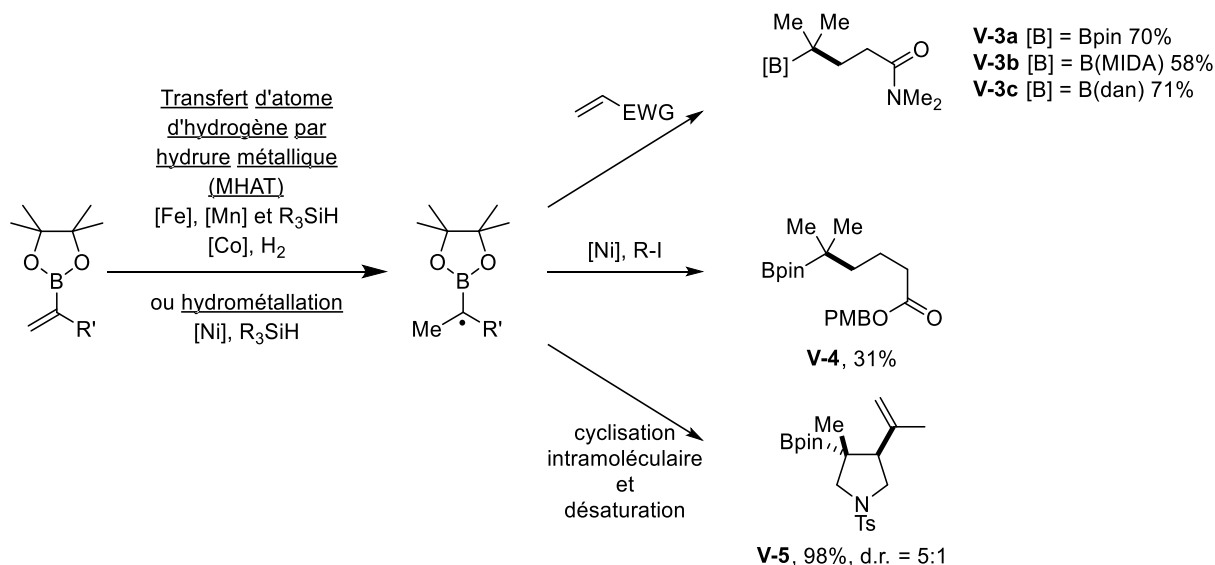


Schéma V.3 – Alpha-boryle radical tertiaire à partir de boronate alcéniques

⁸ (a) J. C. Lo, J. Gui, Y. Yabe, C.-M. Pan, P. S. Baran, *Nature* **2014**, 516, 343–348. (b) S. A. Green, T. R. Huffman, R. O. McCourt, V. van der Puy, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 7709–7714. (c) F. Chen, X. Xu, Y. He, G. Huang, S. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5398–5402. (d) S. Shi, F. Salahi, H. B. Vibbert, M. Rahman, S. A. Snyder, J. R. Norton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 22678–22682.

⁹ L. Liu, M. C. Aguilera, W. Lee, C. R. Youshaw, M. L. Neidig, O. Gutierrez, *Science* **2021**, 374, 432–439.

¹⁰ C. Wu, Z. Bao, B. Dou, J. Wang, *Chem. – Eur. J.* **2021**, 27, 2294–2298.

La formation d'un radical en alpha d'un groupement boron-ate peut se faire de deux manières : par addition d'un radical sur un complexe boron-ate alcénique¹¹ ou par abstraction d'un hydrogène en alpha du bore (Schéma V.4).¹² Comme vu dans le chapitre précédent, ce radical peut ensuite échanger un atome d'iode ou bien s'oxyder en carbocation par transfert monoélectronique (ces deux mécanismes coexistent probablement en fonction des conditions expérimentales).¹³ Enfin, quel que soit le mécanisme de l'étape précédente, le réarrangement 1,2 du complexe boron-ate conduit au même ester boronique tertiaire final.

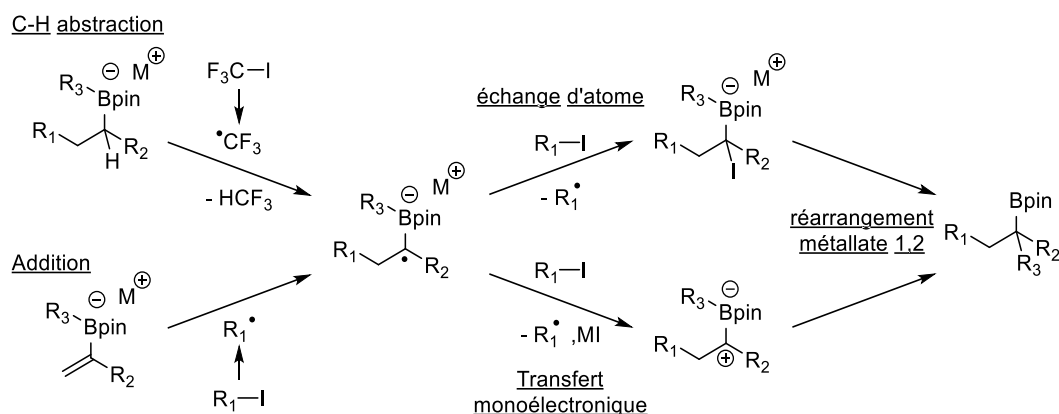


Schéma V.4 – Complexe boron-ate et radical tertiaire

Le groupe d'Aggarwal a aussi démontré qu'en présence d'un photocatalyseur, le radical tertiaire en alpha du bore peut être réduit en carbanion, qui peut ensuite être piégé par SN₂ (Schéma V.5).

¹¹ (a) M. Kischkewitz, K. Okamoto, C. Mück-Lichtenfeld, A. Studer, *Science* **2017**, 355, 936–938. (b) M. Silvi, C. Sandford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5736–5739. (c) N. D. C. Tappin, M. Gnägi-Lux, P. Renaud, *Chem. – Eur. J.* **2018**, 24, 11498–11502.

¹² (a) D. Wang, C. Mück-Lichtenfeld, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 14126–14130. (b) D. Wang, C. Mück-Lichtenfeld, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 9119–9123. (c) D. Wang, K. Jana, A. Studer, *Org. Lett.* **2021**, 23, 5876–5879

¹³ L. Lewis-Borrell, M. Sneha, I. P. Clark, V. Fasano, A. Noble, V. K. Aggarwal, A. J. Orr-Ewing, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 17191–17199.

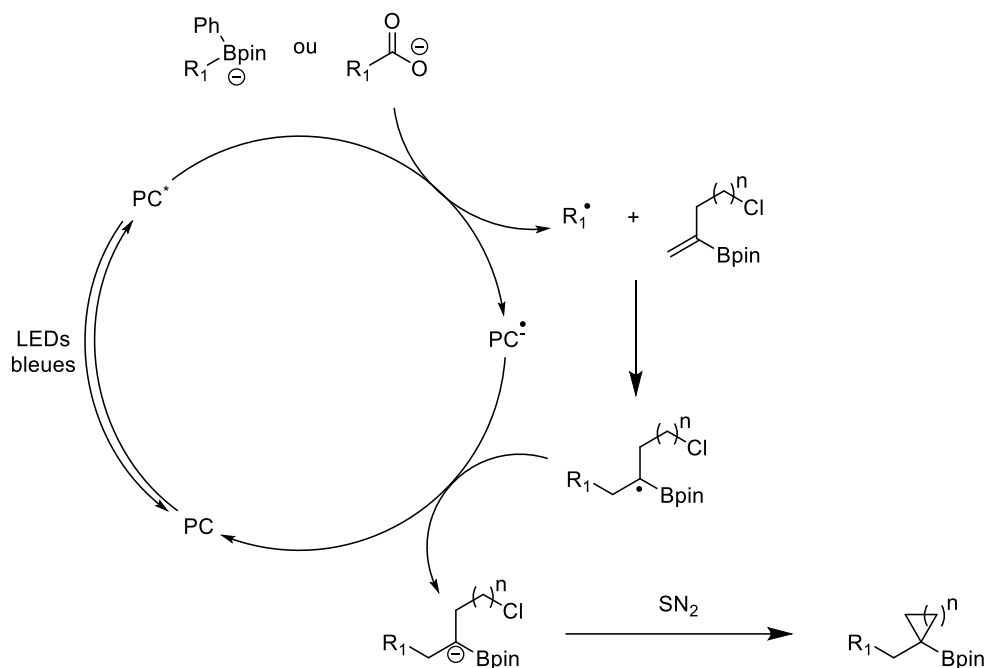


Schéma V.5 – Réduction du radical en alpha du bore

Enfin, Ouchi et Nishikawa ont réalisé la polymérisation de l'isoprénylBpin selon la méthode RAFT/MADIX (Schéma V.6).¹⁴ Lorsque le monomère dérivé du MIDA a été employé, la réaction de polymérisation n'a pas eu lieu, la stabilisation du radical adduit étant nécessaire dans ce cas.

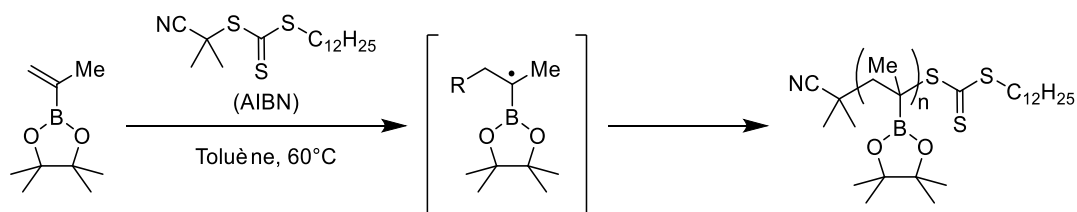


Schéma V.6 – Polymérisation radicalaire

Les additions de radicaux tertiaires en alpha du bore sont donc réalisables, bien que les seuls exemples décrits fassent intervenir un métal de transition ou bien une addition sur une oléfine activée. L'addition-transfert d'un alpha-boryle xanthate tertiaire sur une oléfine non-activée devrait donc compléter assez bien les méthodes existantes.

¹⁴ T. Nishikawa, M. Ouchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 12435–12439.

V.2. Additions d'un xanthate tertiaire

L'addition de xanthates tertiaires sur des oléfines est relativement aisée malgré le fort encombrement stérique autour du radical. Leur addition est légèrement plus lente mais constitue un bon moyen de construire des centres quaternaires.¹⁵

V.2.1. Synthèse du nouveau xanthate

Le composé bromé **V-7a**, déjà décrit dans la littérature, a été obtenu quantitativement par bromation radicalaire au pied du bore (Schéma **V.7**). L'ajout du sel d'éthylxanthate de potassium sur celui-ci a fourni le xanthate **V-8a** en quelques dizaines de minutes à 0°C. La même série de réactions a également été conduite sur le cyclopentylBpin pour aboutir au xanthate **V-8b**, le faible rendement étant ici dû à l'étape de bromation. Ces deux xanthates devraient générer des radicaux de stabilités équivalentes (la stabilisation du radical cyclopentyle étant similaire à celle du radical éthyle).

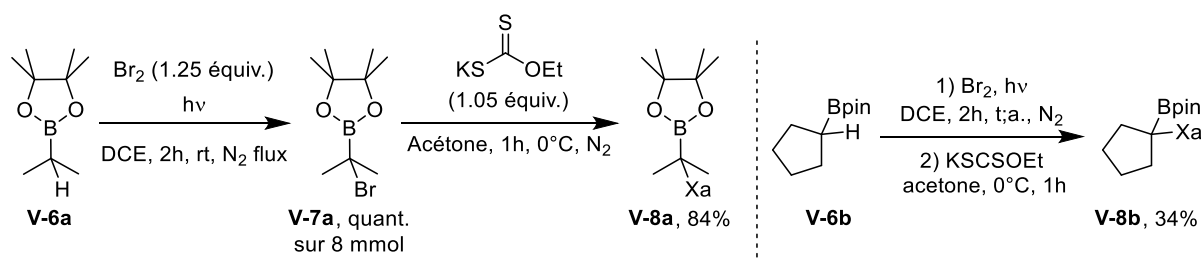


Schéma **V.7** – Synthèse des xanthates tertiaires **V-XX**

Il est intéressant de noter ici la facilité avec laquelle la substitution du brome a lieu. En effet, il est en général difficile de former des xanthates tertiaires¹⁴ par S_N2 même lorsqu'un groupement carbonyle en alpha vient faciliter l'approche du nucléophile (Schéma **V.8**). D'autres méthodes (addition conjuguée, décarbonylation, décomposition d'un composé diazo...) sont alors nécessaires. Dans la synthèse de **V-8a**, l'anion dithiocarbonate vient d'abord se placer sur l'orbitale vacante du bore, puis effectue un déplacement 1,2 pour substituer le brome.¹⁶

¹⁵ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Sci. China Chem.* **2019**, 62, 1450–1462

¹⁶ D. S. Matteson, D. Fernando, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 100–105.

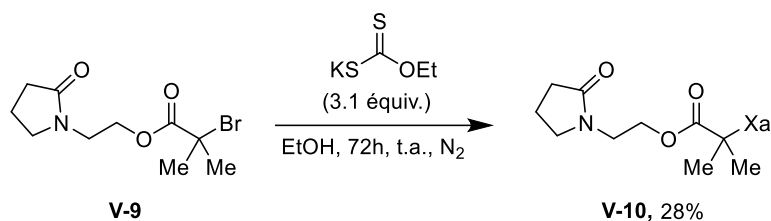
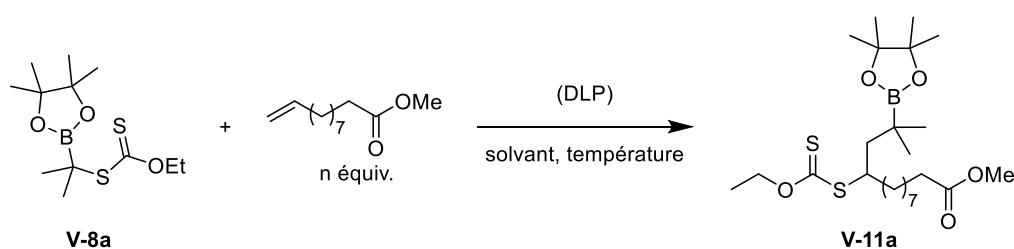


Schéma V.8 – Synthèse de xanthates tertiaires

V.2.2. Additions et questions de stabilité

Le xanthate **V-8a** a ensuite été additionné sur l'undécénoate de méthyle en présence d'une quantité sous-stœchiométrique de DLP afin d'évaluer la faisabilité de l'addition. Après une légère optimisation du solvant, de la température, du nombre d'équivalents de DLP ajouté et du ratio entre le xanthate et l'oléfine, l'ester boronique tertiaire **V.11a** a été obtenu avec un rendement de 38%, ce qui est plutôt modeste.

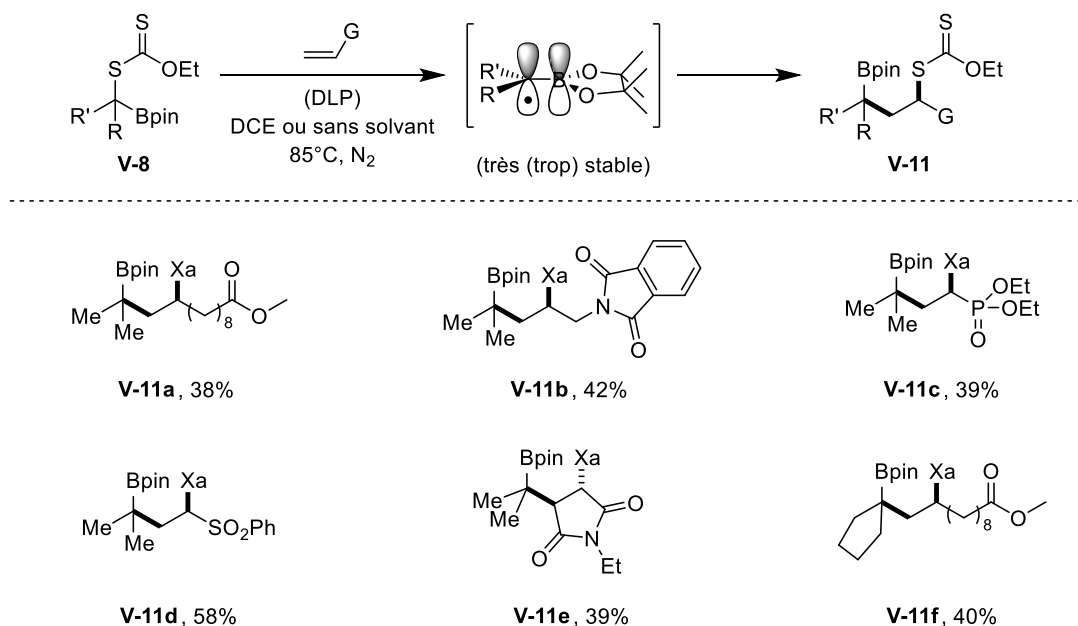
Tableau V.1 – Optimisation de l'addition du xanthate **V-8a**

Entrée	Nombre d'équivalents (n)	Solvant	Température	Additions de DLP	Rdt. isolé
1	3 éq.	DCE (1M)	83°C	5 x 0.1 éq.	25%
2	3 éq.	Sans solvant	83°C	6 x 0.1 éq.	38%
3	3 éq.	Sans solvant	100°C	6 x 0.1 éq.	38%
4	3 éq.	Sans solvant	100°C	11 x 0.05 éq.	33%
5	3 éq.	Sans solvant	100°C	4 x 0.2 éq.	35%
6	0.67 éq.	Sans solvant	100°C	9 x 0.1 éq.	20% (relatif à l'oléfine)

Ces expériences ont été conduites sur une échelle de 0.5 mmol. Après avoir retiré le solvant, le rendement a légèrement augmenté (entrées 1 et 2). L'augmentation de la température (entrées 2 et 3), bien que sans incidence sur le rendement, a permis d'obtenir des bruts légèrement moins complexes (par CCM). La quantité de DLP ajoutée à chaque addition est sans effet sur le rendement (entrée 3 à 5). Enfin lorsque le xanthate est en excès (entrée 6), la réaction nécessite nettement plus de DLP et le rendement chute.

Il faut noter que le sous-produit de réduction (l'isopropylBpin **V-6a**) n'a pas été observé. Ce genre de produits de réduction sont en général visibles lorsque le radical initial est trop instable et vient abstraire un hydrogène (ou qu'il est trop stable et est réduit par le milieu). Le produit de dimérisation n'a pas non plus été observé.

L'addition sur différentes oléfines, activées ou non (Schéma **V.9**), des xanthates **V-8a** et **V-8b** a fourni les produits **V-11a-f** avec des rendements moyens à faibles et nécessitait une forte quantité de DLP. L'utilisation d'oléfinnes appauvries semble légèrement favoriser l'addition (composé **V-11c-e**) bien que l'addition sur le maléimide d'éthyle conduise à des oligomères. Le radical initial est trop stable (et probablement un peu encombré) ce qui rend son addition sur une oléfine non-activée trop lente et favorise donc les dégradations. Il faut également noter la probable nucléophilicité du radical initial qui s'additionne le mieux sur une oléfine pauvre comme la phénylvinylsulfone. Cette trop grande nucléophilicité pourrait être un autre facteur qui limite la vitesse d'addition sur des oléfines non activées.



Cette méthode est néanmoins une méthode directe pour accéder à des esters boroniques tertiaires depuis un ester boronique secondaire en deux étapes : bromation/substitution (étapes télescopées) puis addition.

V.2.3. Tentative de déstabilisation

Au vu des résultats obtenus dans la partie précédente, le groupement boryle stabilise trop fortement le radical tertiaire. Un bore tetracoordiné devrait éviter cette stabilisation excessive comme les travaux précédents du groupe l'ont démontré (Schéma V.10). La conversion de **V-8a** en MIDA boronate n'ayant pas fonctionné, il a fallu se tourner vers les trifluoroborates de potassium. L'ester boronique de pinacol **V-8a** a ainsi été converti quantitativement en trifluoroborate **V-12**. L'addition de ce dernier sur une oléfine non activée n'a cependant pas fonctionné et seul le produit de réduction a été observé (ce qui révèle l'instabilité du radical en alpha du bore).

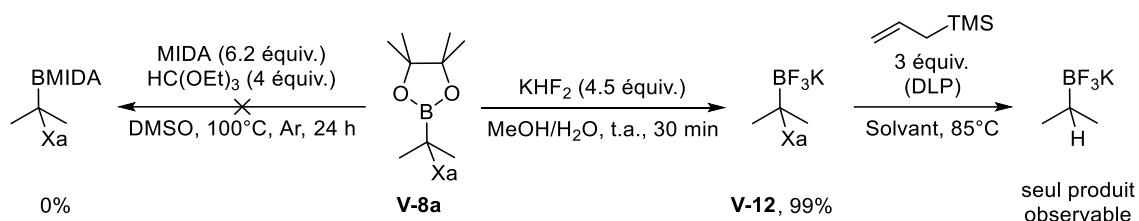


Schéma V.10 – Modification du xanthate **V-8a**

De même, les additions du xanthate d'acétone sur le vinyl- et l'isoprényltrifluoroborate de potassium ont fourni les xanthates **V-13a** et **V-13b** avec de bons rendements (Schéma V.11). Cependant, ces derniers ne semblent pas pouvoir être utilisés dans une réaction d'addition/transfert de xanthate, le radical initial étant trop peu stabilisé.

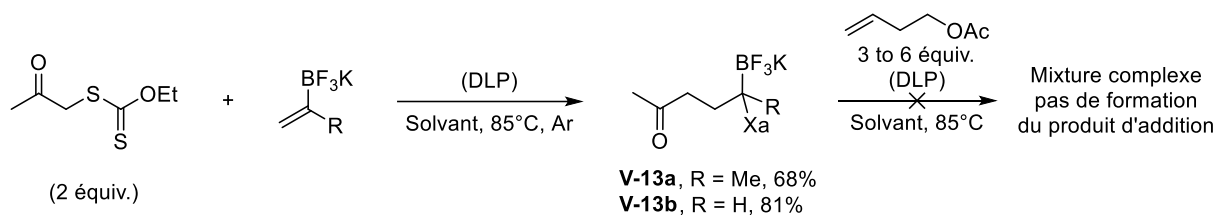


Schéma V.11 – Formation de trifluoroborate de potassium

Afin de tout de même essayer dans le cas des MIDA boronates, le xanthate du malonate de diéthyle a été additionné sur l'isoprénylB(MIDA). Cette réaction s'est révélée étonnement très lente et de nombreux produits ont été obtenus : le xanthate désiré **V-14**, le produit issu de l'abstraction d'un hydrogène **V-15**, un des produits de dismutation **V-16** et enfin le produit **V-17** résultant d'une addition du xanthate de départ sur l'oléfine régioisomère de **V-16** également obtenue par dismutation. Ces résultats suggèrent que le radical adduit n'est pas particulièrement stabilisé et qu'il est fortement encombré.

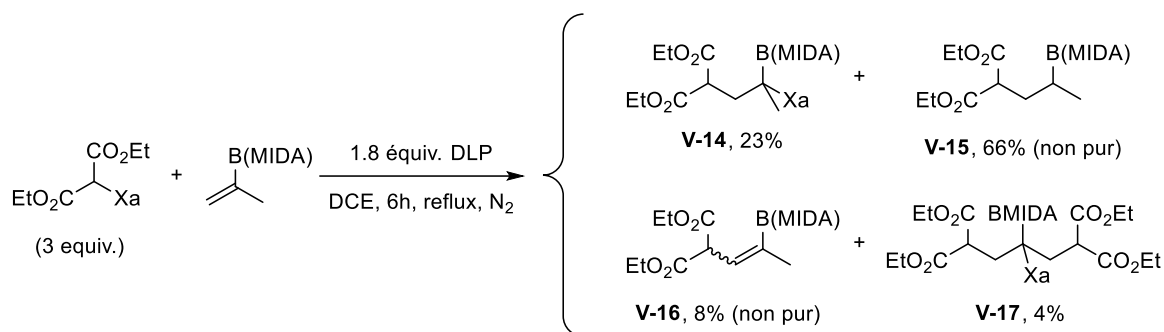


Schéma V.12 – Synthèse d'un xanthate tertiaire en alpha d'un MIDA boronate

Après avoir échangé le DCE par du chlorobenzène afin de limiter les réactions parasites d'abstraction d'hydrogène, le xanthate **V-14** a été obtenu avec un rendement de 49% (Schéma V.13). L'addition de ce xanthate sur l'undécénoate de méthyle n'a cependant pas eu lieu et seuls les produits de réduction et de dismutation ont été obtenus.

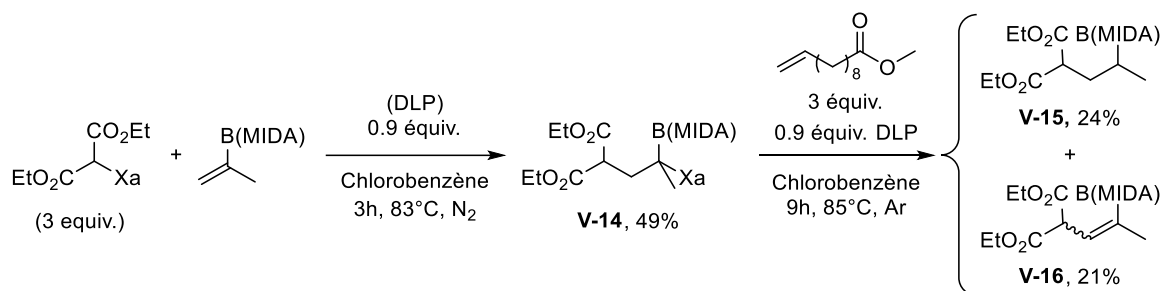


Schéma V.13 – Addition du xanthate V-14

La méthode éprouvée de déstabilisation du radical par changement de diol n'a ici pas suffi (à cause d'un mélange d'encombrement trop important et de radical trop peu stable).

La synthèse d'esters boroniques tertiaires s'est révélée plus complexe que prévu car le radical initial est à la fois trop stable et trop encombré. Bien que la méthode développée dans ce chapitre permette un accès direct aux esters boroniques tertiaires à partir des secondaires, les rendements sont faibles et l'addition lente. La déstabilisation du radical en alpha du bore par modification du diol n'a pas non plus fonctionné.

Cependant, il est possible de déstabiliser le radical au pied du bore à l'aide de la tension de cycle (Figure V.2). En effet, le passage d'un radical éthyle à un radical cyclobutyle entraîne une déstabilisation de 2 kcal.mol⁻¹ due à la tension de cycle qui augmente le caractère σ de la

SOMO.¹ Par analogie, le radical cyclobutyle **V-19** devrait donc être légèrement moins stable que le radical non contraint **V-18**.

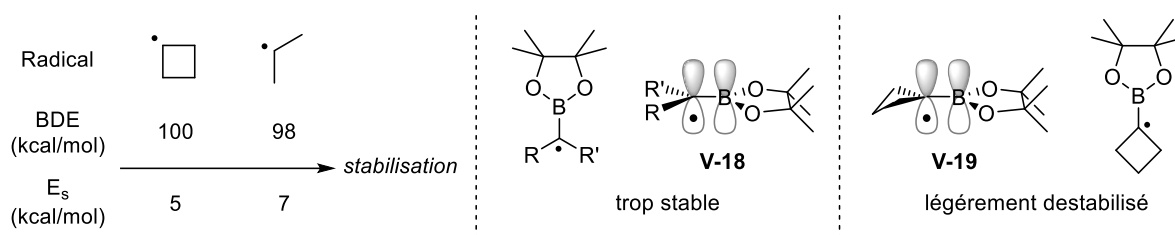


Figure V.2. – Stabilité des radicaux en alpha du bore en fonction de la nature des substituants alkyles

Il devrait donc être possible de rendre l'addition efficace en partant d'un xanthate de cyclobutyle, cela ouvrirait la possibilité de synthétiser des esters cyclobutylboroniques.

Chapitre VI. Synthèse d'esters cyclobutylboroniques

Les travaux de ce chapitre et du chapitre précédent ont fait l'objet d'une publication :

J. Michalland, N. Casaretto, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, DOI
10.1002/anie.202113333.

Le chapitre précédent a couvert la synthèse d'esters boroniques tertiaires par addition-transfert de xanthate. Bien que l'addition du radical tertiaire **VI-1** (voir Figure **VI.1**) sur des oléfines non activées se fasse, les rendements sont faibles (en dessous de 50%) et les réactions d'addition sont très lentes. Ces résultats sont entre autres dus à la trop grande stabilité du radical **VI-1**. En première approche, la déstabilisation du radical par modification du groupement boryle a été tentée sans succès ; il est cependant possible de déstabiliser un radical en lui imposant une contrainte géométrique.

Le radical cyclobutyle est légèrement moins stable que le radical isopropyle (de 1.8 kcal.mol⁻¹), la tension de cycle augmentant le caractère σ de la SOMO. Cet écart de valeur est du même ordre de grandeur que la différence de stabilité entre le radical isopropyle et le radical tertbutyle (1.3 kcal.mol⁻¹), ce qui laisse espérer que le radical **VI-2** aura une réactivité similaire au radicaux secondaire du Chapitre **IV**.

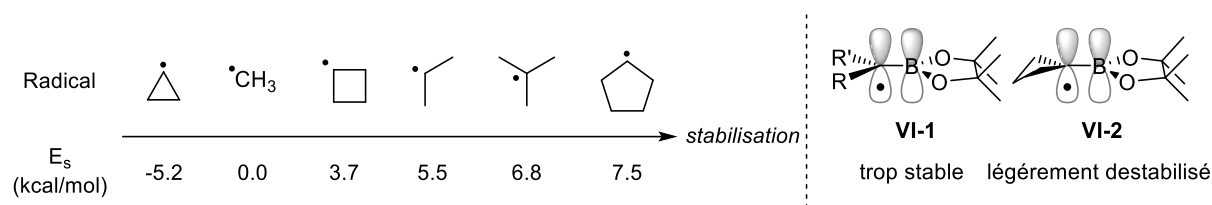


Figure **VI.1**. – Stabilité des radicaux en fonction de la tension de cycle¹

Il a également été observé, au sein du laboratoire, que la réactivité des radicaux en alpha d'une cétone cyclique variait grandement en fonction de la taille de cycle, les radicaux dérivés de la cyclobutanone étant les plus réactifs.²

L'objectif est donc de synthétiser un xanthate qui puisse être employé comme précurseur du radical cyclobutyle **VI-2** et de tester son addition sur diverses oléfines. Les produits d'additions, des esters cyclobutylboroniques, constituent une classe particulièrement intéressante de building blocks. De par la fonctionnalisation du bore, ils donnent accès à une grande diversité de cyclobutanes.

¹ (a) H. Zipse, in *Radicals in Synthesis I* (Ed.: A. Gansäuer), Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**, pp. 163–189. (b) J. Hioe, H. Zipse, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3609. (c) M. L. Coote, C. Y. Lina, A. A. Zavitsas, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 8686–8696

² G. Binot, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7703–7706.

VI.1. Les esters cyclobutylboroniques

VI.1.1. Intérêt en synthèse organique

Les cyclobutanes sont des molécules particulièrement attrayantes en chimie organique, de par leurs usages et le défi synthétique qu'ils représentent. On les retrouve dans de nombreux produits naturels (Figure VI.2), tel que la rumphellaone A, cytotoxique contre les cellules tumorales de leucémie lymphoblastique aiguë (découverte en 2010, déjà 4 synthèse totale différentes)³ ou bien le kelsoène, un sesquiterpène tricyclique. On retrouve également le motif cyclobutane dans certains composés pharmaceutiques,⁴ entre autres le composé VI-3, développé par Pfizer.^{4c} Le cyclobutane a été ici introduit en remplacement d'un groupement aromatique lors l'optimisation « hit-to-lead ». Ces structures apportent à la fois une certaine rigidité à la molécule et offrent la possibilité d'explorer l'espace chimique en 3D. On peut les voir comme des bioisostères non classiques de noyaux aromatiques.⁵

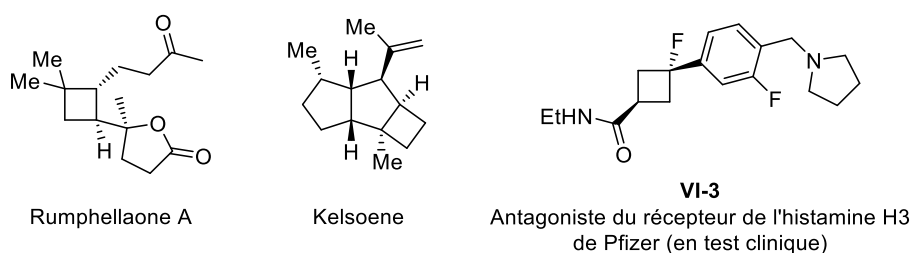


Figure VI.2 – Exemples de produits naturels et pharmaceutiques contenant un motif cyclobutane

Nicolaou *et al.* ont constitué une librairie d'analogue de l'imatinib⁵, un anticancéreux efficace contre différents types de leucémies par inhibition des tyrosines kinases, en ne remplaçant que le noyau aromatique au centre de la molécule commerciale (Figure VI.3). Le passage du noyau aromatique aux différents cycles saturés a permis d'abaisser le logP, ce qui

³ (a) T. Hirokawa, T. Nagasawa, S. Kuwahara, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 705–706. (b) B. Ranieri, C. Obradors, M. Mato, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1614–1617. (c) C. García-Morales, B. Ranieri, I. Escofet, L. López-Suarez, C. Obradors, A. I. Kononov, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13628–13631. (d) J. C. Beck, C. R. Lackner, L. M. Chapman, S. E. Reisman, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 2315–2319.

⁴ (a) M. L. Wroblewski, G. A. Reichard, S. Paliwal, S. Shah, H.-C. Tsui, R. A. Duffy, J. E. Lachowicz, C. A. Morgan, G. B. Varty, N.-Y. Shih, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3859–3863. (b) D. C. Blakemore, J. S. Bryans, P. Carnell, C. L. Carr, N. E. A. Chessum, M. J. Field, N. Kinsella, S. A. Osborne, A. N. Warren, S. C. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 461–464. (c) T. T. Wager, B. A. Pettersen, A. W. Schmidt, D. K. Spracklin, S. Mente, T. W. Butler, H. Howard, D. J. Lettiere, D. M. Rubitski, D. F. Wong, et al., *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7602–7620. (d) S. J. Hecker, K. R. Reddy, O. Lomovskaya, D. C. Griffith, D. Rubio-Aparicio, K. Nelson, R. Tsvikovski, D. Sun, M. Sabet, Z. Tarazi, et al., *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 7491–7507.

⁵ K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, S. Totokotsopoulos, A. Papakyriakou, H. Karsunky, H. Fernando, J. Gavriluk, D. Webb, A. F. Stepan, *ChemMedChem* **2016**, 11, 31–37.

augmente la solubilité du composé en phase aqueuse. La plupart des autres propriétés restent inchangées mais l'activité chute ($IC_{50} > 1 \mu M$ dans les cas comportant un cyclobutane).

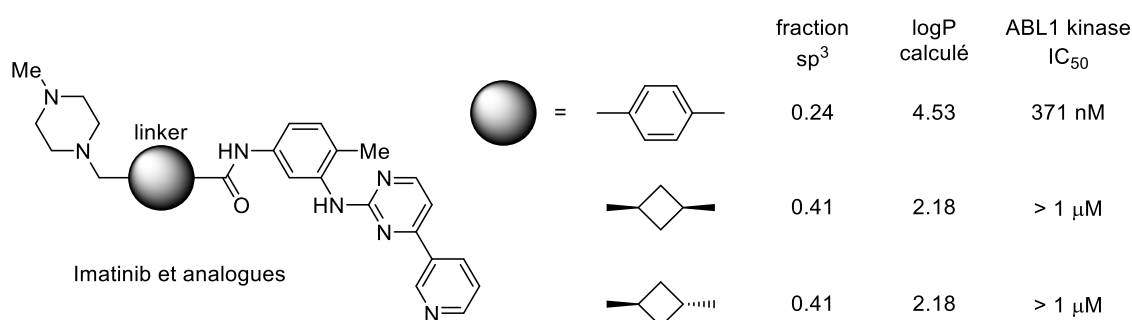


Figure VI.3 – Les cyclobutanes en tant que bioisostères

Afin d'exploiter au mieux la capacité des cyclobutanes à occuper un espace en 3-dimensions, il est nécessaire de contrôler la stéréochimie de ses différents substituants, ce qui n'est pas toujours évident.⁶ C'est là que la chimie du bore se révèle d'une grande aide, la plupart des transformations du groupement boryle étant stéréospécifiques.⁷ Il suffit donc de partir d'un ester cyclobutylboronique à la géométrie définie (le nombre de voies de synthèse y accédant a explosé récemment) pour aboutir au cyclobutane voulu, les transformations classiques du groupement boryle (oxydation, oléfination de Zweifel, couplage de Suzuki-Miyaura, réaction de Matteson, amination...) étant compatibles avec ces dérivés.

VI.1.2. Synthèse d'esters cyclobutylboroniques

En 2018, le groupe de Tortosa a publié une revue sur la synthèse d'esters boroniques de cyclobutyle.⁸ Elle rassemblait alors les voies « classique » de synthèse d'esters boroniques (hydroboration et C-H borylation) et d'obtention de cyclobutanes (cycloaddition et fermeture de cycle). En l'espace de trois ans, de nombreuses autres voies de synthèse ont été développées conjointement par, en particulier, les groupes de Hall, Tortosa et Aggarwal faisant intervenir d'autres transformations (borylation conjuguée, extension et contraction de cycle...). La partie suivante aborde dans le détail les différentes stratégies de synthèse des esters cyclobutylboroniques.

⁶ (a) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1449–1484. (b) M. Wang, P. Lu, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 254–259.

⁷ C. Sandford, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5481–5494.

⁸ V. Martín-Heras, A. Parra, M. Tortosa, *Synthesis* **2018**, 50, 470–484.

VI.1.2.1. Par introduction du groupement boryle

L'introduction du groupement boryle sur un cyclobutane ou un cyclobutène reste la méthode la plus cohérente au vu des avancées de la chimie du bore et de l'usage des composés diborés (B_2pin_2 en particulier).

Ainsi, le groupe de Tortosa a employé la réaction d'hydroboration catalysée au cuivre sur des cyclobutènes symétriques (Schéma **VI.1a**) afin d'obtenir de façon énantiosélective des esters cyclobutylboroniques 2,3 disubstitués.^{9a} À partir de cyclobutènes spirocycliques, les conditions d'hydroboration ont été appliquées avec succès^{9b} et la diboration stéréosélective de ces substrats a pu être réalisée (Schéma **VI.1b**) sans usage de métaux de transition.^{9c}

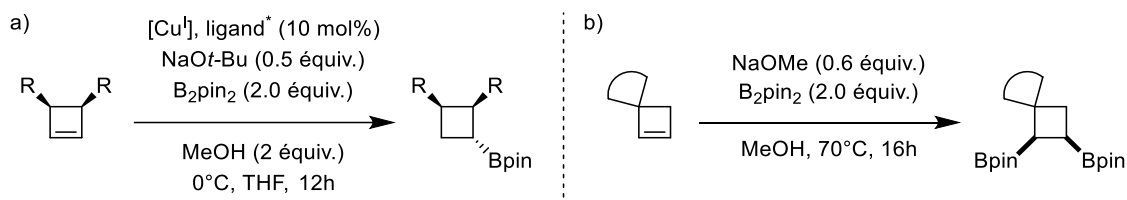


Schéma VI.1 – Hydroboration de cyclobutènes

Toujours à partir de cyclobutènes, le groupe de Hall a employé des substrats à la double liaison conjuguée et pauvre en électrons (Schéma **VI.2**). La transformation utilisée s'apparente à une borylation conjuguée énantiosélective sur des composés carbonylés α,β -insaturés (borylation 1,4 par analogie avec les additions 1,4). La borylation conjuguée énantiosélective de cyclobuténone^{10a} (Schéma **VI.2a**) et de l'ester **VI-4**^{10b} (Schéma **VI.2b**) permet ainsi d'accéder à des cyclobutanes possédant deux sites aisément fonctionnalisables (la cétone chez **VI-3** et l'ester chez **VI-5**).

⁹ (a) M. Guisán-Ceinos, A. Parra, V. Martín-Heras, M. Tortosa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6969–6972. (b) L. Nóvoa, L. Trulli, I. Fernández, A. Parra, M. Tortosa, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7434–7438. (c) L. Nóvoa, L. Trulli, A. Parra, M. Tortosa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 11763–11768.

¹⁰ (a) H. A. Clement, M. Boghi, R. M. McDonald, L. Bernier, J. W. Coe, W. Farrell, C. J. Helal, M. R. Reese, N. W. Sach, J. C. Lee, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18405–18409. (b) K. Nguyen, H. A. Clement, L. Bernier, J. W. Coe, W. Farrell, C. J. Helal, M. R. Reese, N. W. Sach, J. C. Lee, D. G. Hall, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 404–413.

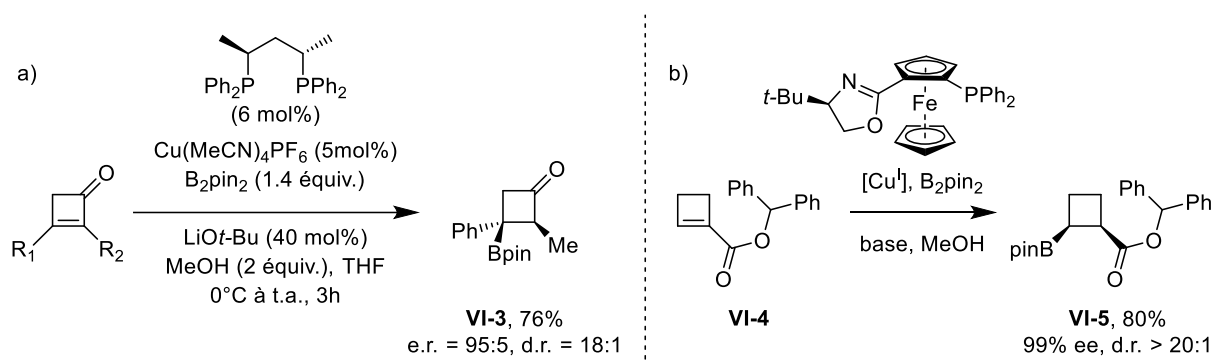


Schéma VI.2 – Borylation conjuguée pour former des esters cyclobutylboroniques

La fonctionnalisation des liaisons C-H d'un cyclobutane est également une stratégie remarquable,¹¹ la méthode du groupe de Yu^{11c} à partir de cyclobutanes prochiraux est particulièrement intéressante car d'excellents niveaux d'énantiosélectivité sont atteints (Schéma VI.3). La présence d'un groupement directeur (ici un amide) est cependant nécessaire, il faut donc partir d'un acide cyclobutanecarboxylique (ce qui limite la diversité structurale des produits obtenus).

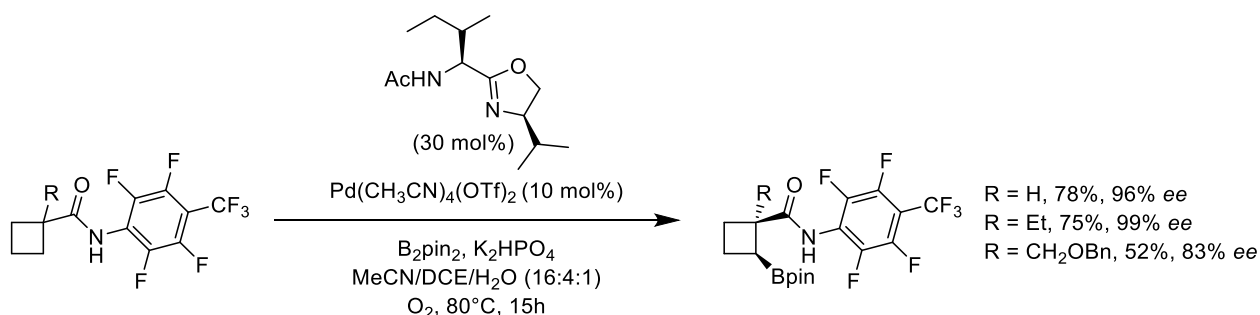


Schéma VI.3 – C-H borylation

Enfin le groupe d'Aggarwal a employé sa méthode de lithiation-borylation en alpha de groupements partants (ici le groupement OTIB : tris(isopropyl)benzoate) afin d'obtenir des esters cyclobutylboroniques substitués en position 1 (Schéma VI.4).¹² En comparaison avec les autres tailles de cycles, les cyclobutanes offrent la bonne réactivité à la fois pour l'étape de lithiation (difficile pour les cycles plus grands) et pour le réarrangement métalate 1,2 (impossible pour le dérivé de cyclopropyle).

¹¹ (a) R. Murakami, K. Tsunoda, T. Iwai, M. Sawamura, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 13127–13131. (b) J. He, H. Jiang, R. Takise, R.-Y. Zhu, G. Chen, H.-X. Dai, T. G. M. Dhar, J. Shi, H. Zhang, P. T. W. Cheng, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 785–789; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 795–799. (c) J. He, Q. Shao, Q. Wu, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3344–3347. (d) R. Oeschger, B. Su, I. Yu, C. Ehinger, E. Romero, S. He, J. Hartwig, *Science* **2020**, *368*, 736–741.

¹² R. C. Mykura, P. Songara, E. Luc, J. Rogers, E. Stammers, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 11436–11436.

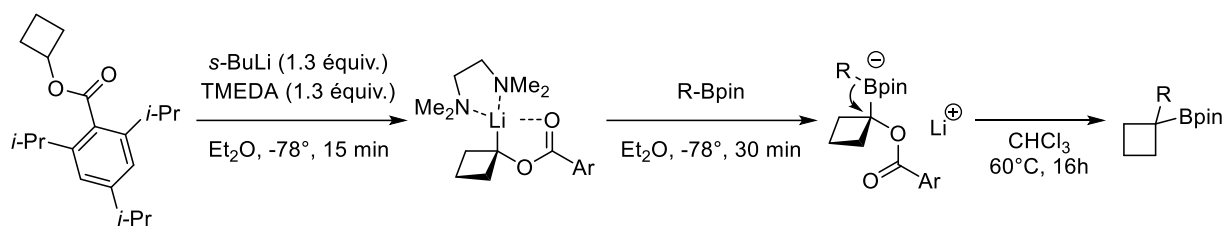


Schéma VI.4 – Lithiation, borylation et réarrangement métalate 1,2

Il est également possible d'effectuer la borylation radicalaire¹³ de cyclobutanes portant un groupement clivable en conditions radicalaires (Br, C(=O)NPhth, O(C=S)R..). Mais ces méthodes ne permettent en général pas de contrôler la stéréochimie du produit final (seuls les exemples peu substitués ont été décrits).

VI.1.2.2. Par cycloaddition

Les méthodes plus classiques de formation de cyclobutane peuvent être employées pour accéder aux esters cyclobutylboroniques. Ainsi, de nombreuses cycloadditions [2+2] impliquant un ester boroniques ont été décrites.¹⁴ Elles nécessitent cependant une oléfine partenaire qui puisse être excitée telle que le *N*-benzyl-maléimide (Schéma VI.5a).^{14c} L'emploi de l'oléfine VI-6 et d'un organocatalyseur jouant le rôle de plateforme photo-sensibilisatrice par le groupe de Bach,^{14a} permet d'obtenir de bons niveaux d'énantiosélectivité tandis que l'oléfine VI-7 donne des composés spirocycliques.^{14f}

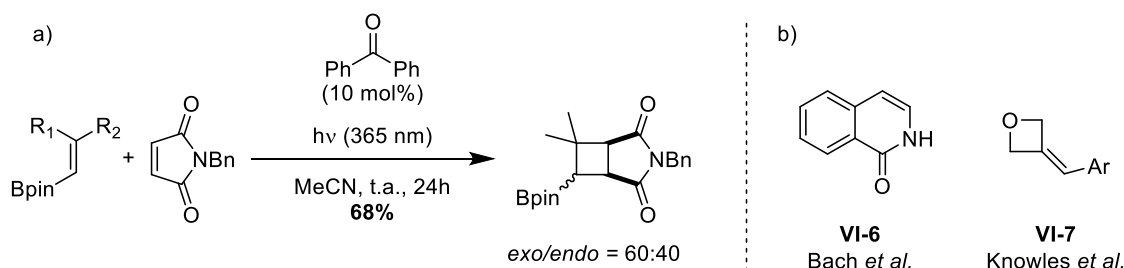


Schéma VI.5 – Cycloaddition [2+2]

¹³ G. Ma, C. Chen, S. Talukdar, X. Zhao, C. Lei, H. Gong, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 10219–10222.

¹⁴ (a) S. C. Coote, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 14948–14951. (b) R. A. Kleinnijenhuis, B. J. J. Timmer, G. Lutteke, J. M. M. Smits, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Chem. – Eur. J.* **2016**, 22, 1266–1269. (c) M. M. Parsutkar, V. V. Pagar, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 15367–15377. (d) O. P. Demchuk, O. V. Hryshchuk, B. V. Vashchenko, A. V. Kozyltskiy, A. V. Tymtsunik, I. V. Komarov, O. O. Grygorenko, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 5927–5940. (e) S. O. Scholz, J. B. Kidd, L. Capaldo, N. E. Flikweert, R. M. Littlefield, T. P. Yoon, *Org. Lett.* **2021**, 23, 3496–3501. (f) P. R. D. Murray, W. M. M. Bussink, G. H. M. Davies, F. W. van der Mei, A. H. Antropow, J. T. Edwards, L. A. D'Agostino, J. M. Ellis, L. G. Hamann, F. Romanov-Michailidis, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 4055–4063.

La photo-isomérisation d'azaborines¹⁵ décrite par le groupe de Liu (Schéma VI.6) permet d'accéder à des esters cyclobutylboroniques possédant un substituant amino en position 2. Les substrats de départ ne sont cependant pas facile d'accès.¹⁶

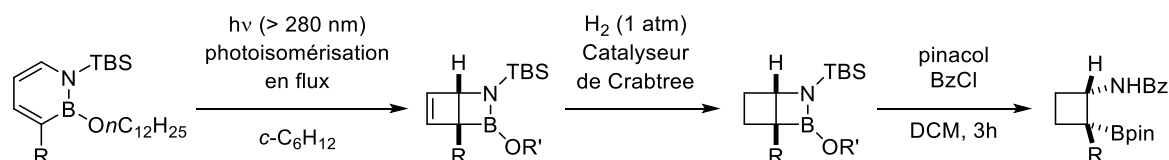


Schéma VI.6 – Photo-isomérisation d'azaborine

VI.1.2.3. Par construction du cyclobutane

La construction du cyclobutane peut également s'effectuer par cyclisation intramoléculaire ou par modification de la taille de cycle. Ainsi, la formation intramoléculaire d'un cycle par addition d'un anion sur un carbone portant un groupement partant a été employée de nombreuses fois.¹⁷ Ito *et al.* ont ainsi réalisé la cupraboration d'un alcène, suivi de l'addition de l'organocuprate formé sur le carbone portant un groupement mésylate, amenant à la formation stéréospécifique de cyclobutanes borylés (Schéma VI.7).^{17b}

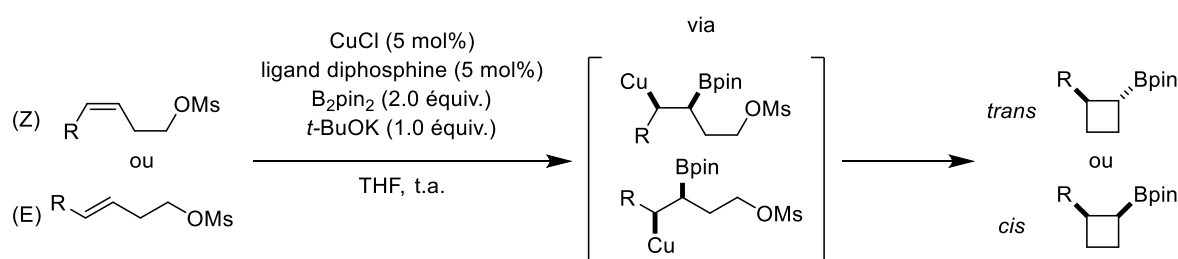


Schéma VI.7 – Cyclisation intramoléculaire et formation de cyclobutanes

Le groupe d'Aggarwal a employé une stratégie de contraction de complexe boron-ate cyclique afin d'obtenir le cyclobutane désiré.¹⁸ Cette transformation permet d'obtenir des esters cyclobutylboroniques 1,2 disubstitués avec une très bonne diastéréosélectivité (Schéma VI.8)

¹⁵ Z. X. Giustra, X. Yang, M. Chen, H. F. Bettinger, S.-Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 18918–18922.

¹⁶ A. J. V. Marwitz, M. H. Matus, L. N. Zakharov, D. A. Dixon, S.-Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 973–977.

¹⁷ (a) H.-W. Man, W. C. Hiscox, D. S. Matteson, *Org. Lett.* **1999**, 3, 379–381. (b) H. Ito, T. Toyoda, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5990–5992. (c) C. Shu, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 3870–3874.

¹⁸ R. Davenport, M. Silvi, A. Noble, Z. Hosni, N. Fey, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 6525–6528; *Angew. Chem.* **2020**, 132, 6587–6590.

(le centre chiral contenu dans le substrat de départ étant conservé lors de la réaction, les produits tels que **VI-8** sont obtenus presque énantio purs).

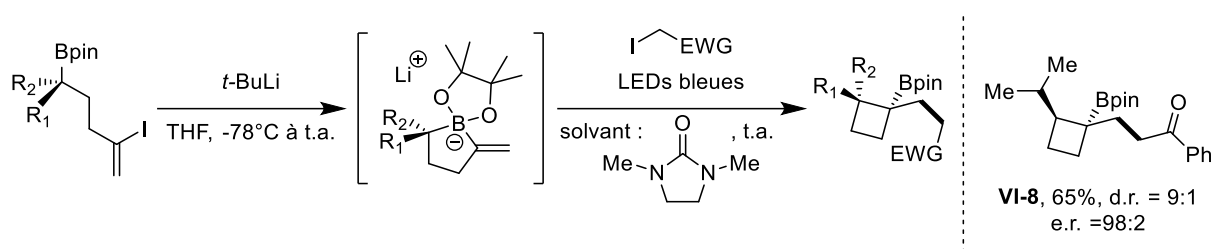


Schéma VI.8 – Contraction de cycle et formation de cyclobutane

La stratégie analogue d'expansion de cycle a également été décrite par le groupe d'Aggarwal à partir de cyclopropanes vinyliques (Schéma **VI.9**).¹⁹ Après formation du complexe boron-ate, la présence d'un électrophile entraîne le réarrangement du cyclopropane en cyclobutane et le réarrangement métalate 1,2. Il est intéressant de noter que la diastéréosélectivité inverse, par rapport à l'exemple précédent, est obtenue.

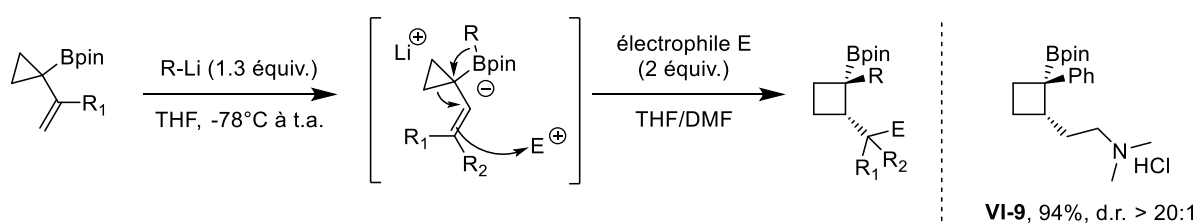


Schéma VI.9 – Extension de cycle par piégeage d'électrophile

La méthode de couplage « connectif » de Morken a également été employée dans la synthèse d'esters cyclobutylboroniques. A la place d'un ester vinyloboronique, le groupe d'Aggarwal a employé un complexe boron-ate de bicyclo[1.1.0]butyle. Les bicyclobutanes sont des composés à la forte tension de cycle (66 kcal.mol⁻¹) dont la liaison centrale a un fort caractère π (de l'ordre de 25%) et biradicalaire (de l'ordre de 4%).²⁰ Cette liaison centrale est relativement facile à rompre, ce qui rend le réarrangement métalate 1,2 du complexe boron-ate possible et permet la synthèse diastéréosélective de divers esters cyclobutylboroniques 1,3 disubstitués (Schéma **VI.10**).²¹

¹⁹ D. P. Hari, J. C. Abell, V. Fasano, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5515–5520.

²⁰ (a) M. D. Newton, J. M. Schulman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 767–773. (b) P. H. M. Budzelaar, Elfi. Kraka, Dieter. Cremer, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 561–567. (c) P. R. Khoury, J. D. Goddard, W. Tam, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8103–8112.

²¹ (a) A. Fawcett, T. Biberger, V. K. Aggarwal, *Nature Chem.* **2019**, *11*, 117–122. (b) S. H. Bennett, A. Fawcett, E. H. Denton, T. Biberger, V. Fasano, N. Winter, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16766–16775.

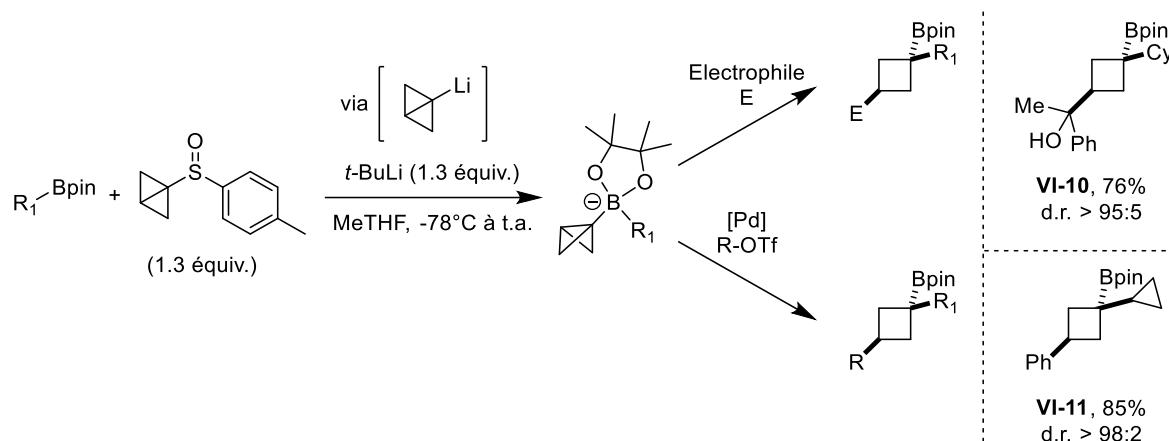


Schéma VI.10 – Couplage « connectif » entre un ester boronique, le bicyclobutyl lithium et un électrophile

Les complexes bicyclobutylboron-ate peuvent également être engagés dans la variante radicalaire de cette transformation.²² Le radical formé par irradiation vient alors s'additionner sur la liaison centrale du bicyclobutane, s'ensuit un transfert d'atome d'iode diastéréosélectif puis le réarrangement métalate 1,2 final (Schéma VI.11)

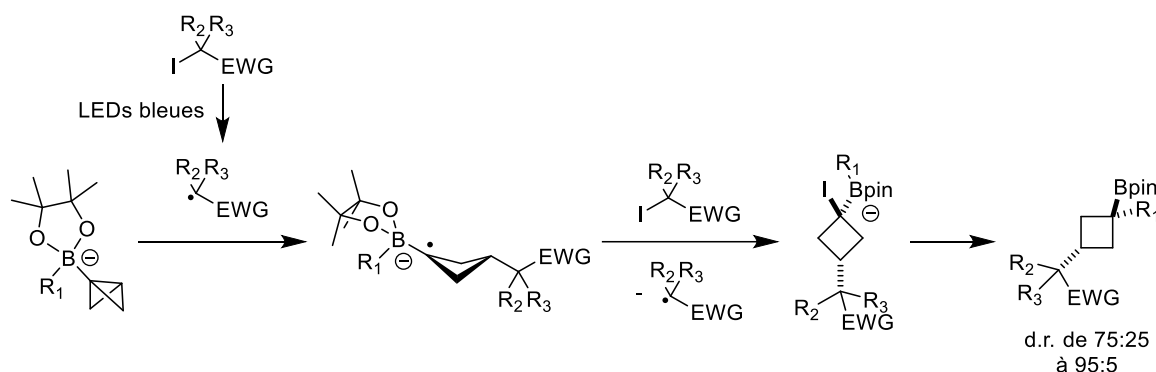


Schéma VI.11 – Addition d'un radical sur un complexe bicyclobutyle boron-ate

Bien qu'il existe déjà de nombreuses voies de synthèse des esters cyclobutylboroniques, la plupart nécessitent l'usage de substrats préfonctionnalisés ou de bases fortes (organolithiens en particulier). La chimie des xanthates, qui offre une grande modularité et une tolérance fonctionnelle excellente pourrait permettre de compléter les voies existantes.

²² (a) M. Silvi, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9511–9515. (b) L. Lewis-Borrell, M. Sneha, I. P. Clark, V. Fasano, A. Noble, V. K. Aggarwal, A. J. Orr-Ewing, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 17191–17199.

VI.2. Préparation des précurseurs

VI.2.1. Le xanthate de cyclobutylBpin

Afin de pouvoir tester l'addition, il faut avant tout préparer l'(α -boryle)xanthate de cyclobutyle **VI-14**, ce composé est analogue à ceux synthétisés dans le chapitre précédent (cas du dérivé d'isopropyle et de cyclopentyle). La même stratégie de bromation/SN₂ a donc été tentée (Schéma VI.12). Cependant, la bromation de l'ester cyclobutylboronique de pinacol a fourni l'alcène **VI-12** qui résulte probablement de l'isomérisation du bromocyclobutane en conditions acides (HBr étant le sous-produit de la bromation). Il serait intéressant de reproduire ces résultats en se plaçant en conditions basiques.

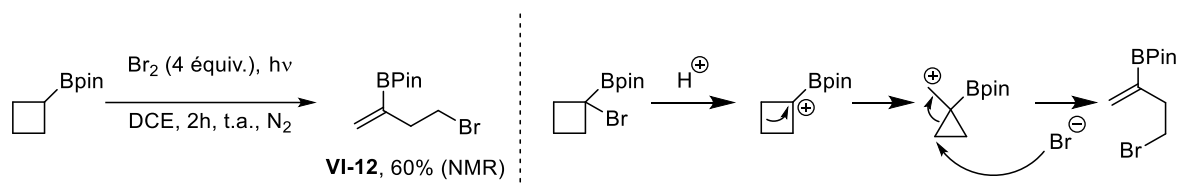


Schéma VI.12 – Synthèse du xanthate de cyclobutylBpin

Une seconde stratégie à partir du bicyclo[1,1,0]butylBpin **VI-13** a été essayée. En effet, Aggarwal *et al.* ont récemment décrit l'addition de nucléophiles en condition basiques sur le composé **VI-13** (Schéma VI.13a).²³ L'acide xanthique n'est pas stable, il a donc fallu employer un autre acide et le sel de potassium d'*O*-éthylxanthate. Cependant le xanthate désiré **VI-14** n'a pas été obtenu et seul le composé **VI-15** résultant du réarrangement du bicyclobutane **VI-13** en conditions acides a été obtenu (ici HBr a été utilisé mais l'acide trifluoroacétique a également été testé sans succès) (Schéma VI.13b).

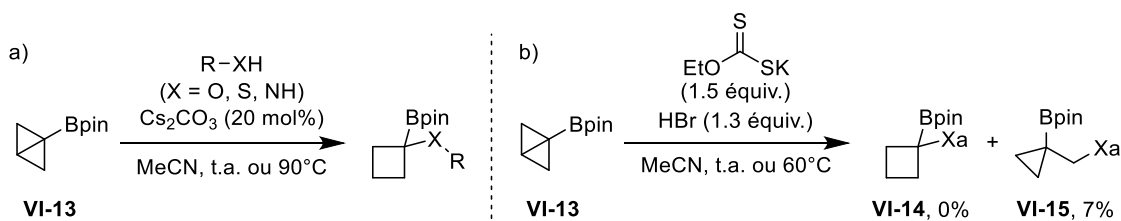


Schéma VI.13 – Synthèse du xanthate de cyclobutylBpin à partir du bicyclobutylBpin

Enfin, la méthode d'Aggarwal permet l'obtention d'esters boroniques comportant un groupement partant triméthylbenzoate en alpha du bore, tel que **VI-16**. Toutes les tentatives de

²³ L. Guo, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 212–216

substitutions de ce groupement benzoate par un sel de xanthate d'éthyle (ou de néopentyle, qui permet de se placer à des températures plus élevées) ont cependant échouées (Schéma VI.14).

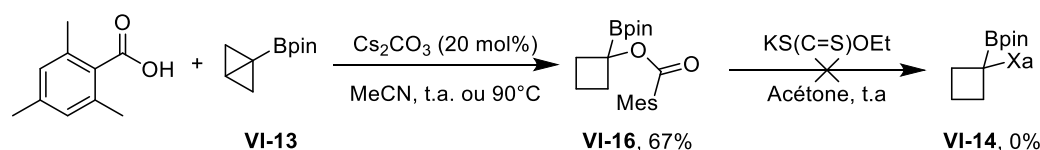


Schéma VI.14 – Synthèse du xanthate de cyclobutylBpin par $\text{S}_{\text{N}}2$

Bien que la synthèse du xanthate **VI-14** ait échouée, il devrait être possible d'accéder à la famille des esters (α -xanthyl)-cyclobutylboroniques par addition-transfert d'un xanthate sur l'ester cyclobuténylboronique de pinacol **VI-17** ou le bicyclobutylBpin **VI-13** (Schéma VI.15).

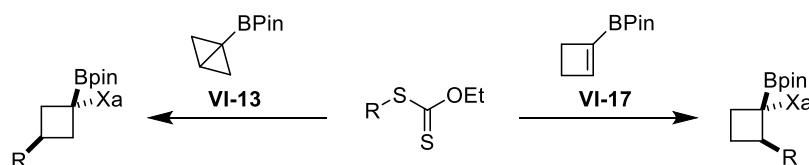


Schéma VI.15 – Stratégie alternative pour accéder à un xanthate d'ester cyclobutylboroniques

La synthèse de ces deux composés se fait à partir du même précurseur **VI-18**, lui-même obtenu par dibromocyclopropanation du chlorure d'allyle par le bromoforme en conditions basiques. Le cyclopropane **VI-18**, en présence de méthyllithium, effectue un échange lithium-brome et cyclise pour former le 1-bromo-bicyclo[1.1.0]butane. Un deuxième échange lithium-brome conduit au bicyclo[1.1.0]butyllithium qui peut être piégé par le borate *i*-PrOBpin et ainsi conduire au bicyclobutane **VI-13**. Cette synthèse a été conduite dans le laboratoire avant la publication des travaux d'Aggarwal *et al.*²³ cependant leur rendement étant plus élevé c'est leur procédure qui a été adoptée (l'addition lente du borate semble cruciale pour obtenir un bon rendement). Il faut noter que ce composé est très instable sur silice et nécessite d'être distillé sous vide (parfois en plusieurs fois pour assurer une pureté satisfaisante, même en employant une colonne Vigreux ou un four à boules). Le réarrangement en conditions acides du 1-bromo-bicyclo[1.1.0]butane conduit au 1-bromocyclopropène²⁴ **VI-19** qui peut être converti en ester boronique **VI-17** par la même séquence réactionnelle de lithiation/borylation (Schéma VI.16).

²⁴ (a) J. Weber, U. Haslinger, U. H. Brinker, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6085-6086. (b) J. Feng, G. Szeimies, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4249-4252. (c) L. P. Jayathilaka, M. Deb, R. F. Standaert, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3659-3662.

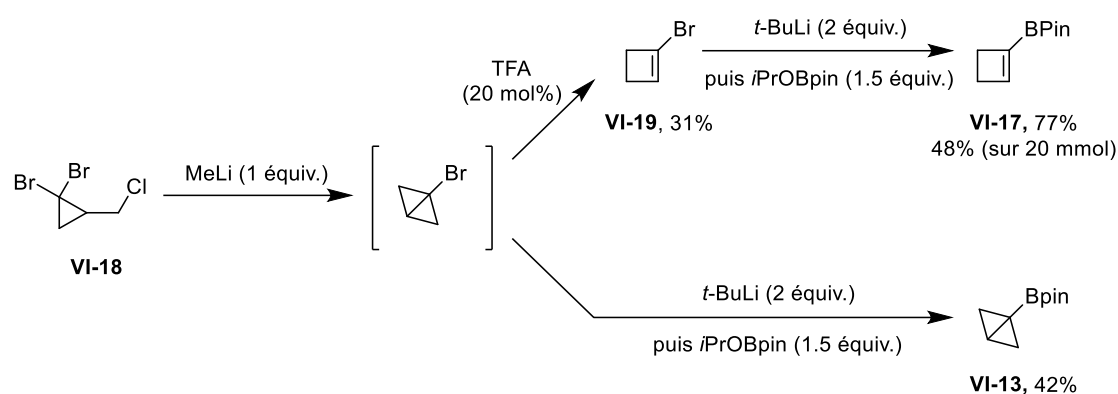


Schéma VI.16 – Synthèse des partenaires d'addition

Une fois les composés **VI-17** et **VI-13** obtenus, il a ensuite fallu tester l'addition/transfert de xanthates sur ces substrats.

VI.2.2. Additions sur le cyclobutène

L'addition de xanthates sur des systèmes comportant une double liaison contenue dans des cycles tendus (cyclopropènes et cyclobutènes) a déjà été étudiée au laboratoire.²⁵ De même, les xanthates de cyclobutanone et d'acétoxycyclobutane ont déjà été employés avec succès.²⁶ Ainsi, fort de cette expérience l'addition-transfert du xanthate de *N*-méthylphthalimide sur le cyclobutène **VI-17** a été effectuée. Cette réaction a fourni comme espéré l'ester (α -xanthyl)-cyclobutylboronique **VI-20c** avec un rendement modéré dans un premier temps.

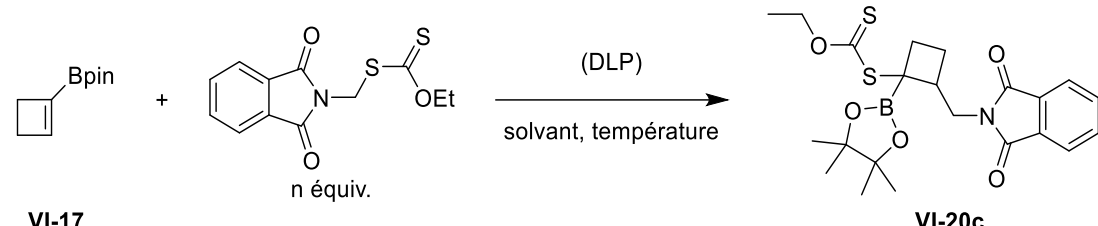
Le tableau **VI.1** rassemble l'optimisation des conditions d'addition. L'acétate d'éthyle, pour des raisons de sécurité (le DCE étant cancérigène), a été préféré aux autres solvants étant donné que l'effet du solvant sur la réaction semble mineur (entrées 2 à 5). La nombre d'équivalents de xanthate ne semble pas avoir un impact trop important (entrées 2,6 et 11) bien que 1,1 équivalent soit légèrement faible (2 additions de DLP sont alors nécessaires, entrée 6). La quantité de DLP ajoutée à chaque heure a été abaissée à 10 mol%, l'abaisser encore à 5 mol% allongeant le temps de réaction (entrées 2,7 et 8). Enfin la température n'a pas grande incidence sur le rendement (entrées 2,8,9 et 10) et a donc été conservée à 83°C (température du bloc chauffant) pour s'aligner sur la demi-vie en solution du DLP. Enfin ces conditions ont été

²⁵ (a) Ferjancic, Z.; Cekovic, Z.; Saicic, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2979–2982. (b) Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815–9818. (c) J. Brioché, M. Michalak, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6296–6299.

²⁶ (a) G. Binot, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7703–7706. (b) V. L. Revil-Baudard, S. Z. Zard, *Helv. Chim. Acta* **2021**, *104*, e2100106.

employées avec succès sur une échelle de 3,4 mmol pour fournir le xanthate **VI-20c** avec un rendement isolé de 68% (entrée 12).

Tableau VI.1 – Optimisation de l'addition sur le cyclobutène

						
Entrée	Nombre d'équivalents de xanthate (n)	Solvant	Température	Addition de DLP	Rdt. RMN	Rdt. isolé
1	1.5 eq.	DCE (1M)	83°C	1 x 0.15 eq.	-	57%
2	1.5 eq.	DCE (1M)	83°C	1 x 0.15 eq.	75%	-
3	1.5 eq.	Chlorobenzène (1M)	83°C	1 x 0.15 eq.	74%	-
4	1.5 eq.	EtOAc (1M)	83°C	1 x 0.15 eq.	71%	-
5	1.5 eq.	Sans solvant	83°C	2 x 0.15 eq.	65%	-
6	1.1 eq.	DCE (1M)	83°C	2 x 0.15 eq.	64%	-
7	1.5 eq.	DCE (1M)	83°C	3 x 0.05 eq.	61%	-
8	1.5 eq.	DCE (1M)	83°C	1 x 0.10 eq.	66%	-
9	1.5 eq.	DCE (1M)	100°C	2 x 0.10 eq.	69%	-
10	1.5 eq.	DCE (1M)	65°C	1 x 0.15 eq.	71%	-
11	2 eq.	DCE (1M)	83°C	1 x 0.15 eq. (5h)	72%	-
12 (sur 3.4 mmol)	1.5 eq.	EtOAc (1M)	83°C	2 x 0.1 eq.	-	68%

Ces expériences ont été réalisées sur une échelle de 0.2 mmol. Les rendements RMN ont été déterminés à l'aide du triméthoxybenzène en tant que standard interne.

Une fois ces conditions optimisées et faciles à mettre en œuvre, différents xanthates ont été additionnés sur le cyclobutène **VI-17** pour fournir les xanthates **VI-20a-j** avec de bons rendements (entre 60 et 90%) et une diastéréosélectivité en général très faible (de l'ordre de 60:40) (Schéma **VI.17**, premier rendement X = Xa). Il faut noter ici les très bons niveaux de diastéréosélectivité obtenus dans le cas des dérivés **VI-20e** et **VI-20i**, peut-être dus à une coordination entre le bore et l'atome d'azote dans le radical adduit. Cet effet est peu clair et mériterait d'être exploré plus en détail.

Afin de faciliter l'analyse de certains composés ces xanthates ont été directement réduits à l'aide du TTMSS (tris(triméthyl)silylsilane) en présence d'AIBN (azobisisobutyronitrile) en tant qu'initiateur radicalaire. Cette réduction s'est révélée complètement diastéréosélective en faveur des cyclobutanes de conformation *cis*. Les composés **VI-21a-j** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité à partir des xanthates **VI-20a-j**. Dans quelques cas les deux réactions ont été télescopées afin de faciliter la purification et l'analyse (pour **VI-21g** et **VI-21h**, trois centres chiraux contigus sont formés, l'absence de diastéréosélectivité de la première étape, due probablement à la réversibilité de l'échange du groupe xanthate, rend toute interprétation du brut infaisable).

On peut noter ici la diversité des groupements introduits, en particulier à travers le composé **VI-21j** dérivé de la fludrocortisone qui porte à la fois une énone, une cétone, un alcool secondaire, un tertiaire et un atome de fluor. Le cyclobutane **VI-21g** est également un bel exemple de la puissance de la chimie d'addition-transfert de xanthate. En effet le xanthate employé pour cette addition est lui-même issu de l'addition du xanthate de cyanométhyle sur le *N*-vinylphthalimide.²⁷

²⁷ B. Quiclet-Sire, G. Revol, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6656–6666.

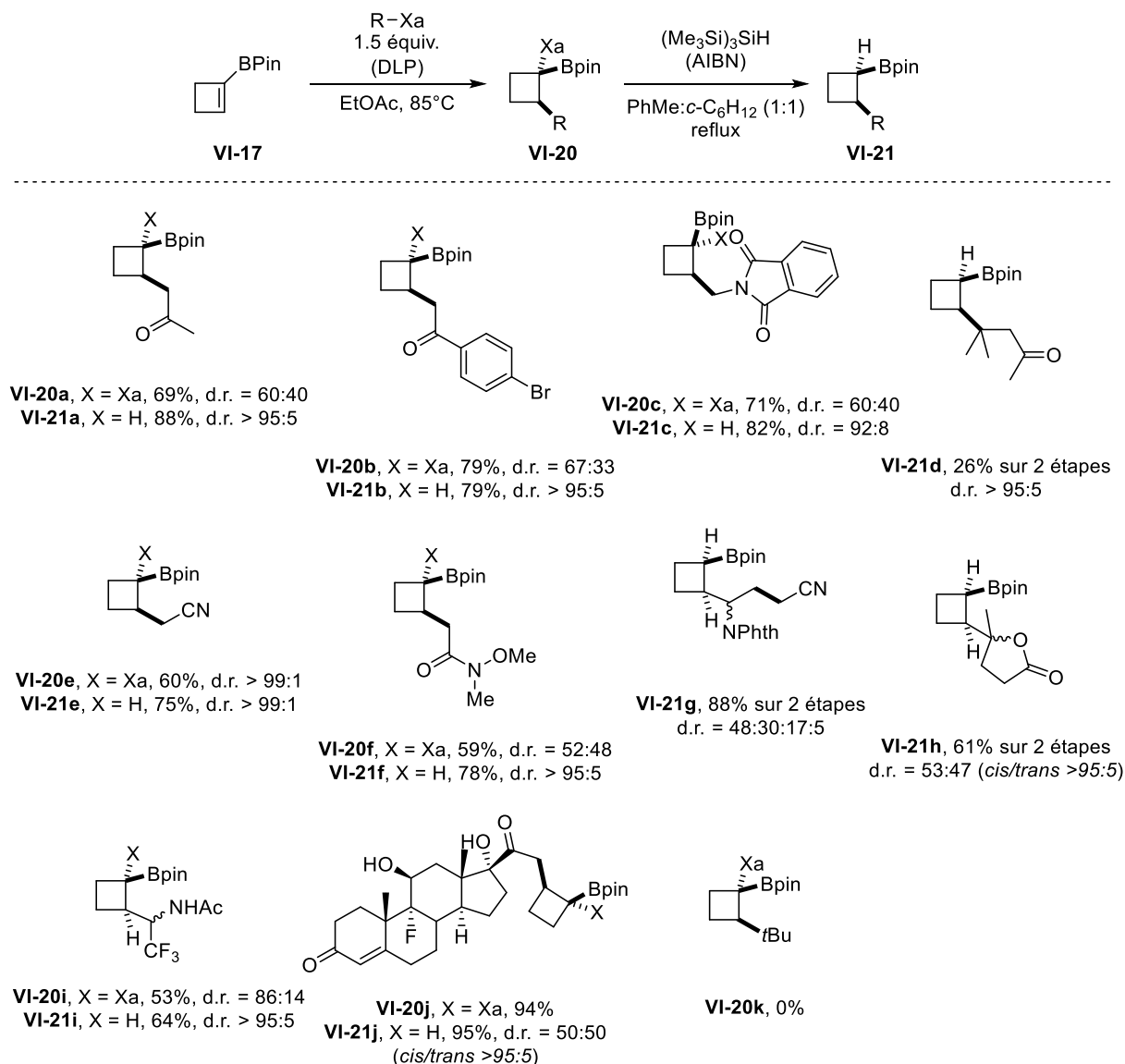


Schéma VI.17 – Synthèse d'esters cyclobutylboroniques substitué en position 2

L'emploi de xanthates tertiaires, encombrés et donnant des radicaux nucléophiles, semble conduire à des rendements plus faibles (composés **VI-21d** et **VI-20k**). Le cas du composé **VI-21h** diffère de ces exemples car le radical initial est nettement moins encombré (car cyclique). Le motif méthylbutyrolactone²⁸ ajouté ici correspond directement au groupement présent dans la Rumphellaone A (Figure **VI.1**).

Considérations sur la stéréochimie des produits

Comme vu dans le schéma **VI.17**, l'addition d'un xanthate sur le cyclobuténylBpin **VII-17** fournit un mélange de diastéréoisomères. Afin de clarifier les attributions et les mention

²⁸ S. K. Bagal, L. Tournier, S. Z. Zard, *Synlett* **2006**, 1485–1490.

« d.r. » sur les différents schémas, une précision est nécessaire. Toutes les discussions de stéréochimie se feront sur les composés qui portent encore la fonction xanthate. Après réduction la stéréochimie *cis/trans* des produits se retrouve formellement inversée (on a $Xa > Bpin > H$).

L'addition radicalaire sur la double liaison n'est jamais énantiosélective, donc lorsque la chaîne apportée par le xanthate ne comporte pas de centre chiral, pour chaque diastéréoisomère (*cis* et *trans*), un mélange 1:1 d'énantiomères est obtenu. On a alors 4 composés et le d.r. correspond au ratio entre la paire d'énantiomères *cis* et la paire d'énantiomères *trans* (Schéma VI-18).

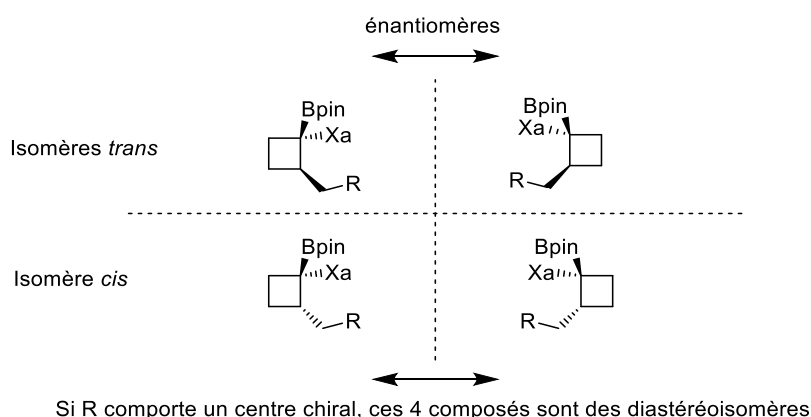


Schéma VI.18 – Stéréochimie des esters cyclobutylboroniques

Dans le cas où le substituant apporté par le xanthate contient des centres chiraux et que ces centres chiraux ne sont pas impliqués dans la réaction d'addition, c'est-à-dire qu'ils ne portent pas la fonction dithiocarbonate (cas des composés **VI-20j** et **VI-21j**) : on obtient alors un mélange de stéréoisomères (2 *cis* et 2 *trans*) (Schéma VI.18). Dans le cas du composé **VI-21j**, la réduction est diastéréosélective et fournit le produit *cis*, on obtient donc un mélange 50:50 des deux stéréomères *cis*.

Lorsque le substituant apporté par le xanthate contient des centres chiraux et qu'un de ces centres chiraux est impliqué dans la réaction d'addition (cas des composés **VI-21g**, **VI-21h** et **VI-20i**) : on obtient alors un mélange de 8 stéréoisomères (4 paires de diastéréoisomères) (Schéma VI.19). Le cas du composé **VI-20i** se révèle très intéressant car l'addition radicalaire semble être diastéréosélective (après la réduction, seul un couple d'énantiomères est obtenu, d.r. > 95:5). Il serait intéressant de creuser cette question d'addition diastéréosélective sur d'autre xanthates pour comprendre quels groupements entrent en jeu (probablement l'azote ou l'oxygène du groupement acétamide).

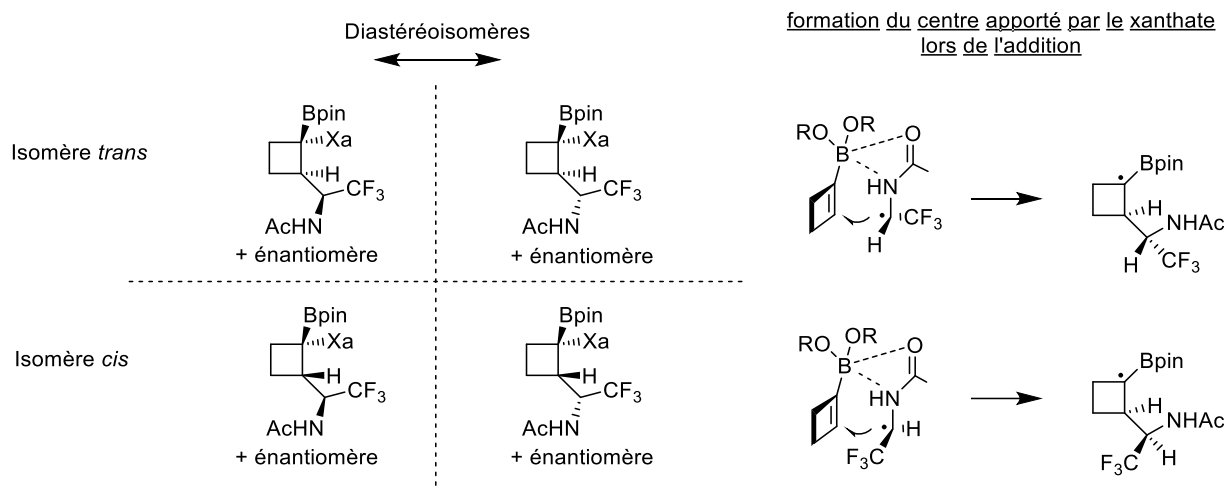


Schéma VI.19 – Stéréochimie des esters cyclobutylboroniques (cas à trois centres chiraux contigus)

L'addition sur le cyclobutène **VI-17** a donc permis d'accéder à une librairie d'esters (α -xanthyl)-cyclobutylboroniques **VI-20a-j** et, par réduction diastéroselective de ces composés, à une librairie d'esters cyclobutylboroniques substitués en position 2.

VI.2.3. Additions sur le bicyclo[1.1.0]butane

Les composés tendus bicycliques sont bien connus en tant qu'accepteurs de radicaux,²⁹ cela est dû au caractère p des orbitales constituant la liaison centrale et à la forte rigidité de ces systèmes (ce qui garantit un accès peu encombré à l'orbitale anti-liante de la liaison centrale). On voit tout de suite l'analogie avec une double liaison C=C (orbitales p et rigidité de la structure). L'addition de xanthates sur le propellane (bicyclo[1.1.1]pentane) a même été démontrée par le groupe de Riant,³⁰ bien que les produits d'addition n'aient pas été engagés dans d'autres réactions radicalaires. Il est probable qu'une deuxième addition ne soit pas possible du fait du fort caractère σ du radical initial dans ce cas.

L'addition de divers xanthates sur le bicyclo[1.1.0]butane **IV-13** dans les conditions développées dans le cas du cyclobutène ont ainsi donné les esters (α -xanthyl)-cyclobutylboroniques **VI-22a-h** avec de très bons rendements (entre 60 et 95%) mais une très faible diastéroselectivité entre les composés *cis* et *trans* (de l'ordre de 55:45) (Schéma **IV.20**). Les xanthates **VI-22c**, **VI-22d** et **VI-22g** ont ensuite été réduits pour évaluer la diastéroselectivité de l'étape de réduction en fonction de la taille du substituant apporté par le

²⁹ (a) K. B. Wiberg, S. T. Waddell, K. Laidig, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1553-1556. (b) G. Ernouf, E. Chirkin, L. Rhyman, P. Ramasami, J.-C. Cintrat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 2618-2622.

³⁰ S. K. Rout, G. Marghem, J. Lan, T. Leyssens, O. Riant, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 14976-14979.

xanthate. Cette étape, contrairement au cas des cyclobutanes substitués en position 2, n'est pas diastéréosélective (le meilleur ratio étant de 72:28 dans le cas de la lactone **VI-23d**).

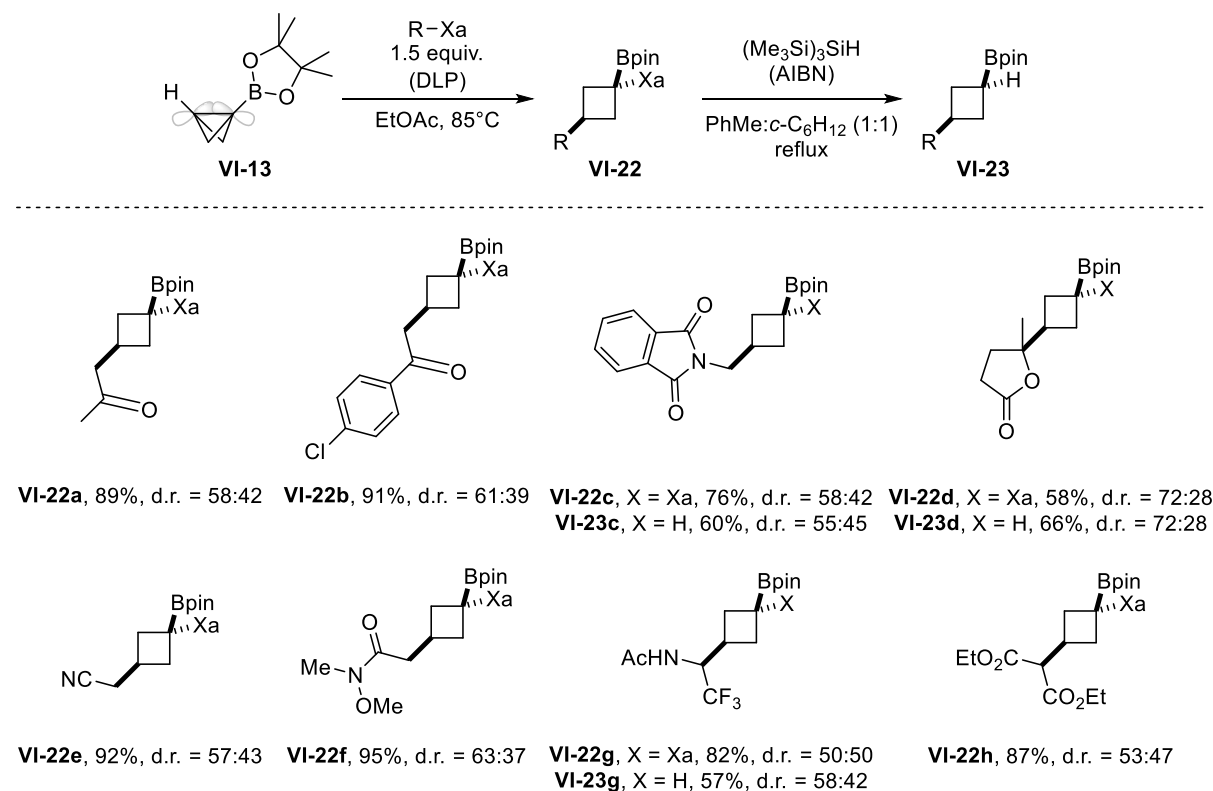


Schéma VI.20 – Synthèse d'esters cyclobutylboroniques substitué en position 3

Considérations sur la stéréochimie des produits

Comme dans le cas des esters cyclobutylboroniques substitués en position 2, il est nécessaire de définir à quoi correspondent les ratios diastéréoisomériques (d.r.) rapportés dans le schéma **VI.20**. Lorsqu'il n'y a pas de centre chiral sur le substituant apporté par le xanthate, seul deux composés méso (comportant un ou plusieurs centres chiraux mais identiques à leur réflexion dans un miroir) sont obtenus (le *cis* et le *trans*), le d.r. correspond donc aux ratios entre ces deux composés (Schéma **VI.21**).

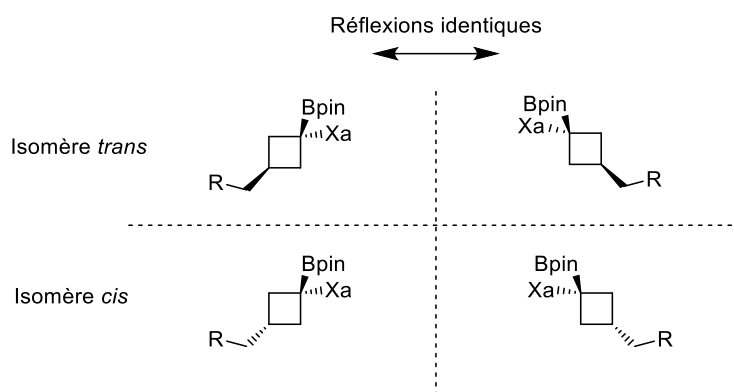


Schéma VI.21 – Stéréochimie des esters cyclobutylboroniques substitués en position 3

Dans le cas où le substituant apporté par le xanthate contient des centres chiraux et qu'un de ces centres chiraux est impliqué dans la réaction d'addition (cas des composés **VI-22d** et **VI-22g**) : on obtient alors 4 diastéréoisomères. Les deux isomères *trans* sont alors énantiomères l'un de l'autre (on a l'isomère *R-trans* et l'isomère *S-trans*) de même dans le cas de la paire *cis*. La première addition n'étant pas énantiosélective, chaque couple d'énantiomères est obtenu sous la forme d'un racémique. Le ratio diastéréoisomérique correspond donc ici aussi au ratio entre les couples *cis* et *trans*.

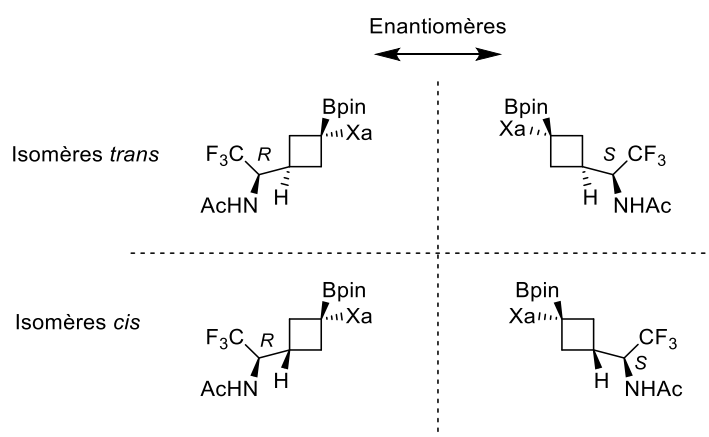


Schéma VI.22 – Stéréochimie des esters cyclobutylboroniques substitués en position 3 (avec un centre chiral en plus)

L'addition sur le bicyclo[1.1.0]butane **VI-13** permet d'accéder à des esters (α -xanthyl)-cyclobutylboroniques substitués en position 3 qui viennent ainsi compléter ceux obtenus dans la partie précédente.

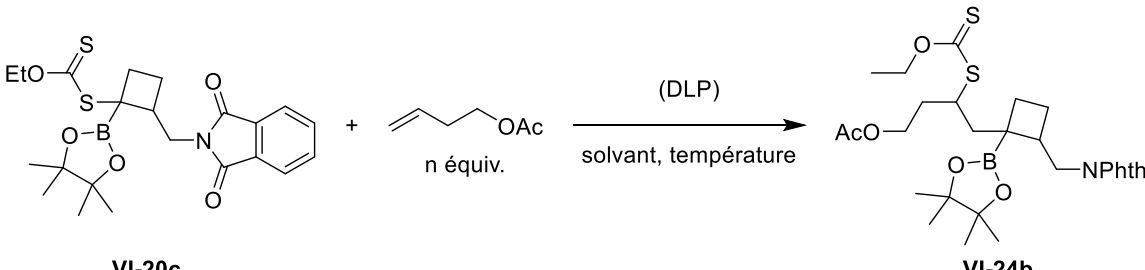
VI.3. Seconde addition

VI.3.1. Addition de xanthates de cyclobutyle

Les esters (α -xanthyl)-cyclobutylboroniques substitués en positions 2 et 3 obtenus par addition sur le cyclobutène **VI-17** et le bicyclobutane **VI-13** ont pu ensuite être employés dans la réaction d'addition de transfert de xanthate. L'addition du xanthate **VI-20c** sur l'acétate d'homoallyle a tout d'abord fourni le produit d'addition désiré **VI-24b** avec un faible rendement (14%). Le produit secondaire majoritairement formé lors de cette réaction est la cyclobutanone correspondant au produit d'oxydation du xanthate **VI-20c** (la 2-(phthalimidométhyl)-cyclobutanone), le produit réduit (avec un hydrogène à la place du xanthate) a également été observé.

Le tableau **VI.2** rassemble les résultats de la rapide optimisation de cette addition. Lorsque la réaction a été conduite sans solvant, une réaction plus sélective a été observée, ce qui a semblé la bonne voie à suivre. L'optimisation du nombre d'équivalents d'oléfine a conduit aux conditions finales suivantes : 83°C, sans solvant et avec 6 équivalents d'oléfines (qui joue alors aussi le rôle de solvant). Lorsque le point de fusion de l'oléfine est supérieur à 83°C, quelques gouttes de DCE ou d'acétate d'éthyle ont été ajoutées.

Tableau VI.2 – Optimisation de l'addition du xanthate **VI.20c**

 <p style="text-align: center;"> VI-20c + n équiv. $\xrightarrow[\text{solvant, température}]{\text{(DLP)}}$ VI-24b </p>						
Entrée	Nombres d'équivalents d'oléfines (n)	Solvant	Température	Additions de DLP	Rdt. RMN	Rdt. isolé
1	3 eq.	EtOAc (1M)	83°C	4 x 0.1 eq.	-	14%
2	3 eq.	DCE (1M)	83°C	4 x 0.1 eq.	-	37%
3	3 eq.	Sans solvant	83°C	5 x 0.1 eq.	28%	-
4	3 eq.	Sans solvant	100°C	3 x 0.1 eq.	-	36%
5	6 eq.	Sans solvant	83°C	3 x 0.1 eq.	-	47%
6	10 eq.	Sans solvant	83°C	3 x 0.1 eq.	-	37%

Ces expériences ont été conduites sur une échelle de 0.2 mmol. Les rendements RMN ont été calculé à partir du brut avec du triméthoxybenzène comme référence interne.

Une fois les conditions de l'addition optimisées les esters (α -xanthyl)-cyclobutylboroniques substitués en position 2 **VI-20** ont été additionnés sur diverses oléfines pour donner les xanthates **VI-24a-d**. Afin de faciliter l'analyse de ces composés, ils ont été réduits par le TTMSS en présence d'AIBN pour donner les cyclobutanes **VI-25a**, **VI-25b** et **VI-25d**. Les bonnes diastéréosélectivités alors obtenues révèlent que l'étape d'addition est essentiellement diastéréosélective (d.r. de l'ordre de 92:8).

Le mélange de quatre diastéréoisomères obtenu après l'addition est néanmoins difficile à purifier. Les produits d'addition **VI-24** ne semblent pas stables et éluent avec la cyclobutanone obtenue en sous-produit. La réaction d'addition et la réduction au TTMSS ont donc été télescopées pour faciliter l'étude.

On peut voir que cette modification permet d'améliorer nettement les rendements à travers la synthèse de **VI-25a** (25% de rendement sur deux étapes, 39% lorsqu'elles sont télescopées) ou la synthèse du silane **VI-25c** (13% de rendement sur l'addition seule et 63% lorsque les deux étapes sont télescopées, la stabilité du xanthate **VI-24c** doit ici être l'élément critique).

Les esters cyclobutylboroniques 1,2-disubstitués **VI-24a-i** ont ainsi été obtenus avec des rendements moyens à bons mais avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma **IV.23**). En particulier, les rendements obtenus pour les composés **VI-25f-i** (sur deux étapes) sont plus élevés que dans le cas des esters boroniques tertiaires et le nombre d'équivalents de DLP nécessaire est également inférieur (réactions de 2h à 3h contre 5h à 6h dans le cas des tertiaires). Cela semble valider l'hypothèse de départ selon laquelle le radical en alpha de l'ester cyclobutylboronique est nettement plus réactif que celui en en alpha de l'ester isopropylboronique, et se situe dans la bonne zone de stabilité pour s'additionner efficacement.

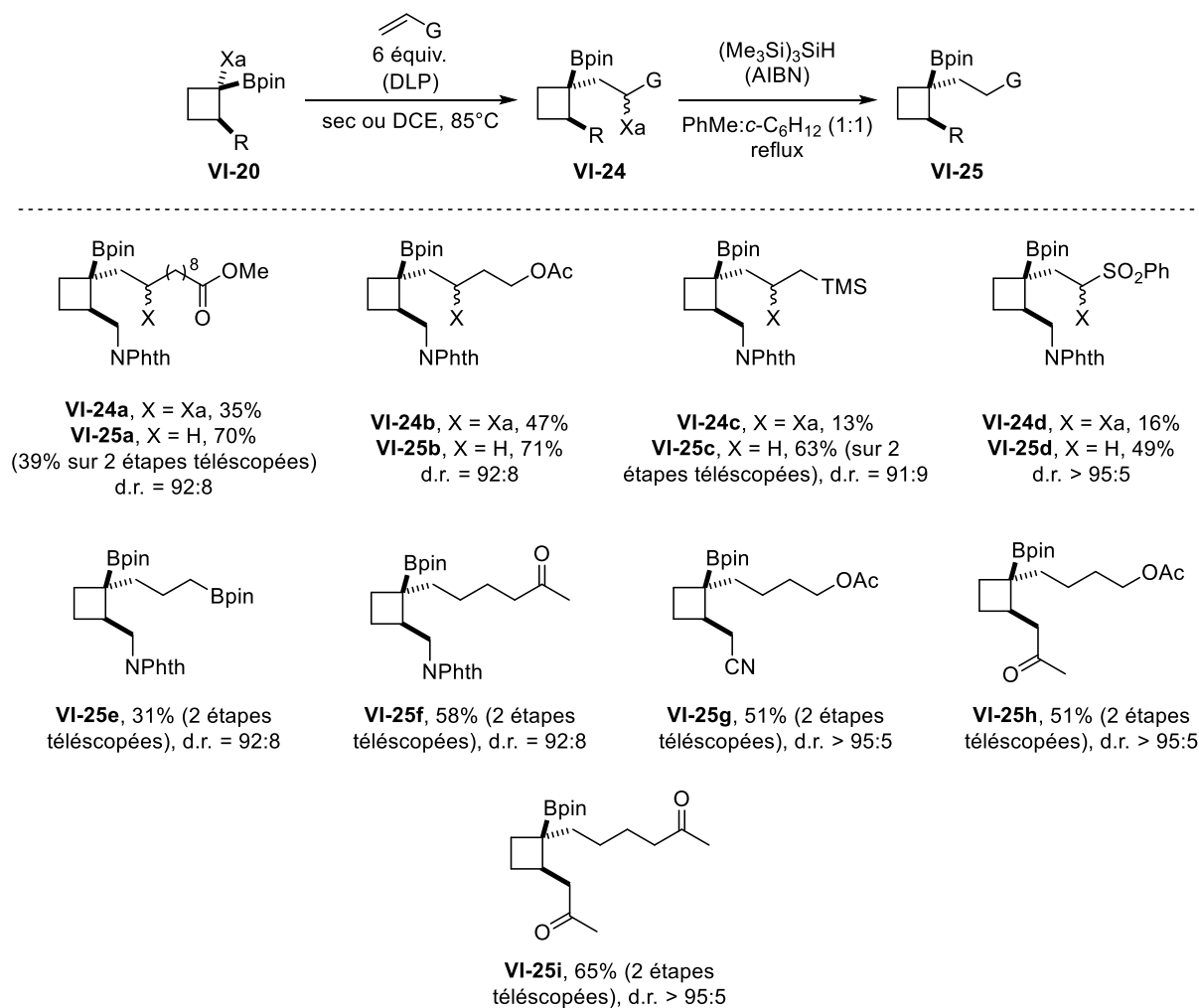


Schéma VI.23 – Synthèse d'esters cyclobutylboroniques disubstitués en position 1 et 2

Avec les conditions optimisées dans le cas des composés substitués en position 2, les esters (α -xanthyl)-cyclobutylboroniques substitués en position 3 **IV-22** ont également été additionnés sur diverses oléfines. Les xanthates **VI-26** résultants ont de même été réduits pour fournir les esters cyclobutylboroniques 1,3-disubstitués **VI-27a-d** avec des rendements moyens mais une diastéréosélectivité nulle. Les additions des xanthates **VI-22** ont été en général plus rapide que dans le cas des xanthates substitués en position 2 **VI-20**, ce qui pourrait s'expliquer par l'encombrement accru autour du radical lorsqu'un substituant est présent en position 2 ce qui rend l'addition sur les oléfines plus lente.

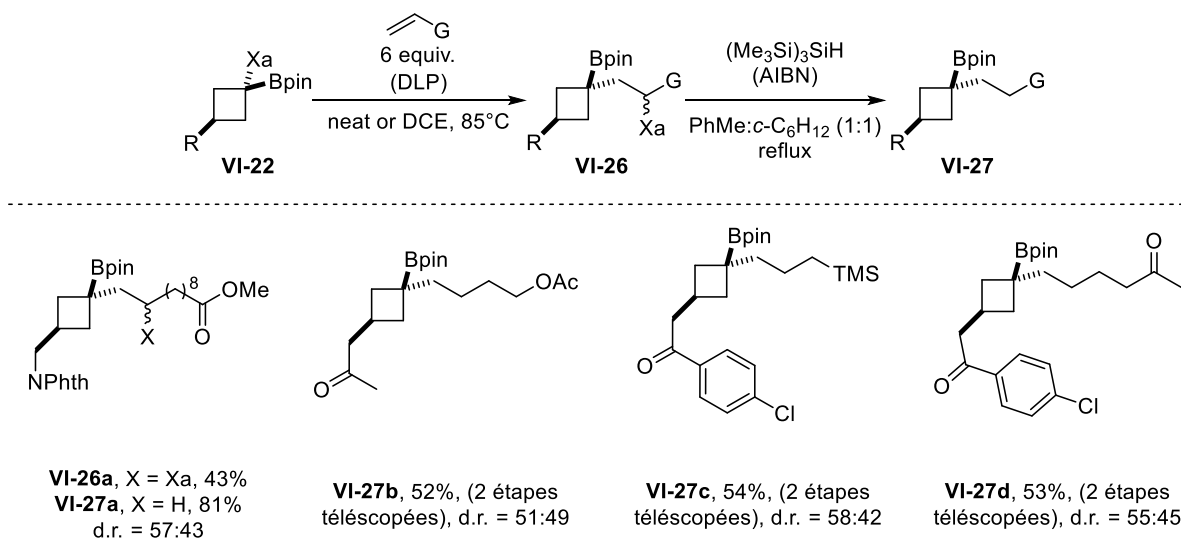


Schéma VI.24 – Synthèse d'esters cyclobutylboroniques disubstitués en position 1 et 3

VI.3.2. Stéréochimie

Afin de déterminer la position relative des deux substituants portés par le cyclobutane dans les cas diastéréosélectifs (Schémas **VI.17** et **VI.24**), des analyses NOE du composé **VI-21c** ont été tentée sans succès sur la RMN du laboratoire. Les spectres obtenus ne sont pas assez propres pour pouvoir quantifier le couplage entre les deux hydrogènes sur le cycle en alpha des substituants.

Il a donc été décidé de se tourner vers la diffraction des rayons X pour obtenir une structure 3D de nos produits. Cette méthode requiert des cristaux exploitables et pour obtenir des derniers, il a fallu oxyder le groupement boryle en groupement hydroxyle par le perborate de sodium (NaBO_3). Cette oxydation, plus douce que dans le cas du peroxyde d'hydrogène, permet la rétention du centre stéréogène lié au bore.³¹ L'ester boronique **VI-21c** a ainsi été converti en alcool **VI-28** (Schéma **VI.25a**), cristallin et sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Cet alcool a ensuite été cristallisé par diffusion de pentane et analysé par diffraction des rayons X. La figure **VI.4** (partie gauche) présente la structure d'un des énantiomères de l'alcool **VI-28**, on y voit clairement que l'hydrogène provenant de l'étape de réduction est arrivé par la face opposée au substituant apporté par le xanthate lors de la première addition. Il est intéressant de noter que le cyclobutane est plan dans la structure représentée,

³¹ (a) G. W. Kabalka, T. M. Shoup, N. M. Goudgaon, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1483–1486. (b) P. Fontani, B. Carboni, M. Vaultier, G. Maas, *Synthesis* **1991**, 605–609.

cela est dû au fait que les deux conformations du cyclobutane sont à peu près de même énergies, et que l'interconversion entre elles se fait en permanence.

De même, l'ester boronique **VI-25b** a été converti en alcool **VI-29** qui, afin de le rendre cristallin, a été transformé en *para*-nitrobenzoate **VI-30**. Ce dernier, cristallin, a été analysé par diffraction des rayons X et la structure obtenue est présentée dans la figure **VI.4** (partie droite). Comme dans le cas précédent, lors de la deuxième addition, l'oléfine est arrivée par la face opposée au substituant issu du xanthate.

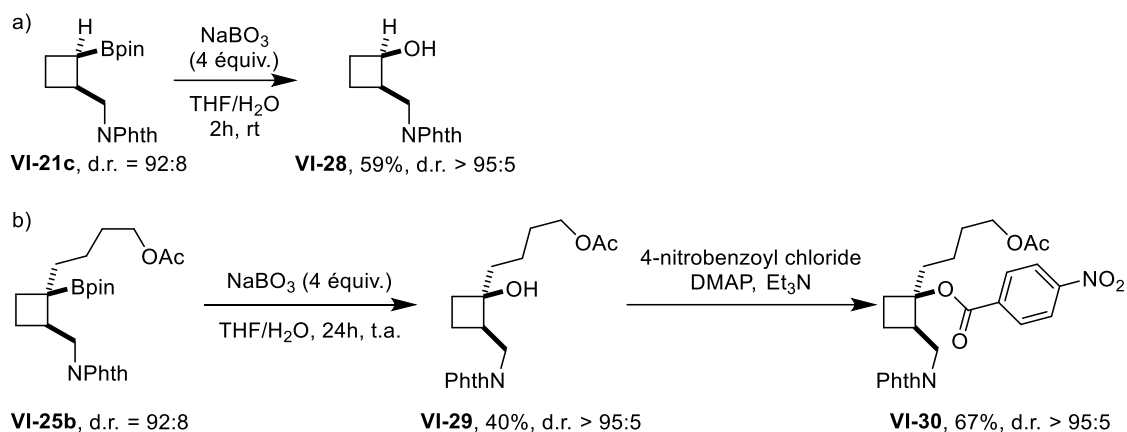


Schéma VI.25 – Oxydation du bore et validation des structures

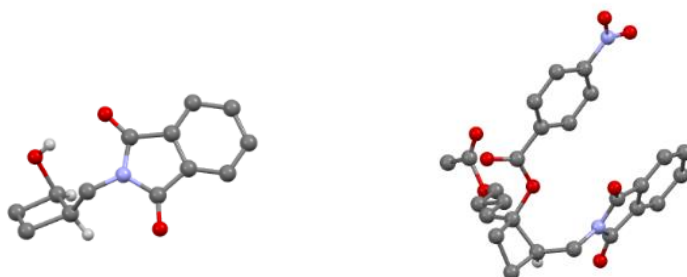


Figure VI.4 – Structure des composés **VI-28** et **VI-30** déterminée par diffraction des rayons X

Le schéma **VI.26** présente un modèle pour comprendre cette diastéréosélectivité. Le radical initial (lors de la réduction ou de la seconde addition) est en équilibre entre les formes **VI-31a** et **VI-31b**. La présence d'une gêne stérique 1,3-pseudo-di-axiale dans le conformère **VI-31a** entraîne la déstabilisation de cette conformation. C'est donc la conformation **VI-31b**, où la chaîne alkyle est en position pseudo-équatoriale, qui est préférée. Dans cette conformation, la face du côté de la chaîne est bloquée à la fois par le repliement du cyclobutane et par la chaîne alkyle. Ce radical ne peut donc interagir que pas l'autre face, ce qui amène bien aux composés **VI-21c** et **VI-24b**.

Dans le cas des esters cyclobutylboroniques substitués en position 3, aucune diastéréosélectivité n'est observée. Cela pourrait s'expliquer par une faible différence en énergie entre les conformations **VI-32a** et **VI-32b** du radical initial et le faible encombrement apporté par la chaîne alkyle. Même dans le cas du composé **VI-23d** où le substituant est suffisamment gros pour influencer sur l'équilibre (probablement en faveur de **VI-32a**), le ratio diastéréoisomérique n'est que de 72:28.

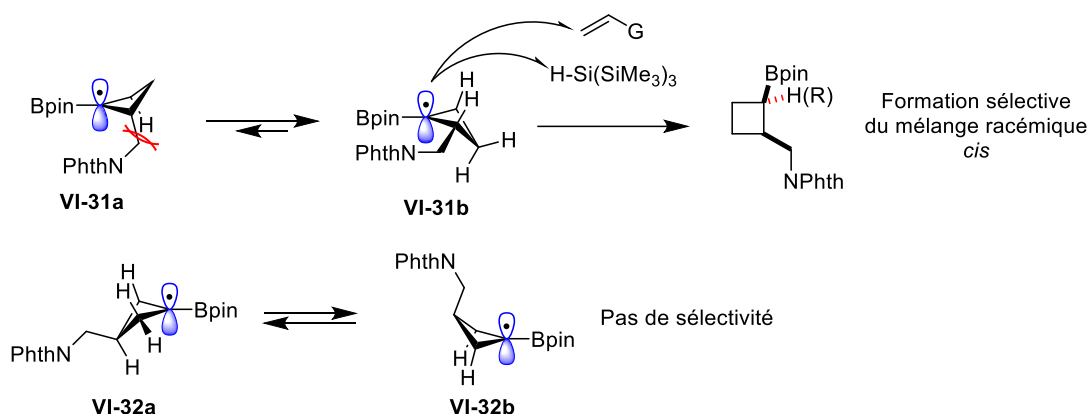


Schéma VI.26 – Modèle stéréochimique

Il est intéressant de noter que le radical **VI-31a/b** est également le radical adduit lors de la première addition et que celui-ci va s'ajouter sur un xanthate pour donner le produit **VI-20c**. La différence de diastéréosélectivité entre la première et la deuxième addition peut s'expliquer par le fait que la capture du xanthate est réversible, on est donc sous contrôle thermodynamique, alors que l'addition (ou la capture d'hydrogène) est irréversible, on est alors sous contrôle cinétique.

VI.3.3. Cas d'une première addition diastéréosélective

Bien que les méthodes présentées plus haut puissent être diastéréosélectives, elles donnent dans tous les cas un mélange racémique. En principe, si on emploie un diol C_2 symétrique suffisamment encombré sur le bore, il devrait être possible de contrôler le centre formé lors de la première addition. Le cyclobutène chiral **VI-33** a donc été synthétisé à partir du 1-bromo-cyclobutène et du diol développé par Pietruszka *et al.* et employé dans le chapitre IV.

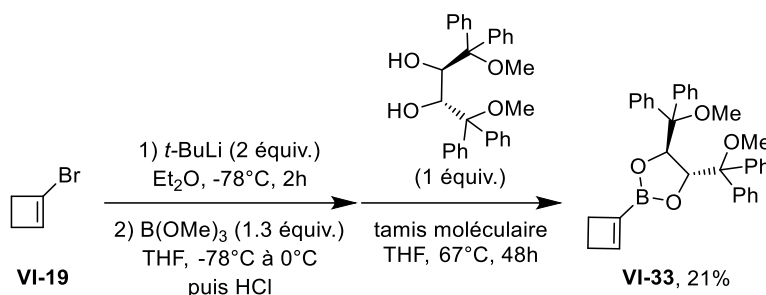


Schéma VI.27 – Synthèse d'un cyclobutène chiral

A partir des conditions déjà employées pour le cyclobutène **VI-17**, les additions de 3 xanthates différents sur le cyclobutène chiral **VI-33** ont été réalisées. Dans l'espoir de simplifier l'analyse, les xanthates **VI-34** obtenus lors de la première étape ont été réduits en présence de TTMSS et d'AIBN en esters cyclobutylboroniques **VI-35a-c**. Malheureusement, l'étape de réduction n'est plus aussi sélective dans ce cas et une mixture complexe des 4 diastéréoisomères a été obtenue dans les trois cas. Cela pourrait être dû à de trop fortes interactions entre le groupement boryle et la chaîne introduite par le xanthate (dans la conformation de type **VI-31b**).

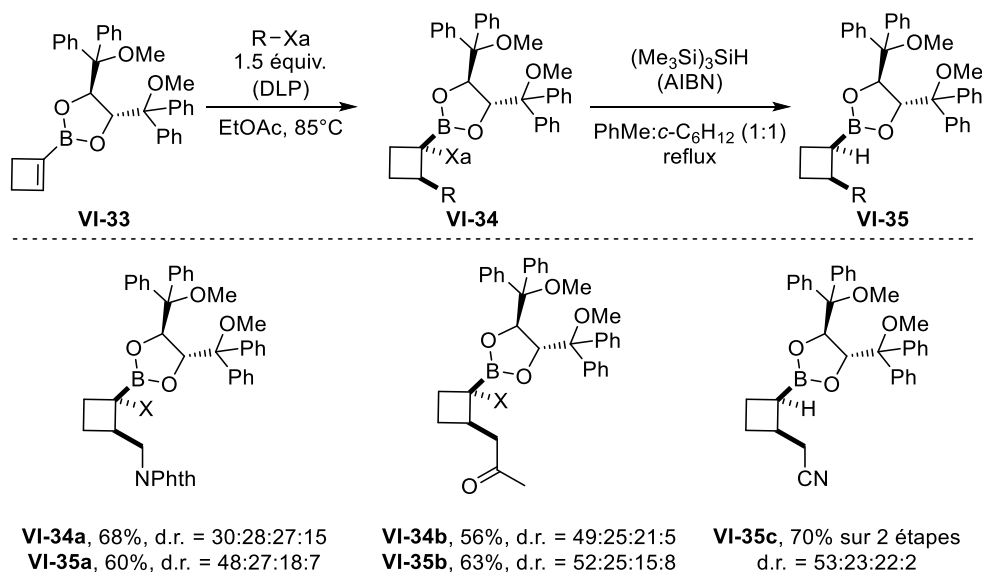


Schéma VI.28 – Tentative de contrôle du centre chiral formé lors de l'addition sur le cyclobutène

Pour pouvoir contrôler parfaitement la stéréochimie, il faudrait probablement employer un diol plus encombrant, puis le remplacer par le pinacol lors de l'étape de réduction ou de seconde addition pour garantir une bonne diastéréosélectivité à la seconde étape.

VI.3.4. Stabilité et esters boroniques de cyclopropyle

La déstabilisation du radical en alpha du bore par la tension de cycle du cyclobutane a permis une addition relativement efficace des esters (α -xanthyl)-cyclobutylboroniques. Si on se réfère à la figure **VI.1**, on voit qu'il est possible de déstabiliser encore plus le radical en passant à des cyclopropanes (le radical cyclopropyle étant moins stable que le radical méthyle d'environ 5.2 kcal.mol⁻¹, le passage du radical cyclobutyle au radical cyclopropyle correspondrait à une déstabilisation de l'ordre de 8.9 kcal.mol⁻¹).^{1a} Afin de vérifier ces résultats, le cyclopropène **VI-37** (Schéma **VI.29**) a été synthétisé à partir 1-bromo-2-méthyl-propène afin de pouvoir y additionner un xanthate.

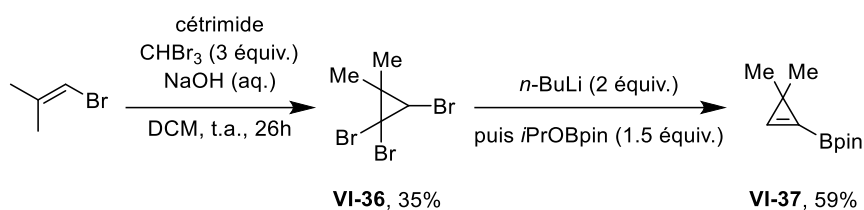


Schéma **VI.29** – Synthèse d'esters boroniques de cyclopropényle

L'addition du *S*-(phtalimidométhyl)-xanthate sur le cyclopropène donne l'ester (α -xanthyl)-cyclopropylboroniques **VI-39** avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité (Schéma **VI.30**). L'addition de ce xanthate adduit sur une oléfine s'est cependant révélé impossible car le radical **VI-38** est particulièrement instable, la condition de stabilité plus forte du radical initial n'étant pas vérifiée. Il est cependant possible de cliver le xanthate en présence de TTMSS et d'AIBN ce qui permet d'accéder à l'ester boronique de cyclopropyle **VI-40** avec une excellente diastéréosélectivité. En effet, l'étape de réduction ne nécessite pas de partir d'un radical stabilisé.

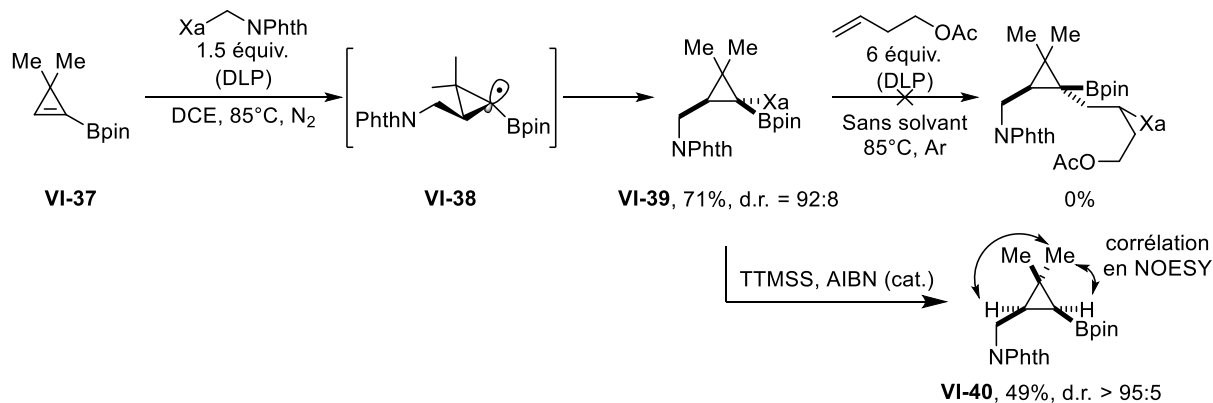


Schéma **VI.30** – Synthèse d'esters cyclopropylboroniques

Bien que la seconde addition ne soit pas possible dans ce cas, cette méthode reste néanmoins une voie efficace de synthèse d'esters cyclopropylboroniques. Ces composés, comme les cyclobutanes correspondant, sont particulièrement intéressants en tant que building blocks.^{8,32}

VI.3.5. Synthèse de cyclobutanone

Lors de la seconde addition, la cyclobutanone dérivée du xanthate de départ a été observée presque systématiquement. Ces composés bien qu'assez simples sont loin d'être triviaux à obtenir, en particulier dans le cas des cyclobutanones substituées en position 3, qui ont l'avantage d'être prochirales et de pouvoir être désymétrisées par réduction, oxydation de Baeyer-Villiger...³³

Afin de mettre en valeur les xanthates **VI-22**, obtenus avec une faible diastéréosélectivité, leur oxydation à l'aide du perborate de sodium a été réalisée pour donner les cyclobutanones **VI-41a** et **VI-41b**.

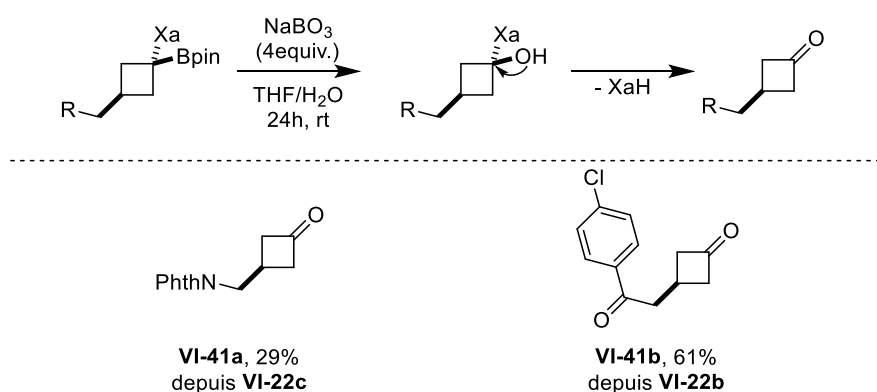


Schéma VI.31 – Oxydation du bore et formation de cyclobutanone

Cette réaction a également été testée sur le xanthate **VI-20c** substitué en position 2 mais la réaction est alors beaucoup plus lente et le rendement très faible (peut-être à cause du groupement phthalimido, qui pourrait être décomposé par le perborate).

³² (a) L. E. Zimmer, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15624–15626. (b) C. W. Liskey, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3375–3378. (c) G. Benoit, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1364–1367. (d) L. Amenós, L. Trulli, L. Nóvoa, A. Parra, M. Tortosa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3188–3192. (e) F.-P. Wu, X. Luo, U. Radius, T. B. Marder, X.-F. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14074–14079.

³³ Pour une revue sur la désymétrisation des cyclobutanones, voir : (a) J. Sietmann, J. M. Wahl *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6964 – 6974. Sur la réduction des cyclobutanones, voir : (b) X. Deraet, L. Voets, R. Van Lommel, G. Verniest, F. De Proft, W. De Borggraeve, M. Alonso *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7803–7816.

Le passage d'un radical tertiaire simple en alpha d'un groupement boryle à un radical cyclobutyle en alpha d'un groupement boryle a induit une légère perte de stabilité, ce qui a permis l'addition de ce radical sur une oléfine non activée avec de bons rendements.

A partir d'une interrogation sur la stabilité des radicaux en alpha du bore, une méthode modulaire (à trois composants, un xanthate, un partenaire borylé et une oléfine non-activée) de synthèse des esters cyclobutylboroniques 1,2- et 1,3-disubstitués a été développée. D'excellents niveaux de diastéréosélectivité ont été obtenus dans le cas des dérivés substitués en position 2 et, dans le cas où la diastéréosélectivité n'est pas bonne, il est aussi possible de valoriser ces composés en les convertissant en cyclobutanones.

Enfin, la déstabilisation du radical en alpha du bore a été poussée à son maximum avec la synthèse d'un ester (α -xanthyl)-cyclopropylboronique. Cela a permis de s'assurer que le groupement cyclobutane est le seul à apporter le bon niveau de déstabilisation pour que l'addition ait lieu efficacement.

L'ensemble des travaux des chapitres **III**, **IV**, **V** et **VI** est une exploration de la stabilité des radicaux en alpha du bore ainsi que de l'influence de cette stabilité sur la réaction d'addition transfert. En jouant sur les diols du groupement boryle ou sur les chaînes alkyles en alpha du radical, il a été possible de contrôler la stabilité de ces radicaux. Les radicaux primaires se sont révélés peu compatibles (stabilité, ou aux effets polaires trop prononcés), les tertiaires sont apparus au contraire comme trop stables et leurs additions lentes. La bonne plage de stabilité a été trouvée pour les radicaux secondaires et les radicaux cyclobutyles. L'accès aux xanthates en alpha du bore pouvant se faire dans ces deux cas par une première réaction d'addition-transfert, deux méthodes de synthèse à trois composants d'esters boroniques secondaires ou de cyclobutyle ont été développées.

Il reste encore à explorer la synthèse des composés portant un hétéroatome en alpha du bore ainsi que celle des esters boroniques alcéniques.

Chapitre VII. Présence d'un hétéroatome en alpha du bore

Dans les chapitres précédents, l'impact du nombre et du type de chaînes alkyles sur le radical en alpha du bore a été exploré. L'addition des xanthates décrits jusqu'alors a permis de synthétiser des esters boroniques primaires, secondaire, tertiaires et même des composés cycliques (cyclopropanes et cyclobutanes).

La chimie des esters boroniques ne se limite cependant pas aux esters boroniques d'alkyles et la présence d'hétéroatomes en alpha du bore permet d'accéder à des chimies plus variées que celle présentées précédemment. Ainsi, les *gem*-bisboronates ainsi que les *gem*-silylboronates constituent des classes de composés particulièrement attractifs car ils peuvent être employés en tant que *gem*-dimétalloïdes, et réagir selon une fonction puis l'autre sélectivement. Les ester α -aminoboroniques se retrouvent dans les structures de composés pharmaceutiques (tel que le Bortezomib, voir le Chapitre II). Enfin les esters boroniques qui portent un groupement partant en alpha peuvent être employés dans des réactions de type Matteson.

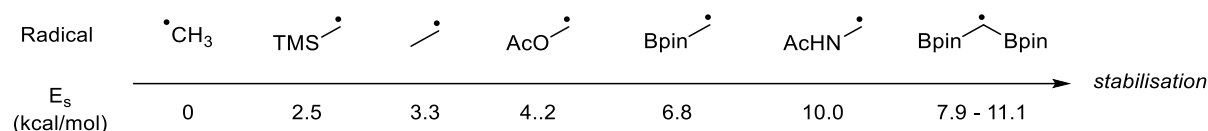


Figure VII.1 – Stabilisation d'un radical par divers hétéroatomes

Il devrait être en principe possible d'accéder à ces structures par la chimie des xanthates car les hétéroatomes se situent alors en alpha du radical initial et viennent donc le stabiliser (Figure II.1). De plus, la polarité du radical devrait être modifiée et éventuellement permettre une addition efficace.

VII.1. Bisboronates

VII.1.1. Synthèse et usage

Les *gem*-bisboronates sont des composés particulièrement intéressants et jusqu'à récemment sous-exploités en chimie organique.¹ Le groupe de Matteson s'y est intéressé dès les années 1970 puis le groupe de Morken a étendu la gamme des transformations possibles ces 10 dernières années.

¹ Pour une revue sur la synthèse et les transformations de ces composés : R. Nallagonda, K. Padala, A. Masarwa, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1050–1064.

Ces composés sont accessibles par réaction d'un composé carbénoïde avec B₂pin₂ (Voie **A**)² ou bien par hydroboration d'un alcène borylé (voie **B**)³ ou encore par deux hydroboration successive d'un alcyne terminal (Voie **C**).⁴ Il est possible d'insérer ainsi deux groupement boryles identiques ou bien différents (on a alors un groupement ester boronique, type Bpin, et un groupement boronamide, trifluoroborate ou ester boronique tetrasubstitué, type Bdan, BF₃K ou B(MIDA)).⁵

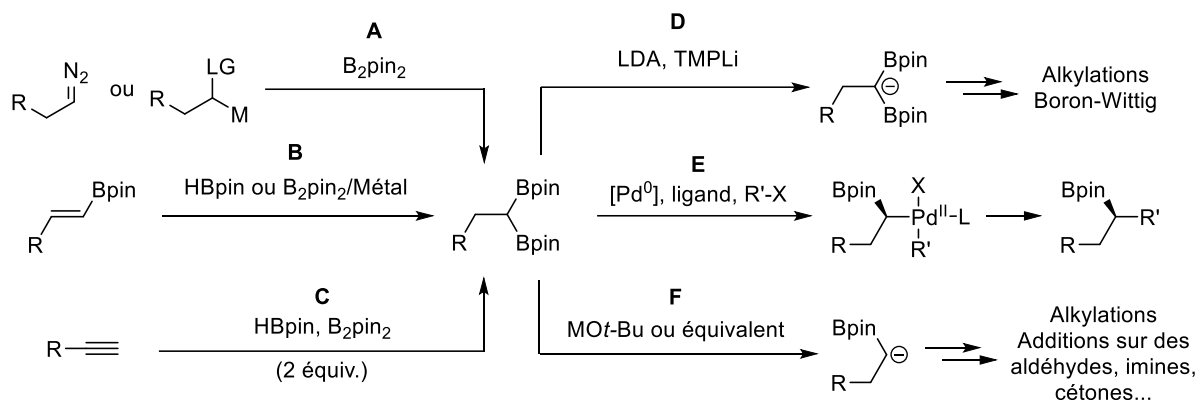


Schéma VII.1 – Synthèse et intérêt

Ces espèces *gem*-bisborylées peuvent ensuite être engagées dans diverses réactions ne faisant en général intervenir qu'un seul groupement boryle. Ainsi, si une différenciation entre les deux groupements se fait, ces transformations peuvent être stéréosélectives.⁶ Le proton en alpha des deux atomes de bore est assez acide pour être facilement déprotoné (Voie **D**),⁷ l'anion ainsi formé peut être employé dans des réaction de SN₂ sur des halogénés primaires ou peut être additionné sur un groupement carbonyle, ce qui entraîne la formation d'un alcène borylé (réaction de boron-Wittig, qui sera développée dans le Chapitre **VIII**).

La réaction de Suzuki est également applicable sur ce type de substrat, l'emploi d'un ligand phosphoramidate chiral permet même de rendre la transformation énantiosélective (Voie

² (a) H. Abu Ali, I. Goldberg, D. Kaufmann, C. Burmeister, M. Srebnik, *Organometallics* **2002**, *21*, 1870–1876. (b) Z.-Q. Zhang, C.-T. Yang, L.-J. Liang, B. Xiao, X. Lu, J.-H. Liu, Y.-Y. Sun, T. B. Marder, Y. Fu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6342–6345. (c) H. Li, X. Shanguan, Z. Zhang, S. Huang, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 448–451.

³ (a) J. C. H. Lee, R. McDonald, D. G. Hall, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 894–899. (b) X. Feng, H. Jeon, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3989–3992.

⁴ K. Endo, M. Hirokami, T. Shibata, *Synlett* **2009**, 2009, 1331–1335.

⁵ Pour une revue sur la synthèse de *gem*-bisboronates non symétriques, voir : K. N. Babu, F. Massarwe, R. R. Reddy, N. Eghbarieh, M. Jakob, A. Masarwa, *Molecules* **2020**, *25*, 959.

⁶ X. Li, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9063–9069.

⁷ (a) D. S. Matteson, R. J. Moody, *Organometallics* **1982**, *1*, 20–28. (b) C. E. Iacono, T. C. Stephens, T. S. Rajan, G. Pattison, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2036–2040.

E).⁸ Enfin, l'usage d'un alcoolate conduit au départ d'un des deux groupements boryle. L'anion alors formé peut être additionné sur divers groupements carbonyles ou être alkylé (Voie F).⁹

VII.1.2. Tentatives de synthèse du xanthate

Ces composés ont déjà été obtenus grâce à la chimie des xanthates, par addition sur une oléfine portant un groupement bisboryle (voir Chapitre II).¹⁰ L'idéal serait de pouvoir accéder au xanthate **VII-3** (Schéma VII.2), en effet le radical initial devrait être stabilisé par les deux groupements boryle et ainsi s'additionner assez efficacement. En principe, le plus simple serait d'accéder à ce xanthate à partir du bromé **VII-2**, synthétisé par Matteson *et al.* à partir du dérivé triborylé **VII-1**.¹¹ Deux problèmes se posent ici : la synthèse du composé **VII-1** est complexe est se fait avec un mauvais rendement (16%)¹² celui-ci étant assez instable ; par ailleurs le bromé **VII-2** n'a été décrit qu'une seule fois, et semble très peu stable (il est mentionné qu'il réagit avec l'acétate de potassium entre autre). Cette route semble donc complexe et peu reproductible et d'autres alternatives ont été préférées.

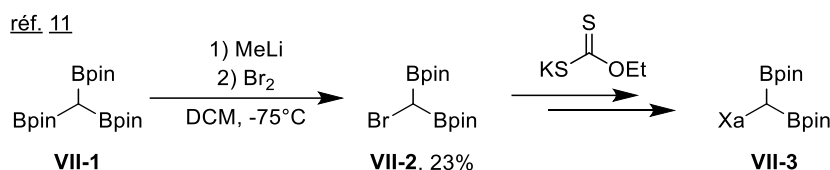


Schéma VII.2 – Stratégie initiale pour l'obtention du xanthate

Le groupe de Masarwa a réalisé l'addition de radicaux générés par décarboxylation sur l'oléfine **VII-4** qui constitue un bon piège à radicaux (Schéma VII-3a).¹³ Dans le cas de l'addition de xanthates, seul des oligomères ont été obtenus, le radical adduit étant trop stable.

En se basant, sur la déprotonation du méthyl xanthate **VII-5** (Schéma VII-3b), la déprotonation/borylation du xanthate **VII-7** a été tentée sans succès (un mélange complexe est

⁸ C. Sun, B. Potter, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6534–6537.

⁹ (a) K. Hong, X. Liu, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10581–10584. (b) J. R. Coombs, L. Zhang, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16140–16143. (c) M. V. Joannou, B. S. Moyer, S. J. Meek, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6176–6179.

¹⁰ Q. Huang, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5304–5308.

¹¹ D. S. Matteson, R. A. Davis, L. A. Hagelee, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *69*, 45–51.

¹² (a) R. B. Castle, D. S. Matteson, *J. Organomet. Chem.* **1969**, *20*, 19–28. (b) D. S. Matteson, J. R. Thomas, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, 263–271. (c) D. Schummer, G. Höfle, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11219–11222. Pour une version alternative, mais qui nécessiterait l'usage d'iridium à la première étape de la synthèse (d) T. Yamamoto, A. Ishibashi, M. Suginome, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6235–6240.

¹³ N. Kumar, N. Eghbarieh, T. Stein, A. I. Shames, A. Masarwa, *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 5360–5364.

obtenu). De même, l'addition de l'anion issu du bis(boryl)méthane **VII-8** sur le bisxanthate a uniquement fourni un mélange complexe.

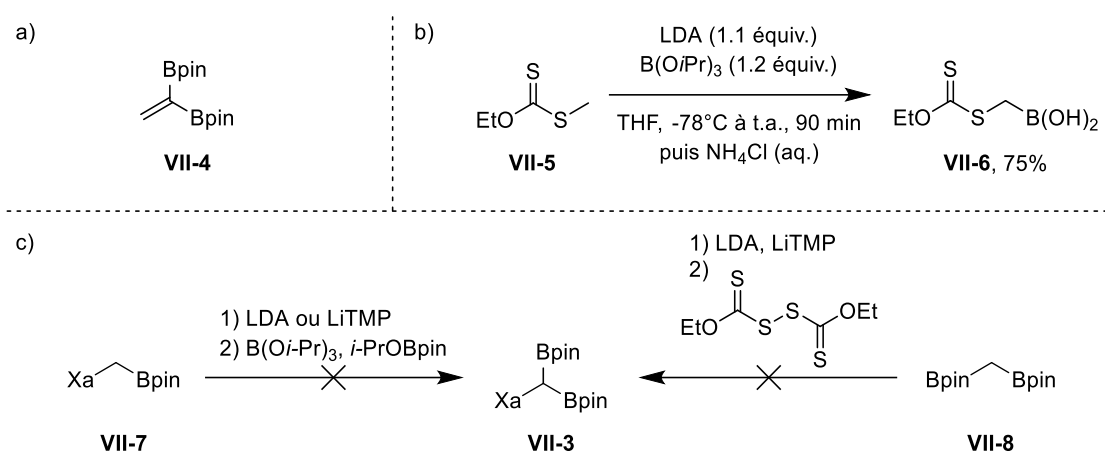


Schéma VII.3 – Voies de synthèse alternative

Jusqu'ici les résultats les plus encourageants ont été obtenus par l'utilisation du chlorométhylxanthate **VII-9** (Schéma VII-4). En effet, la déprotonation en alpha du chlore devrait former une espèce carbenoïde capable de réagir avec B_2pin_2 et ainsi de former le xanthate **VII-10**.

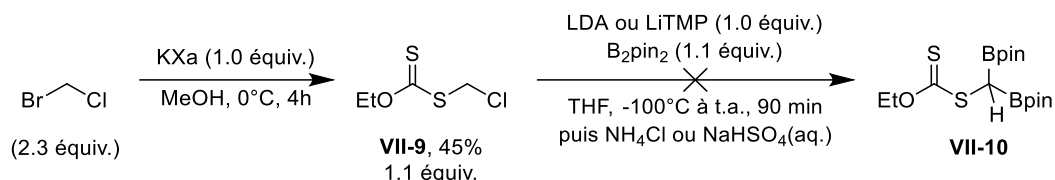


Schéma VII.4 – Résultats prometteurs mais instabilité du composé cible

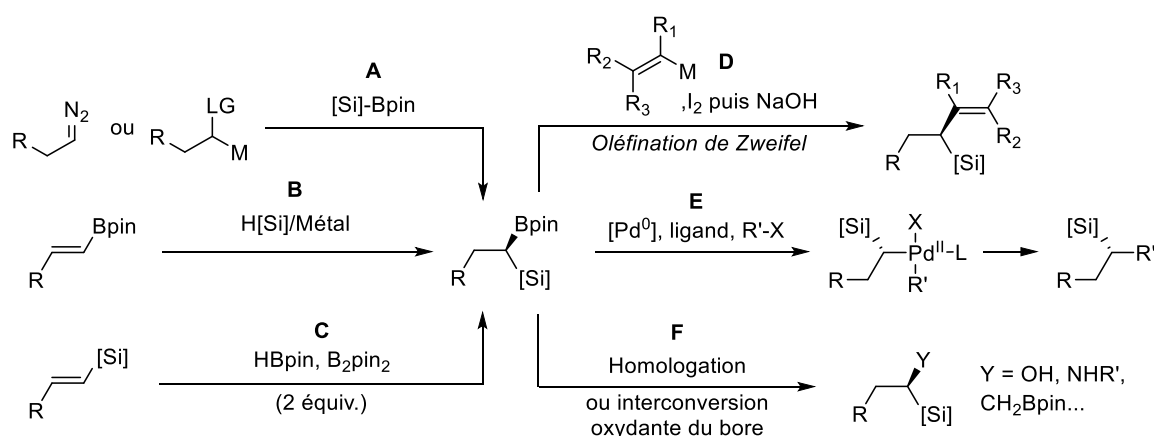
Le xanthate cible semble être formé (signaux encourageants en CCM, HPLC-MS, et RMN) mais semble se décomposer très facilement (même lorsque le traitement de la réaction est fait à froid et que le milieu est tamponné). L'hydrogène en alpha des deux atomes de bores doit être trop acide et ainsi conduire à la décomposition du produit.

VII.2. Silylboronates

Cette partie condense les résultats obtenus par Clément Rein pendant son stage de 4 mois dans le laboratoire durant l'été 2021. Ce projet, basé sur quelques résultats préliminaires, est encore au stade exploratoire.

VII.2.1. Synthèse et usage

Les *gem*-silylboronates constituent une autre classe de composés 1,1-dimétalloïdes qui peuvent être fonctionnalisés successivement selon le bore puis le silicium (Schéma VII.5). Ces molécules sont nécessairement chirales et le contrôle du centre asymétrique constitue le défi principal lors de leur synthèse. On peut y accéder à partir de composés carbénoïdes en présence d'un silylester boronique¹⁴ (tel que l'ester diméthylphénylsilylboronique de pinacol : Me₂PhSi-Bpin) (Voie A).¹⁵ Le carbénoïde vient alors s'additionner sur le bore, puis le groupement silyle effectue une migration 1,2 et entraîne le départ du groupement partant. Il est également possible d'accéder à ces composés par hydrosilylation d'un boronate alcénique¹⁶ (Voie B) ou par hydroboration du silane alcénique¹⁷ (Voie C). Ces trois méthodes peuvent être énantiosélectives. D'autres méthodes, reposant par exemple sur le couplage de Suzuki d'un *gem*-bisborylsilane (CH(Bpin)₂SiMe₂Ph) ont également été récemment développées.¹⁸

Schéma VII.5 – Intérêt des *gem*-silylboronates

¹⁴ Pour une revue sur la rupture de la liaison Si-B : J.-J. Feng, W. Mao, L. Zhang, M. Oestreich, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 2010–2073.

¹⁵ (a) M. Shimizu, H. Kitagawa, T. Kurahashi, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4283–4286. (b) M. Shimizu, T. Kurahashi, H. Kitagawa, K. Shimono, T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 686, 286–293. (c) V. K. Aggarwal, M. Binanzer, M. C. de Ceglie, M. Gallanti, B. W. Glasspoole, S. J. F. Kendrick, R. P. Sonawane, A. Vázquez-Romero, M. P. Webster, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1490–1493. (d) H. Li, X. Shangguan, Z. Zhang, S. Huang, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2014**, 16, 448–451. (e) L. Wang, T. Zhang, W. Sun, Z. He, C. Xia, Y. Lan, C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5257–5264. (f) C. Wu, Z. Bao, X. Xu, J. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 5714–5724.

¹⁶ (a) A. A. Szymaniak, C. Zhang, J. R. Coombs, J. P. Morken, *ACS Catal.* **2018**, 8, 2897–2901. Pour une combinaison d'hydroboration et d'hydrosilylation catalysée au cobalt sur des alcynes : (b) S. Jin, K. Liu, S. Wang, Q. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 13124–13134. (c) Z. Cheng, J. Guo, Y. Sun, Y. Zheng, Z. Zhou, Z. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 22454–22460.

¹⁷ F. Meng, H. Jang, A. H. Hoveyda, *Chem. – Eur. J.* **2013**, 19, 3204–3214.

¹⁸ (a) J. Kim, S. H. Cho, *ACS Catal.* **2019**, 9, 230–235. (b) J. Kim, E. Lee, S. H. Cho, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 1664–1667.

C'est ensuite généralement par le bore que les *gem*-silylboronates sont fonctionnalisés : soit par oléfination de Zweifel,^{15c} qui donne accès à des allylsilane à la géométrie parfaitement contrôlée (Voie **D**), soit par couplage de Suzuki-Miyaura (Voie **E**),^{15f} soit encore par échange du groupement boryle avec un autre groupement fonctionnel de façon stéréospécifique (Voie **F**, voir Chapitre **II** pour l'ensemble des transformations possibles).^{18a,b}

VII.2.2. Synthèse du xanthate

Bien que la chimie des xanthates ne permette pas de contrôler le centre en alpha du bore, il serait intéressant de proposer un synthon C₁ qui possède déjà le bore et le silicium et qui pourrait être greffé sur une oléfine par addition-transfert de xanthate. La synthèse du composé bromé **VII-11** a déjà été décrite par déprotonation du dibromométhane puis ajout de Me₂PhSi-Bpin.^{15b} La transformation en xanthate par substitution nucléophile est ensuite aisée et permet d'obtenir le xanthate **VII-12** avec un bon rendement (Schéma **VII-6**).

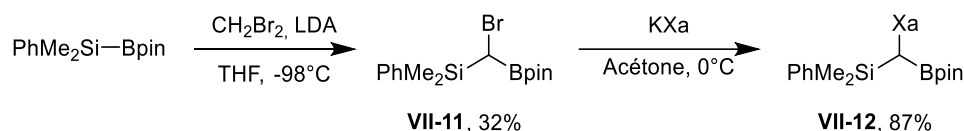


Schéma **VII.6** – Synthèse initiale du xanthate

Ce xanthate a ensuite été additionné sur l'acétate d'homoallyle (Schéma **VII-7**). Deux produits majeurs ont été obtenus, le produit d'addition **VII-14a** ainsi que le produit de réduction du xanthate initial **VII-13**. La présence de ce dernier composé signifie que l'addition n'est pas très efficace et que le radical a le temps d'abstraire un hydrogène avant de réaliser l'addition. Cela suggère que l'addition est lente, ce qui pourrait être le cas si l'encombrement autour du radical est trop fort, s'il est trop stable ou si les effets polaires sont incompatibles. Le xanthate **VII-14a** a ensuite été réduit en **VII-15a** pour faciliter l'analyse.

L'addition sur la 5-hexen-2-one sans solvant et à 100°C a permis d'améliorer le rendement de l'addition à 57% ce qui semblait une bonne base de départ pour ce projet.

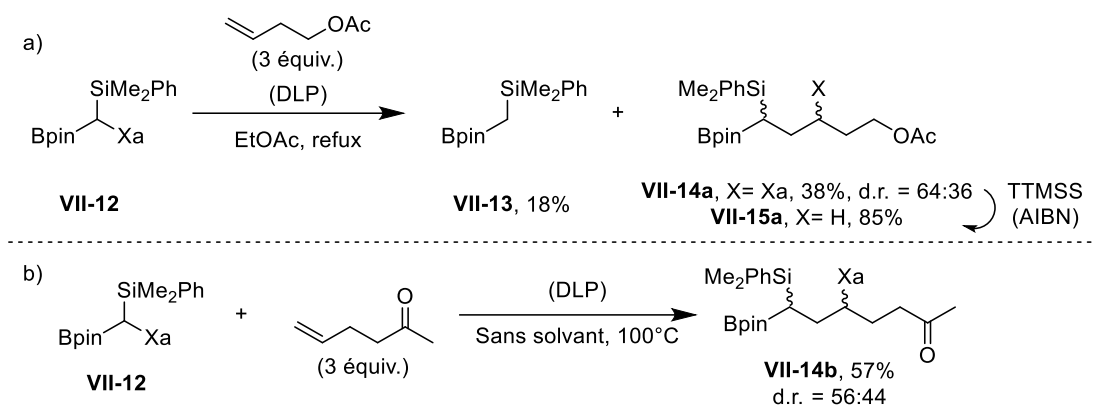


Schéma VII.7 – Premiers résultats d'addition

VII.2.3. Nouvelle voie d'accès au xanthate et additions

Clément Rein a ensuite rejoint ce projet pour son stage de M1, la partie suivante condense ses résultats.

La première synthèse du xanthate **VII-12**, possède un très faible rendement et le réactif $\text{Me}_2\text{PhSi-Bpin}$ est un peu cher et nécessite donc d'être synthétisé.¹⁹ Il a été décidé de trouver une voie de synthèse alternative (Schéma VII-8). À partir du bisborylméthane **VII-8**, le composé **VII-16**, déjà décrit,^{18a} a été obtenu avec un rendement moyen. L'anion formé par déprotonation de **VII-16** est ensuite piégé par le bisxanthate pour former le xanthate **VII-17**, un solide blanc facile à purifier par recristallisation. Ce xanthate constitue en soi un composé d'intérêt car il devrait permettre d'intégrer trois groupements métalloïdes en une seule addition. Il peut être converti en xanthate **VII-12** par protodéborylation d'un des groupements Bpin (il est intéressant de noter que le groupement dithiocarbonate n'est pas impacté par l'organolithien grâce à la présence du bore lors de cette étape).

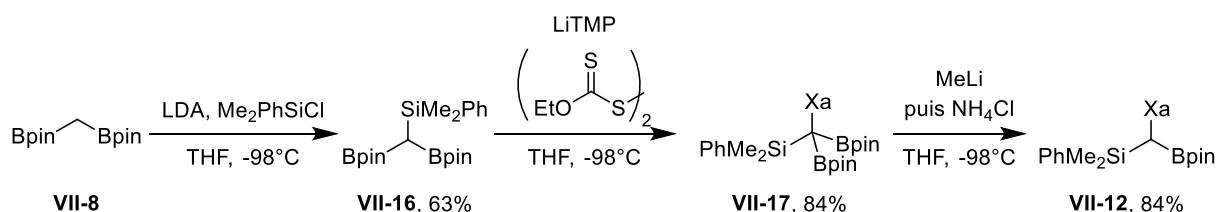


Schéma VII.8 – Nouvelle voie d'accès aux xanthates

Le xanthate **VII-12** a ensuite été additionné sur diverses oléfines (Schéma VII-9). Le xanthate **VII-14**, résultant de l'addition, a été systématiquement réduit pour faciliter l'analyse

¹⁹ M. Sugimoto, T. Matsuda, Y. Ito, *Organometallics* **2000**, *19*, 4647–4649.

et la purification des produits. En effet, l'addition du xanthate **VII-12** est en général lente et requiert une quantité non négligeable de DLP ce qui rend la purification difficile (les produits étant eux-mêmes très apolaires). Selon les oléfines utilisées, les résultats varient grandement ce qui pourrait amener à penser que l'hydrogène abstrait provienne de l'oléfine lors de la formation de **VII-13** (systématiquement observé). Un autre problème réside dans l'apparent bon rendement en RMN, qui contraste fortement avec le rendement isolé. Il semble que l'usage d'une silice traitée à l'acide borique²⁰ limite cet effet mais la perte de matière reste non-négligeable.

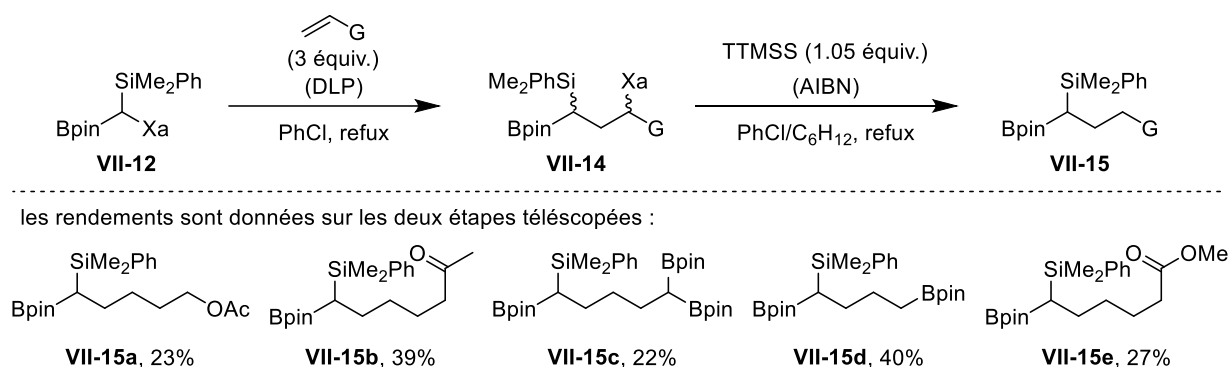


Schéma VII.9 – Additions sur des oléfines non-activées

De même, l'addition du xanthate tertiaire **VII-17** conduit majoritairement au produit réduit, et dans une très faible mesure c'est le produit d'addition **VII-18** qui est formé. Dans ce cas, l'encombrement autour du radical est tel que l'addition est probablement très lente et l'abstraction d'hydrogène bien plus rapide.

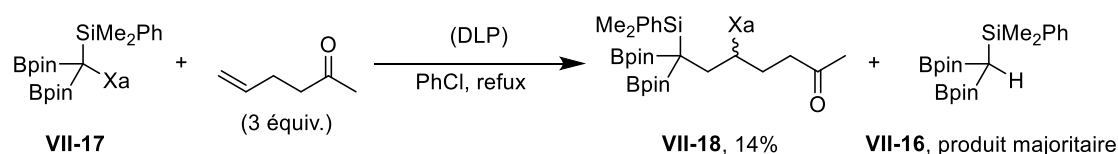


Schéma VII.10 – Addition du xanthate VII-XX

Différents essais ont été effectués pour obtenir d'autres xanthates par réaction d'un des deux groupements boryle du xanthate **VII-17** sans succès. Ce projet n'est pas encore terminé et mériterait un léger agrandissement du spectre des oléfines employées ainsi que des modifications des produits obtenus. En particulier dans le cas des produits **VII-14** qui pourraient

²⁰ S. Hitosugi, D. Tanimoto, W. Nakanishi, H. Isobe, *Chem. Lett.* **2012**, 41, 972–973.

être convertis en thiol et induire un réarrangement de thia-Brook²¹ ce qui permettrait la fonctionnalisation par le silicium.

VII.3. Aminoboronates

VII.3.1. Généralités

Les acides α -aminoboroniques, et donc par extension les esters correspondants, sont des cibles synthétiques particulièrement intéressantes car on retrouve ce motif parmi la plupart des composés pharmaceutiques comportant du bore approuvés par la FDA (Bortezomib, Vaborbactam, voir le Chapitre II). Ces structures sont accessibles par de nombreuses manières, les principales sont représentées dans le schéma VII-11.²² Ce domaine a connu une avancée majeure en 2008 grâce aux travaux de Ellman et à l'addition nucléophile du groupement boryle sur une imine portant un groupement chiral (Voie A).²³ Cette voie a ensuite été transposée pour que le contrôle de la stéréochimie ne porte que sur l'espèce nucléophile (Voie B).²⁴ La lithiation dirigée suivi d'une borylation en alpha d'une amine constitue une autre voie d'accès à ces composés (Voie C).²⁵

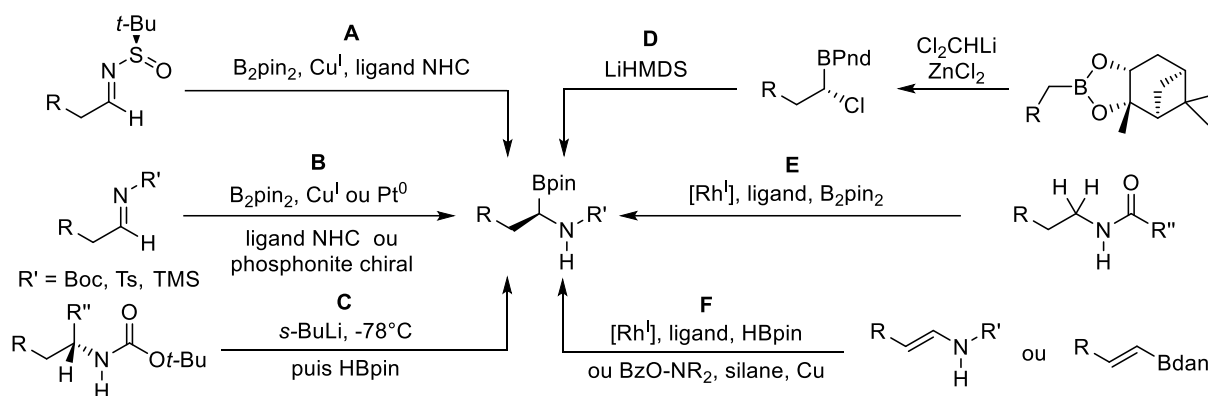


Schéma VII-11 – Synthèse d'esters boroniques α -aminés

²¹ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5990–5992.

²² Pour des revues sur la synthèse d'esters α -aminoboroniques, voir : (a) P. Andrés, G. Ballano, M. I. Calaza, C. Cativiela, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 2291–2307. (b) D. M. Volochnyuk, A. O. Gorlova, O. O. Grygorenko, *Chem. – Eur. J.* **2021**, 27, 15277–15326.

²³ (a) M. A. Beenen, C. An, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6910–6911. (b) A. W. Buesking, V. Bacauanu, I. Cai, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3671–3677.

²⁴ (a) C. Solé, H. Gulyás, E. Fernández, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3769–3771. (b) K. Hong, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9252–9254. (c) C. B. Schwamb, K. P. Fitzpatrick, A. C. Brueckner, H. C. Richardson, P. H.-Y. Cheong, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 10644–10648.

²⁵ (a) A. S. Batsanov, C. Grosjean, T. Schütz, A. Whiting, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6276–6279. (b) Q. Qi, X. Yang, X. Fu, S. Xu, E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 15138–15142.

La manière la plus répandue, car la plus ancienne, pour synthétiser les esters α -aminoboroniques chiraux repose sur la chimie de Matteson (Voie **D**).²⁶ À partir d'un ester boronique de pinanediol, il est possible de réaliser une première homologation diastéréosélective qui conduit au dérivé α -chloré. En présence de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS), le chlore est substitué pour conduire au produit désiré. La borylation C-H en alpha d'une amine portant un groupement directeur en présence de Rhodium est une autre alternative pour la synthèse de ces dérivés (Voie **E**).²⁷ Enfin, l'hydroamination d'un ester boronique alcénique²⁸ ou l'hydroboration d'une énamine²⁹ permettent d'accéder aux esters α -aminoboroniques (Voie **F**). Le groupe d'Engle a récemment rapporté l'emploi consécutif monotope de ces deux réactions, ce qui permet de partir d'alcynes.³⁰ Il faut également noter que la borylation radicalaire par décarboxylation permet la conversion directe d'un acide aminé en ester α -aminoboroniques sans contrôle de la chiralité du centre formé.³¹

VII.3.2. Tentatives de synthèse du xanthate

La chimie des xanthates devrait permettre d'obtenir un réactif C_1 qui porte les groupements fonctionnels ester boronique et amine avec un xanthate de type **VII-18**. La synthèse de ce xanthate a été tentée à de nombreuses reprises sans succès (Schéma **VII.12**). La déprotonation/xanthylation du composé **VII-19** a échoué et a fourni un mélange complexe.³² De même les déprotonation/borylation des xanthates α -aminés **VII-20a-d** ont systématiquement échouées soit parce que l'anion ne se forme pas, soit parce qu'il ne s'additionne pas sur le bore ou bien par instabilité du produit d'addition.

²⁶ (a) D. S. Matteson, K. M. Sadhu, G. E. Lienhard, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5241–5242. (b) D. S. Matteson, K. M. Sadhu, *Organometallics* **1984**, *3*, 614–618. (c) S. Jagannathan, T. P. Forsyth, C. A. Kettner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6375–6380.

²⁷ (a) S. Kawamorita, T. Miyazaki, T. Iwai, H. Ohmiya, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12924–12927. (b) R. L. Reyes, M. Sato, T. Iwai, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 589–597.

²⁸ D. Nishikawa, K. Hirano, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15620–15623.

²⁹ (a) A. López, T. B. Clark, A. Parra, M. Tortosa, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6272–6275. (b) X.-Y. Bai, W. Zhao, X. Sun, B.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19870–19878.

³⁰ D.-W. Gao, Y. Gao, H. Shao, T.-Z. Qiao, X. Wang, B. B. Sanchez, J. S. Chen, P. Liu, K. M. Engle, *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 23–29.

³¹ C. Li, J. Wang, L. M. Barton, S. Yu, M. Tian, D. S. Peters, M. Kumar, A. W. Yu, K. A. Johnson, A. K. Chatterjee, M. Yan, P. S. Baran, *Science* **2017**, *356*, eaam7355.

³² Pour la synthèse de **VII-19** : R. Devulapally, N. Fleury-Brégeot, G. A. Molander, D. G. Seapy, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1051–1055.

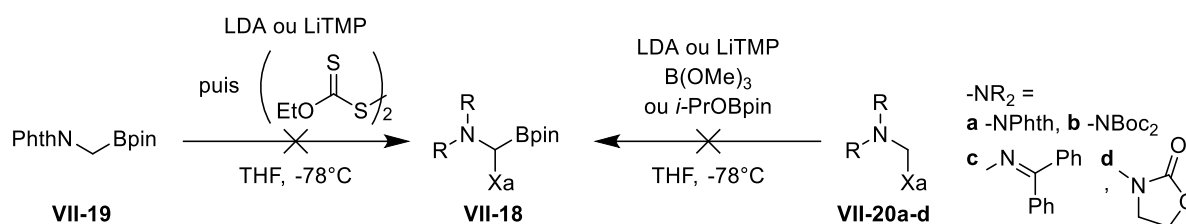


Schéma VII.12 – Tentatives de formation d'un (α-xanthyl)ester boronique α-aminé

Si la synthèse du xanthate **VII-18** a échouée, la synthèse d'esters α-aminoboroniques est cependant possible par azidation radicalaire. En effet, à partir d'un α-xanthyl boronate, on devrait obtenir un α-azido boronate qui peut être réduit en amine par la réaction de Staudinger. La réaction d'azidation avec l'azoture d'éthylsulfonyle n'a pas fonctionné pour l'ester boronique de pinacol **VII-21** et seul un mélange complexe a été obtenu. Dans les cas du boronate de MIDA **VII-23**, la réaction a eu lieu mais le produit final a été obtenu avec un faible rendement et sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères ce qui rend toute interprétation de la RMN pour le moins complexe.

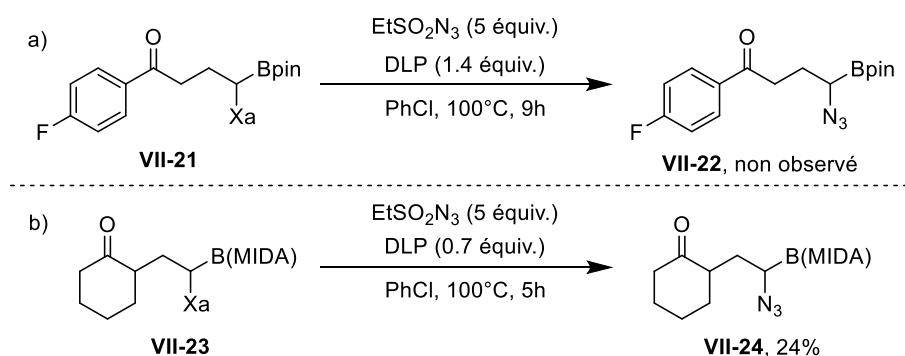


Schéma VII.13 – Formation d'esters α-aminoboroniques par azidation radicalaire

La synthèse d'un xanthate de type **VII-18**, reste un bon objectif, le radical initial devrait être largement stabilisé (peut être trop) et devrait pouvoir s'additionner sur des oléfines non activées. De plus l'azidation radicalaire pourrait être une piste à explorer plus en détail.

VII.4. Alliance entre xanthates et chimie de Matteson

VII.4.1. Généralités

Les esters boroniques possédant un groupe partant en alpha du bore sont particulièrement sensibles aux nucléophiles. En effet, une substitution en deux temps, addition sur l'orbitale

vacante du bore puis migration 1,2 du nucléophile, vient facilement remplacer le groupement partant par le nucléophile avec inversion du centre en alpha du bore (Schéma VII.14a). C'est originellement les halogènes qui sont utilisés comme groupement partant (Cl, Br, I) tandis que la plupart des nucléophiles sont tolérés (hydrures, réactifs organométalliques, alcoolates, azotures, amines et imides déprotonnées, thiols...).³³

Plus récemment le groupe d'Aggarwal a employé des groupements benzoates ou carbamates en tant que groupements partants (OTMB : 2,4,6-triméthylbenzoate et OTIB : 2,4,6-isopropylbenzoate) (Schéma VII-14b).³⁴

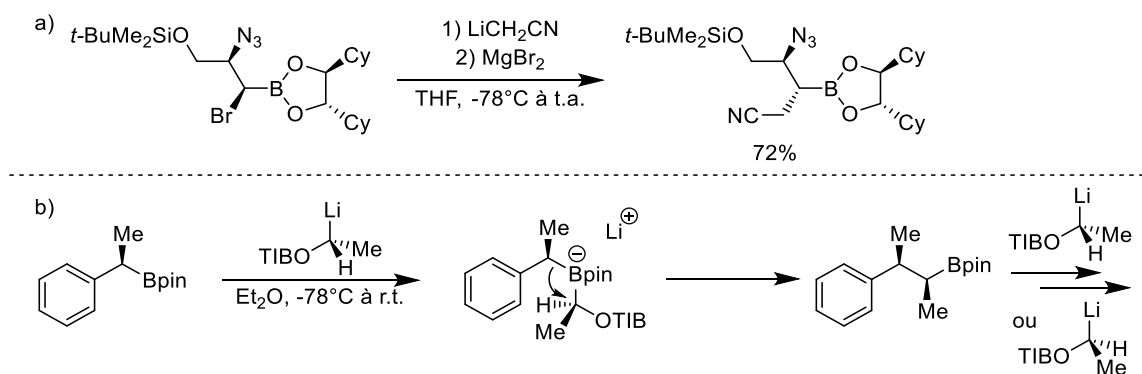


Schéma VII.14 – Substitution d'un groupement partant en alpha du bore

VII.4.2. Tentative de synthèse des précurseurs

Il serait intéressant de relier la chimie des xanthates à la chimie de Matteson en proposant un xanthate capable d'incorporer dans une molécule à la fois le bore et un groupement partant. Afin de synthétiser un tel xanthate, le composé chloré VII-25 a été converti en xanthate VII-26 avec un faible rendement. La conversion de ce dernier en ester boronique par lithiation-borylation a cependant échoué.

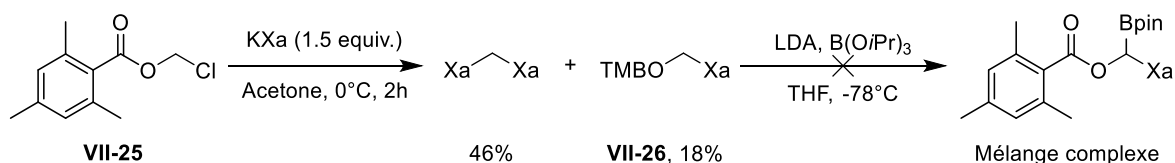


Schéma VII.15 – Tentatives de formation d'un ester (α -xanthyl) α -(1,3,5-triméthylbenzoyloxyméthyl)boronique

³³ (a) R. P. Singh, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6650–6653. Pour une revue sur la chimie des esters boroniques α -halogénés : (b) D. S. Matteson, in *Boronic Acids*, John Wiley & Sons, Ltd, **2005**, pp. 305–342.

³⁴ (a) M. Burns, S. Essafi, J. R. Bame, S. P. Bull, M. P. Webster, S. Balieu, J. W. Dale, C. P. Butts, J. N. Harvey, V. K. Aggarwal, *Nature* **2014**, *513*, 183–188. Pour une revue sur les méthodes de lithiation-borylation du groupe d'Aggarwal, voir : (b) D. Leonori, V. K. Aggarwal, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3174–3183.

L'addition du sel de xanthate sur le dibromé **VII-27** a fourni un mélange complexe qui semble principalement contenir le produit dixanthylé. Pour obtenir le produit monoxanthylé, il faudrait essayer de réaliser l'addition d'un équivalent de sel de xanthate sur les composés **VII-28** ou **VII-29** à basse température.^{35,36} Le chlore étant un plus mauvais groupement partant que le brome, il serait peut-être envisageable de réaliser une monoaddition.

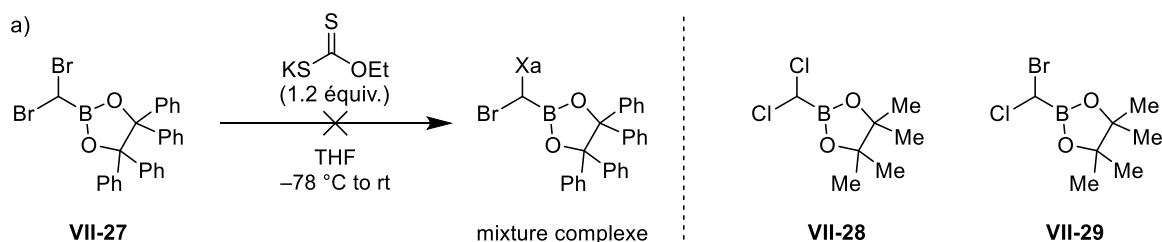


Schéma VII.16 – Tentatives de formation d'un ester (α -xanthyl) α -(bromométhyl)boronique

En conclusion, la synthèse de xanthates portant à la fois un ester boronique et un hétéroatome sur le même carbone s'est heurtée à de nombreux problèmes de synthèse des xanthates initiaux. Seul le cas des silylboronates a été jusqu'ici accessible mais l'addition de ces xanthates laisse à désirer car en compétition avec la réaction de réduction du xanthate. Il faudrait une deuxième thèse pour explorer en profondeur tous ces sujets.

Jusqu'ici, c'est surtout la stabilité du radical en alpha du bore qui a été étudiée, que ce soit le radical initial dans les chapitres **III** à **VII** ou le radical adduit dans les anciens travaux du groupe (additions sur les vinylBpin et vinylB(MIDA)). Un pan n'a cependant pas encore été exploré, l'emploi des réactions de vinylations et d'allylation radicalaires liées à la chimie des xanthates. Ces réactions offrent la possibilité de former des esters boroniques alcéniques tout en contrôlant la géométrie de la double liaison et feront l'objet de la partie suivante.

³⁵ Pour la synthèse de **VII-28** et sa monosubstitution avec des organolithiens : (a) P. K. Jadhav, H.-W. Man, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 846–847. (b) M. Wohlfahrt, K. Harms, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 2260–2265. (c) M. Eisold, D. Didier, *Org. Lett.* **2017**, 19, 4046–4049. (d) J.-B. Qiao, Z.-Z. Zhao, Y.-Q. Zhang, K. Yin, Z.-X. Tian, X.-Z. Shu, *Org. Lett.* **2020**, 22, 5085–5089.

³⁶ Pour la synthèse de **VII-29** : H. A. Sharma, J. Z. Essman, E. N. Jacobsen, *Science* **2021**, 374, 752–757.

**Troisième Partie : Extension des
Réactions d'Allylation Radicalaire à la
Synthèse d'Alcènes Borylés et Silylés**

Chapitre VIII. Synthèse d'esters boroniques alcéniques

Les travaux de ce chapitre ont fait l'objet d'une publication :

J. Michalland, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2021**, 23, 8018–8022.

Parmi les esters et acides boroniques, une classe de composés se distingue assez clairement des autres : les esters boroniques vinyliques (ou alcéniques pour être plus précis, les deux termes seront utilisés ici). Ces composés, ainsi que les esters arylboroniques, ont été particulièrement popularisés par la réaction de Suzuki qui s'est imposée en moins de 40 ans comme une des réactions les plus employées en chimie médicinale.¹ De multiples méthodes existent pour accéder à ces composés, en particulier dans le cas des oléfines disubstituées. Cependant, lorsqu'il s'agit d'oléfines tri- et tetrasubstituées, peu de voies d'accès offrent à la fois la stéréochimie voulue et une bonne tolérance en groupement fonctionnels (**Figure VIII.1**).

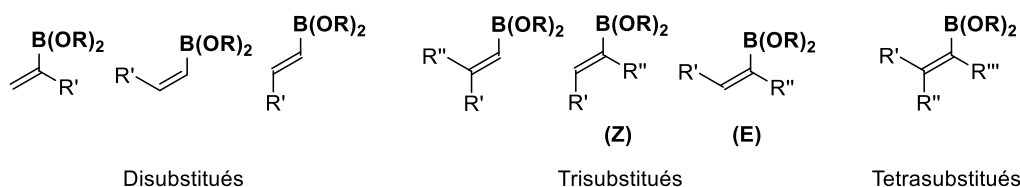


Figure VIII.1 – Boronates alcéniques

Il y a maintenant près de 10 ans, le groupe du Pr. Zard a développé une méthode d'allylation radicalaire par rupture homolytique de liaison C-O, qui permet la synthèse d'alcènes portant divers substituants avec une bonne stéréosélectivité. Cette méthode a été ici employée afin d'obtenir des alcènes borylés trisubstitués avec un large contrôle sur leur stéréochimie.

VIII.1. Allylations radicalaires

Jusqu'ici, nous avons principalement abordé la chimie radicalaire sous le spectre de l'addition sur une oléfine, suivie d'un transfert de groupe. Il reste cependant un pan entier de la chimie radicalaire qui n'a été que peu abordé : les réactions qui reposent sur la β -fragmentation, en particulier les réactions de vinylation et d'allylation radicalaires.

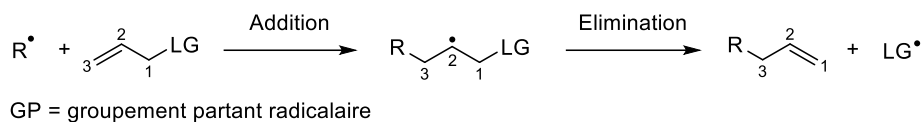
VIII.1.1. Cas classique

Le principe général des réactions d'allylation et de vinylation radicalaire est présenté dans le schéma **VIII.1**. Ces réactions reposent sur la rupture homolytique de la liaison relativement faible C-LG (LG = groupement partant radicalaire). L'addition initiale du radical R^\bullet se doit donc d'être régiosélective afin de permettre la β -fragmentation qui s'ensuit. Cette sélectivité est

¹ D. G. Brown, J. Boström, *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 4443–4458.

en général contrôlée par les interactions stériques (oléfine terminale pour les réactions d'allylation) ou par des effets stéréoelectroniques (par formation d'un radical benzylique lors de l'addition par exemple).

Allylation radicalaire



Vinylation radicalaire

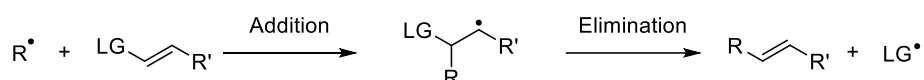
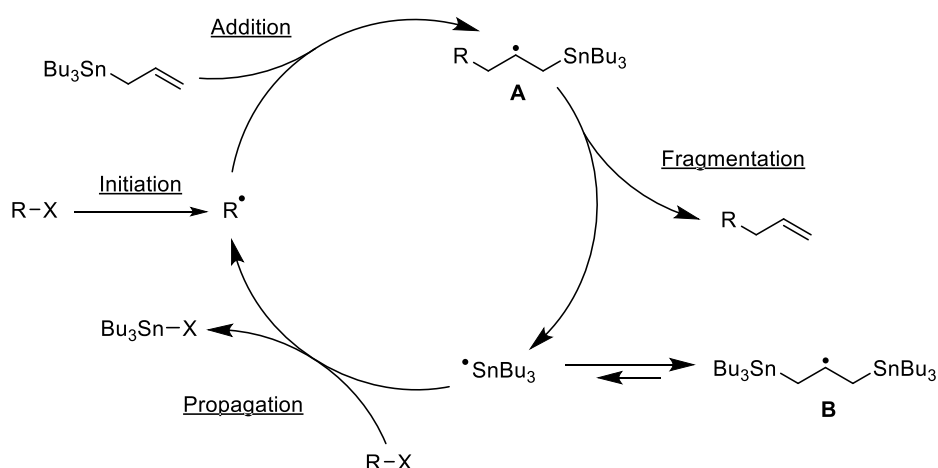


Schéma VIII.1 – Principe général des allylations et vinylations radicalaires

VIII.1.1.1. Les allylstannanes

Les premières allylations radicalaires ont été réalisées à l'aide d'allylstannanes au début des années 70 par les groupes de Kosugi² et Pereyre.³ Cette réaction a ensuite été employée sur des substrats plus complexes, en particulier par l'équipe de Keck,⁴ démontrant ainsi la large tolérance fonctionnelle de la réaction. Dans le cas général on emploie l'allyltributylétain mais une grande variété de groupements (en position 2 du système allylique) est tolérée. Le mécanisme, reposant sur la propagation de chaîne, est décrit dans le schéma VIII.2.



² (a) M. Kosugi, K. Kurino, K. Takayama, T. Migita, *J. Organomet. Chem.* **1973**, 56, C11–C13. (b) T. Migita, K. Nagai, M. Kosugi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 2480–2484.

³ (a) J. Grignon, M. Pereyre, *J. Organomet. Chem.* **1973**, 61, C33–C35. (b) J. Grignon, C. Servens, M. Pereyre, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 96, 225–235.

⁴ (a) G. E. Keck, J. B. Yates, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3590–3591. (b) G. E. Keck, J. B. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5829–5831. (c) G. E. Keck, E. J. Enholm, D. F. Kachensky, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1867–1870. (d) G. E. Keck, E. J. Enholm, J. B. Yates, M. R. Wiley, *Tetrahedron* **1985**, 41, 4079–4094.

Schéma VIII.2 – Mécanisme de l'allylation radicalaire à l'allyltributylétain

Le radical R^\bullet généré lors de l'initiation s'additionne sur l'allyltributylétain et forme ainsi le radical **A**. Celui-ci fragmente selon la liaison la plus faible (la liaison C-Sn a une énergie de dissociation de 50 kcal. mol⁻¹) et donne le produit allylé ainsi que le radical tributylétain. Ce dernier est le radical porteur de chaîne et vient abstraire le groupement X, ce qui régénère le radical R^\bullet . La vitesse d'addition d'un radical sur l'allyltributylétain est 10 à 100 fois plus élevée que sur une oléfine non-activée, ce qui évite toute addition de R^\bullet sur le produit allylé.⁵ De plus, ce processus est dégénéré car le radical tributylétain peut s'additionner sur l'allyltributylétain et former le radical symétrique **B**, c'est pourquoi on peut réaliser cette réaction à des concentrations assez élevées (la réaction radicalaire prépondérante dans le milieu étant l'équilibre entre **B** et le radical Bu_3Sn^\bullet).

Bien que de nombreux substituants en position 2 soient tolérés, les substituants en position 1 (en alpha du groupement stannyle) empêchent la réaction d'allylation. En effet, en conditions radicalaires, la réaction d'isomérisation de l'agent allylant (Schéma VIII.3) rend l'étape d'addition du radical stannylé non dégénérée.

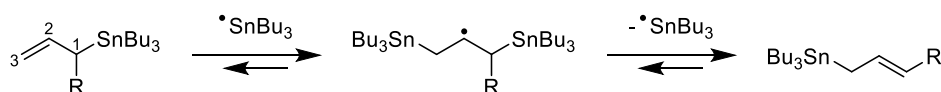


Schéma VIII.3 – Isomérisation des agents allylants substitués en alpha

Même si les allylstannanes sont les agents d'allylations radicalaires les plus connus, ils présentent une trop grande toxicité⁶ et compliquent les purifications des produits à cause de leur présence en quantité stœchiométrique.⁷

VIII.1.1.2. Méthodes sans étain

Ces limites ont poussé au développement d'autres agents d'allylation radicalaire qui reposent sur la rupture homolytique de différentes liaisons carbone-hétéroatome : les sulfures, sulfones, silanes et halogénures allyliques.

Les sulfures allyliques, dont le potentiel en tant qu'agent allylant a été découvert en premier,⁸ ont été utilisés très tôt dans des réactions d'allylation ; entre autres par le groupe de

⁵ D. P. Curran, P. A. van Elburg, B. Giese, S. Gilges, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2861–2864.

⁶ I. J. Boyer, *Toxicology* **1989**, 55, 253–298.

⁷ P. A. Baguley, J. C. Walton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3072–3082.

⁸ S. N. Lewis, J. J. Miller, S. Winstein, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1478–1485.

Barton⁹ (Schéma **VIII.4**) et ont été étudié en détail par le groupe de Keck.¹⁰ En général, c'est le radical thiyle qui joue le rôle de porteur de chaîne. L'utilisation des sulfures allyliques combiné à l'hexabutyldiétain offre un système efficace mais qui nécessite encore une fois l'utilisation de réactifs toxiques (dans ce cas le radical porteur de chaîne est le radical tributylétain). La limitation principale de ces composés provient de leur tendance à s'isomériser, en particulier dans le cas où un substituant est présent en α du groupement soufré.

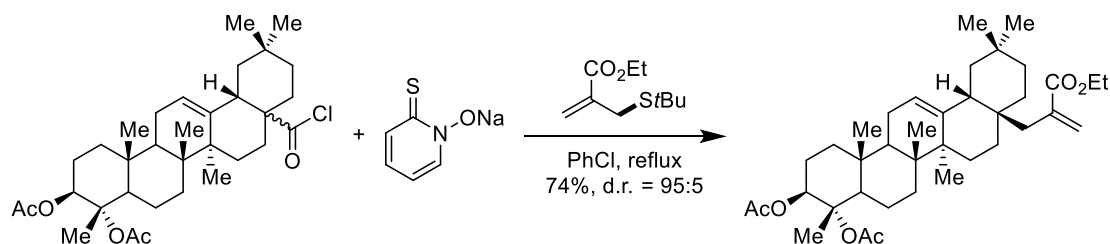


Schéma **VIII.4** – Alkylation par decarboxylation à l'aide d'un sulfure allylique

Bien que les sulfones soient de moins bon groupement partant que les sulfures, sulfoxydes, l'iode ou le brome,^{11,12} leur isomérisation en présence radicaux sulfonyles est depuis longtemps établie.¹³ Les sulfones allyliques ont ensuite été exploitées dans diverses réactions d'alkylation en utilisant différents radicaux porteurs de chaînes (Schéma **VIII.5**). Au sein du laboratoire, les allylethylsulfones¹⁴ ont été employées (Schéma **VIII.5a**). L'extrusion de dioxyde de soufre du radical EtSO_2^\bullet (libéré lors de l'élimination) fournit le radical éthyle qui peut propager la chaîne et s'additionner sur un xanthate ou abstraire un atome d'iode. Cette méthode a été ensuite modifiée pour tolérer des sulfones allyliques portant des groupements en position 1 (ce qui n'était pas possible avec les allylstannanes). Dans ce cas, afin d'éviter tout réarrangement par addition d'un radical sulfonyle sur la sulfone allylique de départ, les allyl isopropylsulfones¹⁵ ont été utilisées. En effet, le radical isopropyle étant plus stable que le radical éthyle l'extrusion du dioxyde de soufre est sensiblement plus rapide, l'isomérisation

⁹ (a) D. H. R. Barton, D. Crich, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2787–2790. (b) D. H. R. Barton, D. Crich, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1986**, 1603–1611.

¹⁰ G. E. Keck, J. H. Byers, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5442–5444.

¹¹ Sur l'étude de la stéréospécificité de l'élimination, dont on peut tirer les vitesses de fragmentation relatives : (a) R. J. Strunk, P. M. DiGiacomo, K. Aso, H. G. Kuivila, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2849–2856. (b) T. E. Boothe, J. L. Greene, P. B. Shevlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 951–956. (c) T. E. Boothe, J. L. Greene, P. B. Shevlin, M. R. Willcott, R. R. Inners, A. Cornelis, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3874–3879. (d) T. E. Boothe, J. L. Greene, P. B. Shevlin, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 794–797.

¹² G. A. Russell, P. Ngoviwatchai, Y. W. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4921–4927.

¹³ P. Lin, G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1102–1103.

¹⁴ (a) F. Le Guyader, B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7410–7411. (b) B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2864–2866. Pour une application en synthèse totale : (c) R. Nouguier, S. Gastaldi, D. Stien, M. Bertrand, P. Renaud, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3371–3374.

¹⁵ N. Charrier, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9443–9446.

est donc évitée. Le groupe de Fuchs a lui employé des trifluorométhylsulfones allyliques¹⁶ : le radical trifluorométhyle généré lors de l'extrusion de SO₂ vient abstraire un hydrogène et ainsi propager la chaîne. Enfin l'équipe de Renaud a employé les allylsulfones en combinaison avec une hydroboration (Schéma VIII.5b).¹⁷ Dans ce cas, une arylallylsulfone est utilisée pour empêcher l'extrusion de SO₂ et pour que le radical sulfonyl propage la chaîne.

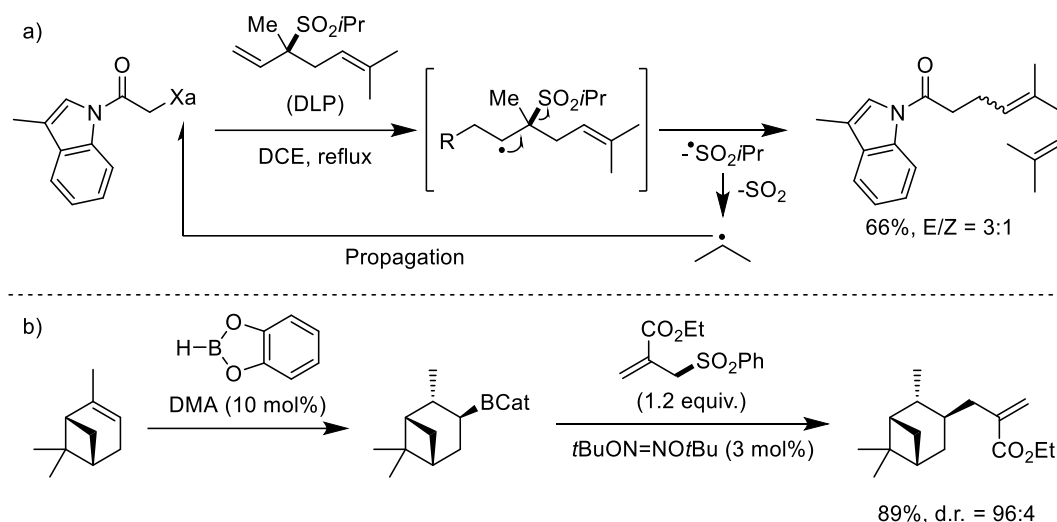


Schéma VIII.5 – Alkylation à l'aide de sulfones allyliques

Les silanes allyliques peuvent aussi être utilisés dans le cas d'une alkylation radicalaire. Pour cela, Curran et Chatgililoglu ont utilisé les allyl tris(triméthylsilyl)silanes afin de favoriser la rupture de la liaison C-Si.¹⁸

Enfin, les halogénures allyliques, faciles d'accès et peu chers, constituent une des classes d'agents allylants les plus répandus. Ces composés ont été en premier utilisés dans ce contexte par les groupes de Russel¹⁹ et Singleton.²⁰ Les équipes de Frejd²¹ et Heinrich²² ont aussi exploité ces réactifs dans des réactions d'alkylation de noyaux aryles. Le groupe de Ryu a par ailleurs

¹⁶ J. Xiang, J. Evarts, A. Rivkin, D. P. Curran, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4163–4166.

¹⁷ (a) A.-P. Schaffner, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2658–2660. (b) A.-P. Schaffner, B. Becattini, C. Ollivier, V. Weber, P. Renaud, *Synthesis* **2003**, 2003, 2740–2742. (c) *Org. Synth.* **2006**, 83, 24. Pour une review, voir : (d) P. Renaud, A. Beauseigneur, A. Brecht-Forster, B. Becattini, V. Darmency, S. Kandhasamy, F. Montermi, C. Ollivier, P. Panchaud, D. Pozzi, E. M. Scanlan, A.-P. Schaffner, *Pure Appl. Chem.* **2007**, 11.

¹⁸ (a) C. Chatgililoglu, M. Ballestri, D. Vecchi, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6383–6386. (b) C. Chatgililoglu, C. Ferreri, M. Ballestri, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6387–6390.

¹⁹ (a) G. A. Russell, P. Ngoviwatchai, Y. W. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4921–4927. (b) G. A. Russell, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 1–8.

²⁰ C. C. Huval, D. A. Singleton, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3041–3042.

²¹ (a) F. Ek, O. Axelsson, L.-G. Wistrand, T. Frejd, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6376–6381. (b) F. Ek, L.-G. Wistrand, T. Frejd, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1911–1918.

²² M. R. Heinrich, O. Blank, D. Ullrich, M. Kirschstein, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9609–9616.

décrit des méthodes de bromo-allylation sur différents substrats : alcène,²³ alcyne,²⁴ allène²⁵ et alkylidèncyclopropane.²⁶

Les composés allylants présentés plus haut, qu'ils soient basés sur l'étain ou non, conservent deux limitations majeures. Dans la plupart des cas les substituants en position 1 ne sont pas tolérés et conduisent au produit de réarrangement (quelques exceptions existent cependant).^{15,27} Et dans les rares cas où la substitution en position 1 est tolérée, le contrôle de la géométrie de la double liaison formée est plutôt faible.

VIII.1.1.3. Par rupture de liaison carbone-carbone

D'autres agents d'allylation moins classiques reposent sur la rupture homolytique d'une liaison carbone-carbone, en particulier les liaisons déstabilisées par tension de cycle. Les vinylcyclopropanes et vinylcyclobutanes peuvent ainsi être utilisés comme agents allylants (Schéma **VIII.6**). Le radical homoallylique résultant de la β -fragmentation peut réversiblement reformer le cyclopropane, cependant la fermeture est nettement plus lente que l'ouverture ($k_{\text{rel}} \sim 2 \times 10^4$).²⁸ Le radical homoallylique doit être donc piégé pour terminer la réaction, par abstraction d'hydrogène,²⁹ piégeage avec de l'oxygène³⁰ ou réaction avec une oléfine³¹ (ce qui fournit des produits d'addition [3+2]). Dans le cas des cyclobutanes vinyliques, l'ouverture du cycle est 10^5 fois plus lente que l'ouverture du cyclopropane équivalent,³² c'est donc le radical intermédiaire qui aura tendance à être piégé (exception faite des réactions dégénérées, où la durée de vie du radical est suffisante pour que l'ouverture ait lieu).³³

²³ (a) T. Kippo, K. Hamaoka, M. Ueda, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5198–5200.

²⁴ (a) T. Kippo, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4006–4009. (b) T. Kippo, K. Hamaoka, M. Ueda, T. Fukuyama, I. Ryu, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7866–7874.

²⁵ (a) T. Kippo, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3864–3867. (b) T. Kippo, I. Ryu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5993–5996.

²⁶ T. Kippo, K. Hamaoka, I. Ryu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 632–635.

²⁷ G. Ouvry, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5002–5006.

²⁸ (a) B. Maillard, D. Forrest, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7024–7026. (b) A. Effio, D. Griller, K. U. Ingold, A. L. J. Beckwith, A. K. Serelis, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1734–1736.

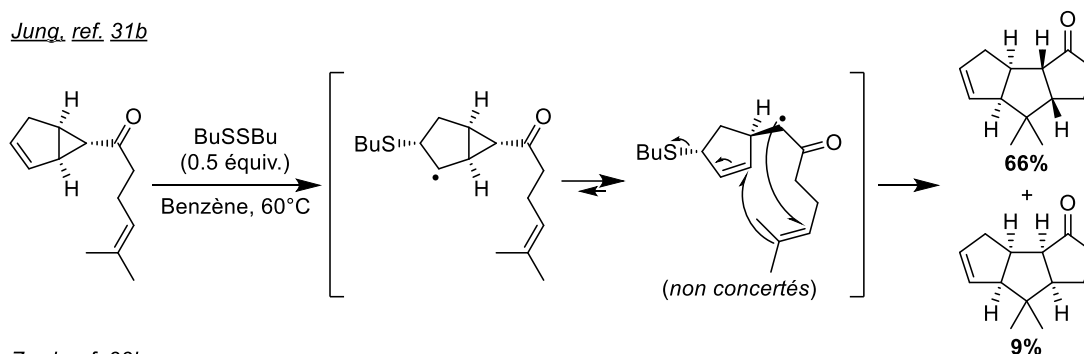
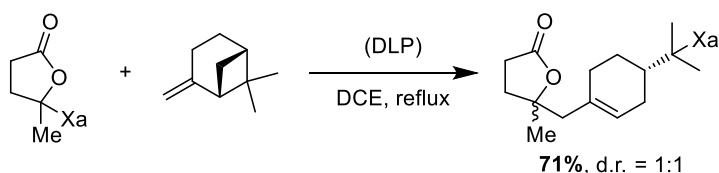
²⁹ (a) S. J. Cristol, R. V. Barbour, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2832–2838. (b) K. Miura, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4413–4416.

³⁰ K. S. Feldman, *Synlett* **1995**, *1995*, 217–225.

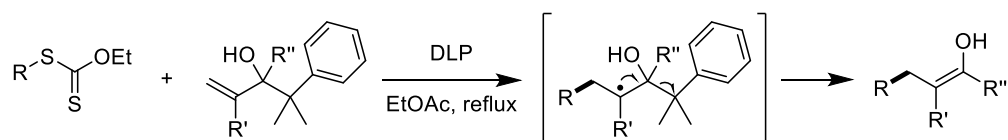
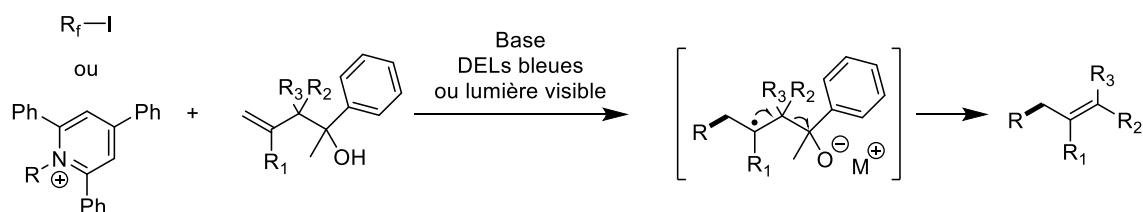
³¹ (a) K. Miura, K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1543–1546. (b) M. E. Jung, H. L. Rayle, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4601–4609. (c) O. Andrey, B. Camuzat-Dedenis, L. Chabaud, K. Julienne, Y. Landais, L. Parra-Rapado, P. Renaud, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8543–8550.

³² (a) A. L. J. Beckwith, G. Moad, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 1083–1092. (b) K. U. Ingold, B. Maillard, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 970–974.

³³ (a) D. M. Oldroyd, G. S. Fisher, L. A. Goldblatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2407–2410. (b) S. K. Bagal, L. Tournier, S. Z. Zard, *Synlett* **2006**, *2006*, 1485–1490. (c) M. Corbet, Z. Ferjančić, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3579–3582. (d) Y. Li, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8221–8224.

Jung, ref. 31b*Zard, ref. 33b***Schéma VIII.6** – « Allylations » radicalaires à l'aide de cyclopropanes et de cyclobutanes vinyliques

Quelques rares exemples de ruptures de liaison C-C sur des systèmes non tendus ont été décrites, entre autres par le groupe de Zard³⁴ et les équipes de Pratt et Studer.³⁵ Ces allylations reposent sur la rupture homolytique d'une liaison C-C facilitée par la présence d'une fonction alcool en alpha qui déséquilibre une liaison C-C benzylique (par interaction entre la paire non liante de l'atome d'oxygène et l'orbitale σ^* de la liaison benzylique rompue (Schéma VIII.7)).

Zard, ref. 34*Studer et Pratt, ref. 35***Schéma VIII. 7** – Allylation par rupture homolytique de liaison C-C³⁴ L. Debien, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3808–3811.³⁵ M. Lübbsmeyer, E. G. Mackay, M. A. R. Raycroft, J. Elfert, D. A. Pratt, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 2609–2616.

VIII.1.2. Par rupture homolytique de liaison C-O

La liaison carbone-oxygène est en principe trop forte pour permettre des réaction d'allylation radicalaire à l'aide d'un alcool allylique (bien que le pendant ionique de cette réaction soit très répandu). A partir d'observations réalisées au laboratoire, une nouvelle stratégie d'allylation reposant sur les alcools allyliques a été développée et a permis de répondre à de nombreux défis posés par les agents d'allylation rencontrés plus haut.

VIII.1.2.1. Epoxydes vinyliques

La liaison C-O a une énergie de l'ordre de 85 kcal.mol⁻¹, ce qui la rend difficile à cliver homolytiquement. Cette propriété est en général intéressante et permet de générer sereinement des radicaux en β de fonction oxygénée comme des acétates par exemple.³⁶ La tension de cycle des époxydes abaisse l'énergie de rupture homolytique de la liaison et rend donc l'ouverture du cycle par fragmentation possible. Les allylations à partir d'époxydes vinyliques se font en général en présence de triéthylborane, ce qui permet de garantir le piégeage du radical alkoxy issu de l'ouverture du cycle et le maintien du processus en chaîne (Schéma VIII.8).^{37,38} Cette réaction d'allylation a été employée en combinaison avec des xanthates au sein du laboratoire³⁹ cependant elle reste assez limitée car elle repose sur des substrats bien spécifiques et la géométrie de la double liaison est peu contrôlable.

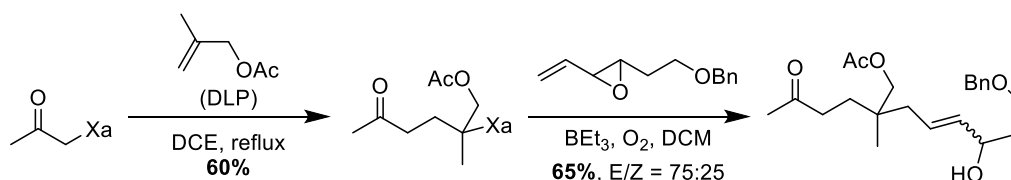


Schéma VIII.8 – Allylations à l'aide d'époxydes vinyliques

³⁶ (a) A. L. J. Beckwith, D. Crich, P. J. Duggan, Q. Yao, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3273–3312. (b) D. Crich, F. Brebion, D.-H. Suk, *Top. Curr. Chem.* **2006**, 263, 1–38.

³⁷ (a) H. C. Brown, A. Suzuki, N. Miyaura, M. Itoh, G. W. Holland, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2792–2793. (b) A. Suzuki, N. Miyaura, M. Itoh, H. C. Brown, P. J. Iii, *Synthesis* **1973**, 1973, 305–306. (c) Y. Ichinose, K. Oshima, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **1988**, 17, 1437–1440. (d) D. Hai-Shan, B. P. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6169–6172.

³⁸ D'autres initiateurs peuvent être utilisés si la fonction alcool n'a pas vocation à être conservé et tant que la propagation est garantie : (a) S. Kim, S. Lee, J. S. Koh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5106–5107. (b) S. Kim, S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6575–6578.

³⁹ N. Charrier, D. Gravestock, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6520–6523.

VIII.1.2.2. Les éthers allyliques comme agents d'allylation⁴⁰

Les alcools allyliques sont omniprésents en chimie organique et faciles à synthétiser, ils pourraient constituer des agents d'allylations parfaits si, comme on l'a vu plus haut, la rupture de la liaison C-O n'était pas si difficile. Il y a près un peu plus de 20 ans, une observation cruciale lors d'une tentative de synthèse de dihydrobenzofuranes a donné la clé qui a permis de résoudre ce problème méthodologique (Schéma VIII.9).⁴¹

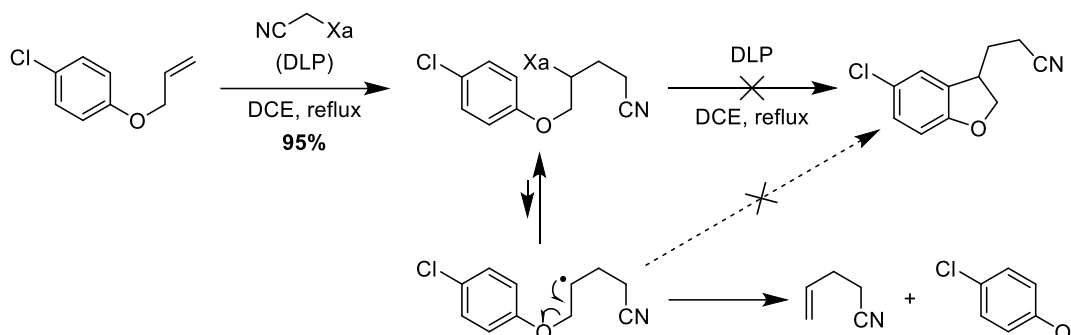


Schéma VIII.9 – Tentative de formation de dihydrobenzofurane et rupture de liaison C-O

Le xanthate issu de l'addition du xanthate d'acétonitrile sur l'éther d'allyle et de *para*-chlorophényle est supposé en principe cycliser et former le dihydrobenzofurane cible lorsqu'on utilise une quantité stœchiométrique de DLP. Cependant la cyclisation n'a pas eu lieu et le Dr. Béatrice Quiclet-Sire a observé dans la RMN du brut la présence de pent-4-ènenitrile. Cela suppose que la β -fragmentation du radical initial est plus rapide que la cyclisation (ou bien que l'oxydation qui rend la cyclisation irréversible) et donc que la liaison C-O benzylique est relativement faible (car le radical phénoxy formé lors de l'addition est stabilisé par conjugaison).

C'est près de 10 ans plus tard que cette observation a été mise en valeur en modifiant le groupement partant radicalaire.⁴² Afin de rendre le procédé le plus valorisable possible, l'idéal est de partir d'un alcool allylique et d'installer un groupement aromatique pour former l'éther désiré. Les 2,6-halogénopyridines se sont révélées des candidates parfaites car la mono-substitution d'un premier halogène par un alcool ou une amine se fait assez facilement. Après une comparaison rapide des dérivés fluorés et chlorés, c'est finalement les éthers de fluoropyridine qui ont été retenus, et ce pour deux raisons : la substitution nucléophile

⁴⁰ Pour une revue sur le sujet : L. Debien, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1237-1253.

⁴¹ T.-M. Ly, B. Quiclet-Sire, B. Sortais, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533-2536.

⁴² N. Charrier, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8898-8899.

aromatique peut se faire à basse température et l'étape d'élimination se produit à la température utilisée dans l'étape d'addition (on peut donc faire une réaction monotope, où l'addition se fait en même temps que l'élimination).

Cette réaction s'est révélée particulièrement efficace et tolère une grande variété de substituants en α de la fonction éther. L'addition de divers xanthates sur les éthers allyliques de fluoropyridine a donc permis la synthèse d'oléfines di-, tri-, et tetrasubstituées avec de bons rendements et une bonne sélectivité pour les produits de géométrie (E) (Schéma **VIII.10**).⁴² La séquence peut démarrer depuis une cétone ou un aldéhyde **VIII-1** pour aboutir aux oléfines **VIII-3** ce qui revient à effectuer une réaction de Wittig dans des conditions douces qui tolèrent la plupart des groupements polaires.

Cette réaction a ensuite été utilisée pour la synthèse d'alkylidènes cyclobutanes à partir de cyclobutanones (exemple **VIII-3f**).⁴³ L'étude de la compétition entre l'ouverture de cycle et la β -fragmentation a permis de déterminer que la vitesse de l'étape d'élimination dans ce cas était de l'ordre de 10^3 - 10^4 s⁻¹.

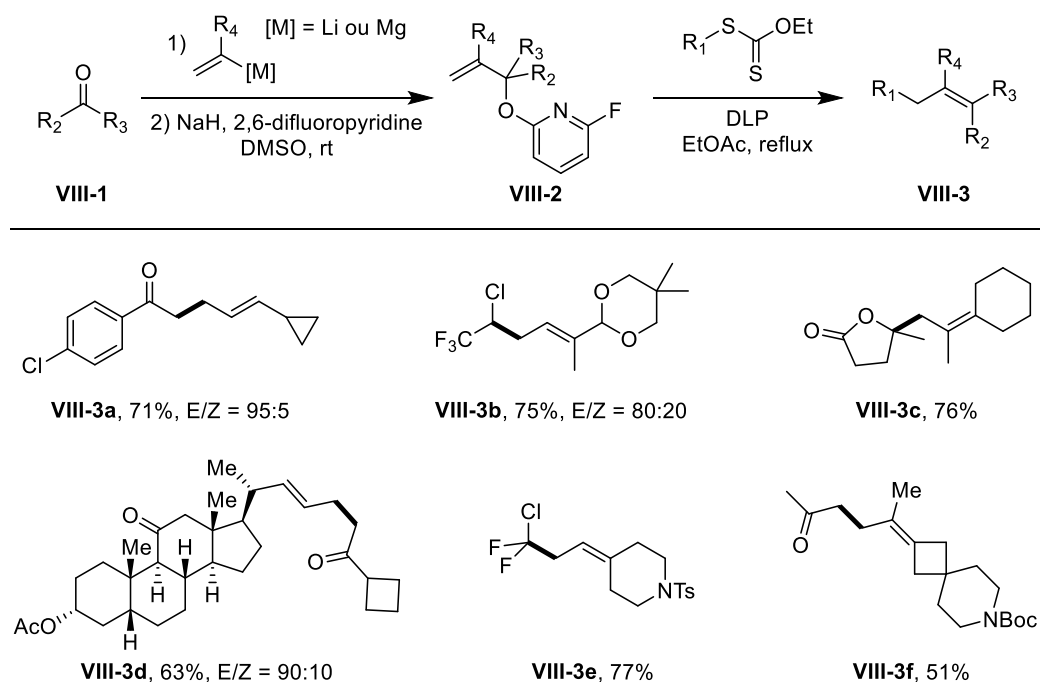


Schéma **VIII.10** – Alkylation à l'aide d'éthers allyliques

Le mécanisme de cette transformation est similaire à ceux précédemment décrits mais quelques points spécifiques à la chimie des xanthates méritent d'être abordés (Schéma **VIII.11**).

⁴³ J. Brioche, M. Michalak, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6296–6299.

L'addition du xanthate sur l'oléfine **VIII-4** se déroule comme décrit dans les chapitres précédents (elle est dégénérée donc sans influence sur la réaction d'élimination). Les deux diastéréoisomères obtenus **VIII-5** et **VIII-5'** peuvent relarguer dans le milieu les radicaux **VIII-6** et **VIII-6'** (deux rotamères du même radical) tant que de l'initiateur radicalaire est ajouté. Ces radicaux peuvent ensuite fragmenter (lorsque la SOMO est alignée avec l'orbitale σ^* de la liaison C-O) et ainsi générer les oléfines **VIII-7** et **VIII-7'** et le radical fluoropyridyloxyle. Les deux conformations **VIII-6** et **VIII-6'** ne sont cependant pas équivalentes (on considère ici que le substituant R_L est plus encombrant que R_S). Dans le cas où le groupement Y est plus encombrant que le groupement CH_2R_1 alors il y a une forte gêne stérique entre Y et le groupement large R_L dans la conformation **VIII-6'** (voir la projection de Newman du radical **VIII-6'**, en bas à gauche). La vitesse d'élimination étant de l'ordre de 10^3 - 10^4 s⁻¹ ($k_{frag} \sim k_{frag}'$), elle va être dans la plupart des cas bien inférieure à la vitesse de la rotation (k_{rot}) qui permet aux deux rotamères de s'équilibrer. La forme la moins contrainte est prépondérante, c'est donc **VIII-6** qui va être majoritaire et ainsi donner l'oléfine **VIII-7**.

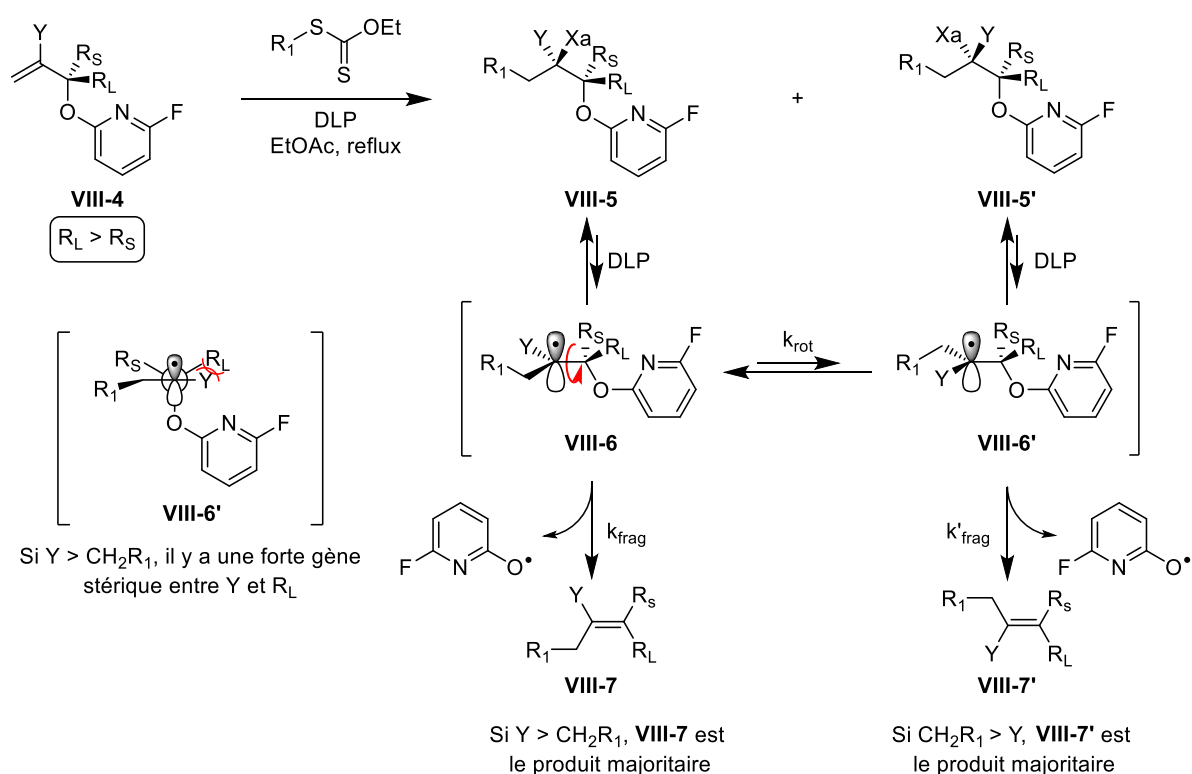


Schéma VIII.11 – Mécanisme et formation d'oléfine (E)

Dans les exemples du schéma **VIII.10**, le groupement Y est un hydrogène dans la majorité des exemples ($CH_2R_1 > H$). On a donc formation des produits de type **VIII-7'** qui sont tous de

géométrie (E). De manière générale c'est l'oléfine où les groupements les plus volumineux sont opposés qui va être majoritairement formée.

D'autres paramètres peuvent aussi jouer sur la sélectivité de la réaction. Plus il y a de substituants sur le carbone qui porte le groupement fluoropyridyloxy, plus la fragmentation sera rapide car il y aura relâchement de la tension lors de la formation de la double liaison. Les effets polaires peuvent aussi rentrer en compte en fonction du groupe Y. S'il est électroattracteur, le niveau énergétique de la SOMO est abaissé, l'interaction entre cette orbitale et l'orbitale σ^* de la liaison C-O est donc réduite, ce qui a pour effet de ralentir l'élimination. A l'inverse, si Y est électrodonneur, alors l'élimination est plus rapide.

Le radical fluoropyridyloxy qui résulte de la fragmentation ne propage pas la chaîne, il est donc utile de s'intéresser à son devenir dans le milieu réactionnel. L'isolation de l'hydroxyfluoropyridine, ainsi que du dithiolcarbonate **VIII-9** pointe vers le mécanisme présenté dans le schéma **VIII.12**. Après un transfert mono-électronique entre le radical fluoropyridyloxy et le radical nucléophile **VIII-8**, la paire ionique se recombine réversiblement jusqu'à ce qu'un nucléophile (ici l'eau) vienne s'additionner sur l'oxonium ou réagir avec le groupement éthyle.

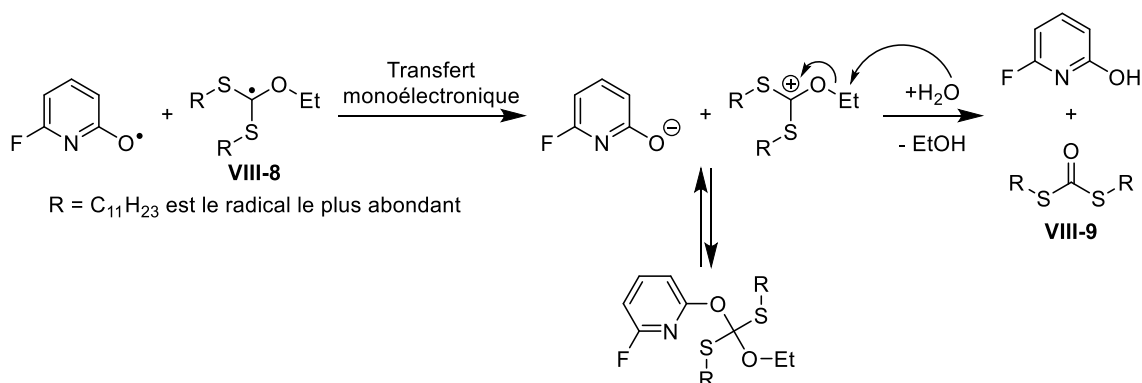


Schéma **VIII.12** – Devenir du radical fluoropyridyloxy

Comme expliqué précédemment, cette méthode donne sélectivement les oléfines de géométrie (E), il est cependant possible de renverser cette sélectivité en introduisant un groupement Y volumineux et clivable (Schéma **VIII.12**). En effet, l'oléfine obtenue après l'addition est de géométrie (E) mais le remplacement de Y par un hydrogène donne une oléfine de géométrie (Z). Le groupement qui semble être idéal pour cette utilisation est le groupement silyle, cependant lors de l'installation de la fluoropyridine sur l'alcool allylique le substrat se décompose (ce problème a ensuite été résolu, voir Chapitre **IX**). L'utilisation de sulfones

vinyliques par Marie-Gabrielle Braun a finalement permis d'obtenir des oléfines de géométrie (Z) à partir d'éthers de fluoropyridyle.⁴⁴

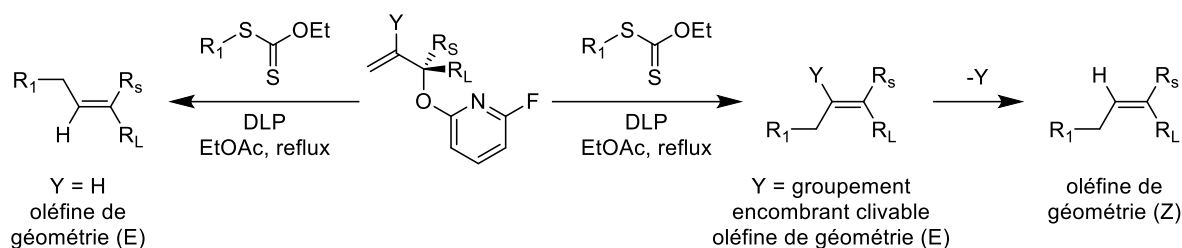


Schéma VIII.13 – Stratégie pour la formation d'oléfines (Z)

Divers éthers de fluoropyridyles **VIII-10,11 et 12**, comportant des groupements soufrés en position 2, ont été synthétisés à partir du sulfure phénylvinylique. Les additions sur les dérivés sulfonylés **VIII-10** ont fourni les sulfones vinyliques **VIII-13** avec de très bons rendements et une excellente sélectivité pour les oléfines (E) (Schéma VIII.14). Les sulfones alcéniques ainsi obtenues ont été réduites stéréosélectivement en oléfines de géométrie (Z) ou (E) (Schéma VIII.15).

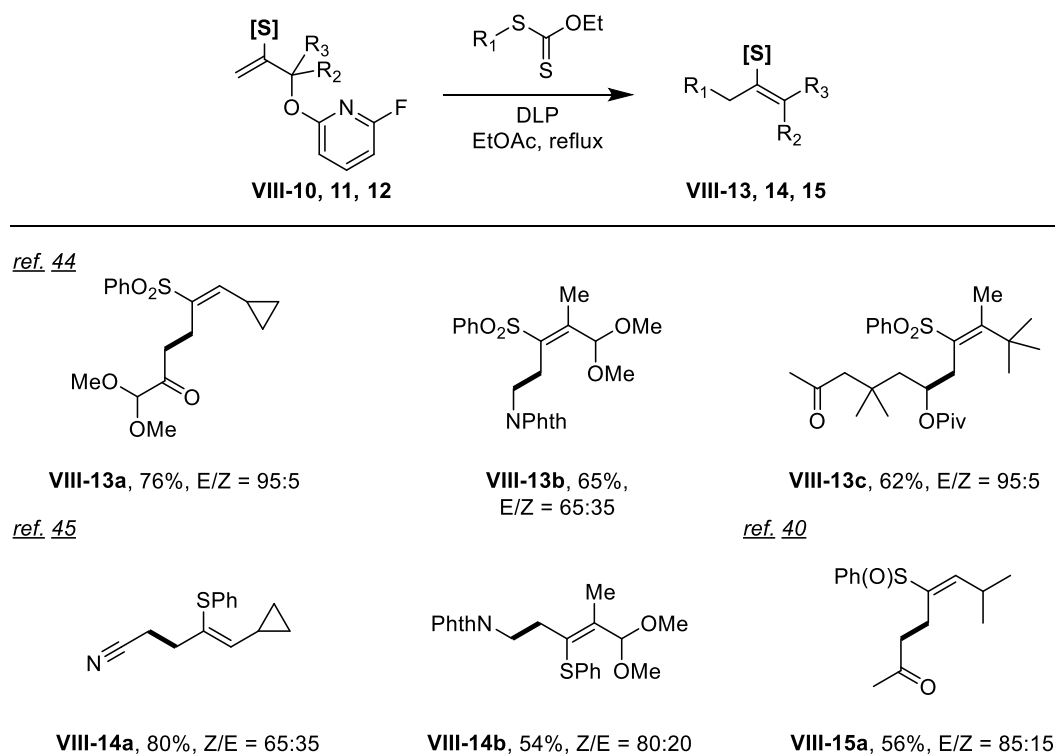


Schéma VIII.14 – Synthèse de dérivés soufrés vinyliques

⁴⁴ M.-G. Braun, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15954-15957.

Les sulfones vinyliques ne sont pas les seuls dérivés soufrés obtenus avec cette méthode qui a permis d'obtenir des sulfures vinyliques **VIII-14**⁴⁵ et des sulfoxydes vinyliques **VIII-15**.⁴⁰ Pour les sulfures vinyliques, la sélectivité observée (oléfines de géométrie (Z)) peut être expliquée par la faible valeur A du groupement SPh (0.8 kcal.mol⁻¹ contre 1.75 kcal.mol⁻¹ pour un groupement éthyle)⁴⁶ et/ou à la longueur de la liaison C-S (1.81 Å contre 1.54 Å pour une liaison C-C).

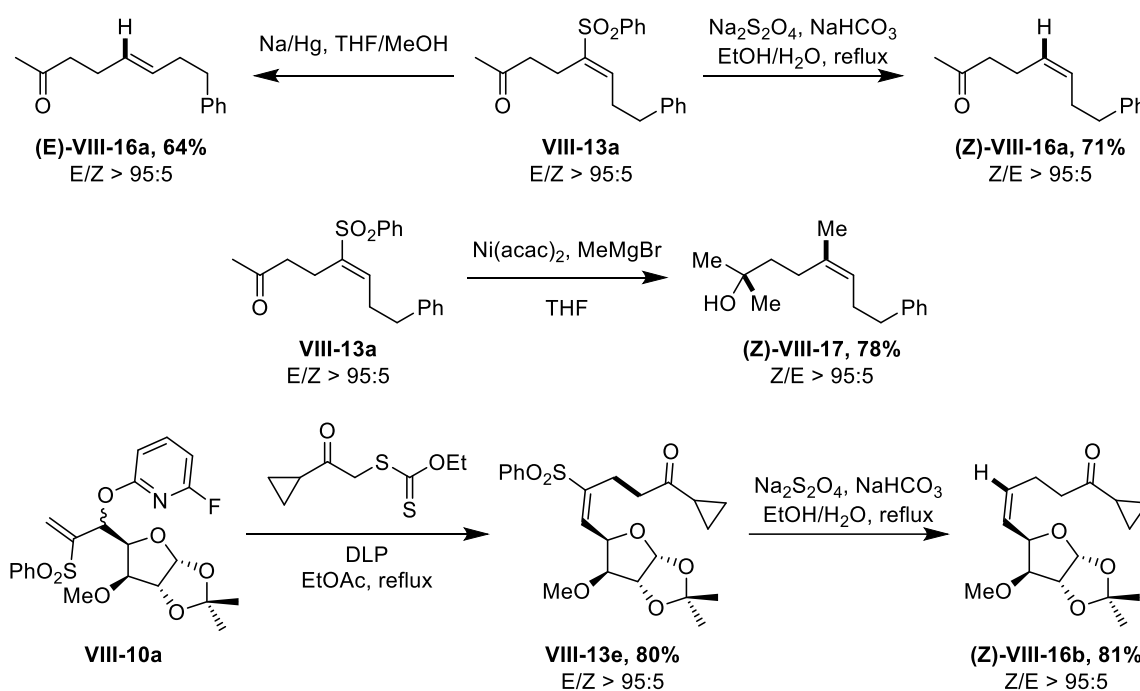


Schéma VIII.15 – Synthèse d'oléfines di- et trisubstituées de géométrie (Z)

Ce système a ensuite été étendu à la synthèse d'éthers d'énol **VIII-19** (Schéma VIII.16) qui peuvent être hydrolysés *in situ* et ainsi fournir les cétones **VIII-20** correspondantes.⁴⁷ Cette méthode s'est révélée particulièrement efficace pour la synthèse de dicarbonyles-1,4 à partir de xanthates comportant un groupement carbonyle en alpha (les cétones **VIII.20a-d** tombent dans cette catégorie). On peut noter ici que l'isomère (E) est majoritaire lors de la formation des éthers d'énol, et ceci malgré la faible valeur A du groupement éthoxyle (0.8 kcal.mol⁻¹).⁴⁶ La

⁴⁵ L. Debien, M. -G. Braun, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6250-6253.

⁴⁶ La valeur A d'un substituant correspond à la différence d'énergie entre les deux conformations d'un cyclohexane portant ce substituant (où le substituent est en position axiale ou équatoriale). Cette valeur est en général employée pour quantifier l'encombrement stérique généré par un substituent donné. (a) J. A. Hirsch, *Topics in Stereochemistry*, **1967**, *3*, 199. (b) E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle, *Basic Organic Stereochemistry*, Wiley, **2001**, p. 443.

⁴⁷ L. Debien, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5676-5679.

différence avec le cas des sulfures vinylique provient sûrement de la faible longueur de la liaison C-O (1.43 Å contre 1.81 Å pour une liaison C-S).

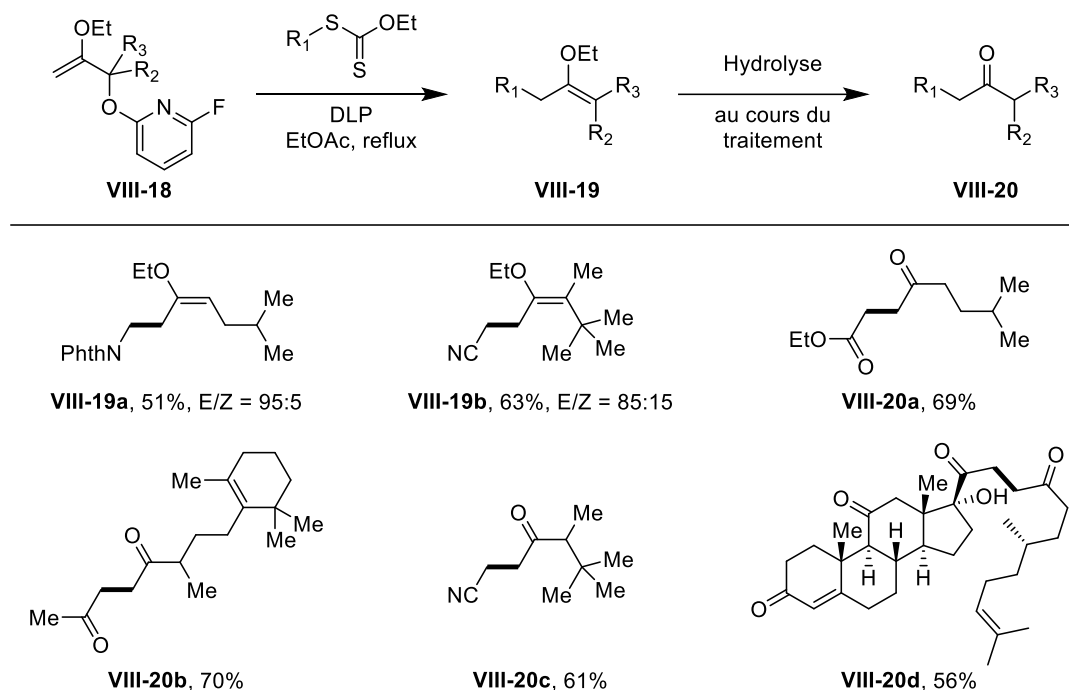
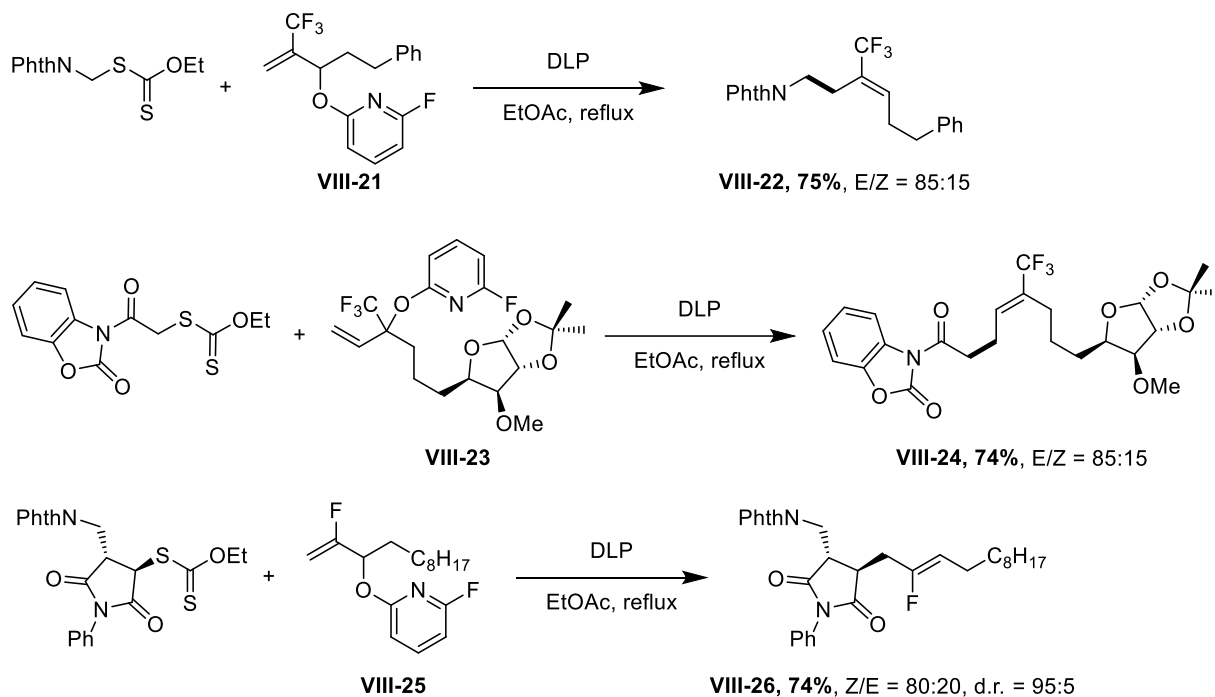


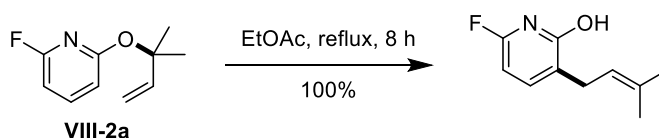
Schéma VIII.16 – Synthèse d'éthers d'énols et de dicarbonyles-1,4

Les halogénures vinyliques sont une classe de composés particulièrement attrayante, ne serait-ce que par leur utilisation dans les réactions de couplage croisé, cependant la formation de chlorure, de bromure ou d'iodure vinylique par allylation radicalaire a pour l'instant été limitée par l'accès aux précurseurs. La synthèse d'oléfines fluorées et trifluorométhylées a cependant été rendue possible à partir des éthers de fluoropyridyle (Schéma **VIII.17**).⁴⁸ Les précurseurs **VIII-21** portant un substituant CF₃ en position 2, obtenus à partir du 2-bromo-3,3,3-trifluoropropène, donnent l'oléfine trifluorométhylée **VIII-22** de géométrie (E). Une seconde stratégie repose sur l'addition d'un magnésien sur une trifluorométhyle cétone pour obtenir les dérivés **VIII-23**. Ceux-ci fournissent ensuite les oléfines trifluorométhylées **VIII-24** de géométrie (E) après addition/élimination (les deux stratégies fournissent des oléfines trifluorométhylées qui sont des régioisomères l'une de l'autre). Enfin, des oléfines monofluorées telle que **VIII-26** sont accessibles à partir des éthers allyliques de type **VIII-25**. Cette dernière transformation fournit des oléfines de géométrie (Z) ce qui se conçoit aisément vu la petite taille de l'atome de fluor (on a une situation analogue aux réactions du schéma **VIII.9**).

⁴⁸ L. Debien, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5118-5121.



Comme on l'a vu plus haut, la réaction d'allylation radicalaire à partir d'éthers allyliques est applicable à un grand nombre de substrats et avec une bonne sélectivité. Une limitation assez importante vient du fait que les éthers de fluoropyridyles allyliques peuvent subir un réarrangement sigmatropique lorsqu'ils sont chauffés trop fortement (Schéma **VIII.18**). Cet effet est particulièrement marqué lorsque le carbone portant le groupement hydroxyfluoropyridoxyle est tertiaire comme pour l'agent de prénylation **VIII-2a**.



Récemment, le groupe de Weaver a employé les éthers de fluoropyridyles afin de réaliser la défluoroprénylation d'aromatiques polyfluorés.⁴⁹ Il faut noter ici qu'après avoir essayé divers éthers allyliques, l'éther de fluoropyridyle reste un des meilleurs agents allylants (Schéma **VIII.19**). Les éthers de pentafluorophényle ont cependant été préféré dans leur première étude car ils ont l'avantage de ne pas subir de réarrangement de Claisen.

⁴⁹ (a) S. Priya, J. D. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16020–16025. (b) M. D. Rathnayake, J. D. Weaver, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 1433–1438.

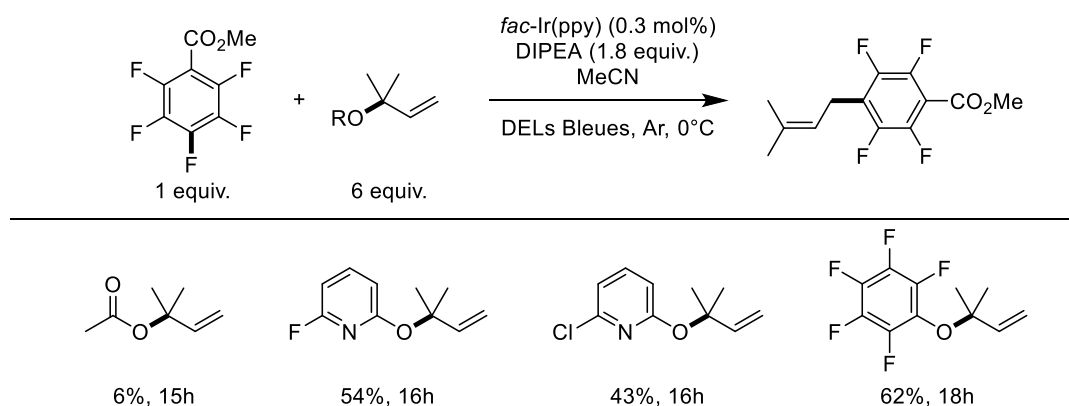


Schéma VIII.19 – Prénylation radicalaire

Dans la conclusion de la perspective sur ce sujet publiée en 2015 par Zard *et al.*,⁴⁰ les auteurs mentionnent certaines classes de composés qui pourraient être accessibles grâce à cette méthode : les oléfines silylées, borylées et halogénées. À travers les travaux présentés dans les chapitres suivants, l'ensemble de ces classes ont été atteintes grâce à l'emploi de nouvelles stratégies.

VIII.2. Les esters boroniques alcéniques

L'intérêt pour les esters boroniques alcéniques a explosé avec le développement de la réaction de Suzuki-Miyaura⁵⁰ et les réactions telles que la réaction de Petasis. Ces composés peuvent également être convertis en esters boroniques saturés en exploitant la double liaison au pied du bore.

VIII.2.1. Synthèse

Il serait difficile de faire un inventaire exhaustif des voies de synthèse des esters boroniques alcéniques.⁵¹ Seules les méthodes les plus utilisées, celles qui pourraient permettre de préparer les agents allylants ainsi que celles permettant une comparaison avec la méthode d'allylation radicalaire sont mentionnées dans la suite

VIII.2.1.1. Fonctionnalisation d'alcyne

La méthode la plus générale qui permette d'obtenir des esters boroniques alcéniques reste l'hydroboration d'alcyne. Depuis les premiers travaux de l'équipe de Brown sur le

⁵⁰ N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tet. Lett.* **1979**, 36, 3437-3440.

⁵¹ Pour une perspective assez complète sur les boronates alcéniques, voir : J. Carreras, A. Caballero, P. J. Pérez, *Chem. – Asian J.* **2019**, 14, 329-343.

catecholborane il y a presque 50 ans (Schéma **VIII.20a**),⁵² diverses méthodes, catalysées par des métaux ou non ont essayé de relever les défis de stéréosélectivité et de régiosélectivité de la transformation (voir Schéma **VIII.20b**), quatre produits peuvent en effet être obtenus en fonction du mécanisme. Ce problème de régiosélectivité a été rencontré dès le début par l'équipe de Brown qui a indiqué obtenir des ratios de l'ordre de 9:1 entre le produits d'hydroboration en β et celui en α pour le phénylétynne.

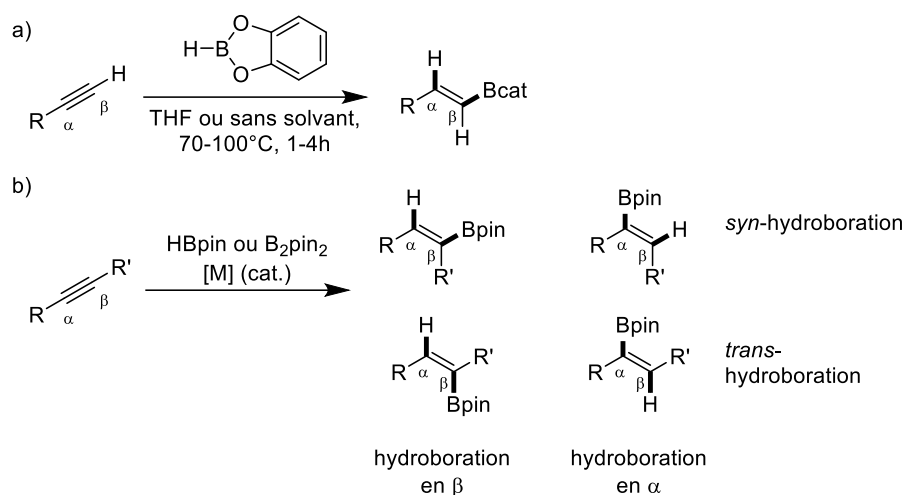


Schéma VIII.20 – Hydroboration et sélectivité

Dans la version non catalysée par un métal, le catecholborane a ensuite progressivement été remplacé par le pinacolborane introduit par le groupe de Knochel⁵³ et divers boranes peuvent être utilisés comme catalyseurs (le dicyclohexylborane⁵⁴ ainsi que $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$).⁵⁵

Divers catalyseurs métalliques à base de Cu, Fe, Al, Rh, Zr, Ni, Co ont ensuite été utilisés en combinaison avec le pinacolborane ou B_2pin_2 (bis(pinacolato)diboron) afin de promouvoir cette réaction tout en améliorant sa chimiosélectivité.⁵⁶ Dans ces cas, la sélectivité pour le produit d'hydroboration *syn* sur la position β est conservée.

⁵² (a) H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5249–5255. Pour une utilisation du 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN) comme réactif d'hydroboration d'alcyne, voir (b) H. C. Brown, C. G. Scouten, R. Liotta, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 96–99.

⁵³ C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3482–3485.

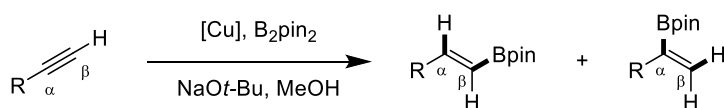
⁵⁴ (a) K. Shirakawa, A. Arase, M. Hoshi, *Synthesis* **2004**, 1814 – 1820. (b) E. Nieto-Sepulveda, A. D. Bage, L. A. Evans, T. A. Hunt, A. G. Leach, S. P. Thomas, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 18600–18611.

⁵⁵ M. Fleige, J. Mçbus, T. vom Stein, F. Glorius, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10830 – 10833.

⁵⁶ Pour des revues sur la transformation d'alcyne en esters boroniques alcéniques, voir : (a) H. Yoshida, *ACS Catal.* **2016**, 6, 1799–1811. (b) S. Rej, A. Das, T. K. Panda, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, DOI 10.1002/adsc.202100950.

Il existe deux mécanismes distincts. Le premier fait intervenir l'hydrométallation de la liaison triple, suivie d'une régénération de l'hydruire métallique par échange bore-métal (réaction menée avec HBpin, formellement cela reste une réaction d'hydroboration). Le second mécanisme d'hydroboration (voir schéma **VIII.21**) débute par la formation d'un complexe cuivre-boryle qui va venir s'additionner sur l'alcyne et former un cuprate vinylique. Celui-ci va réagir avec le méthanol pour fournir l'ester boronique final et le méthanolate de cuivre. Ce dernier va réagir avec le bisboronate et régénérer le complexe cuivre-boryle. Il est plus juste de parler ici de réaction de protoboration, car bien que le produit final corresponde à celui d'une hydroboration, l'hydrogène installé a joué le rôle de proton et non d'hydruire.⁵⁶

Protoboration *syn* catalysée au cuivre



Mécanisme général

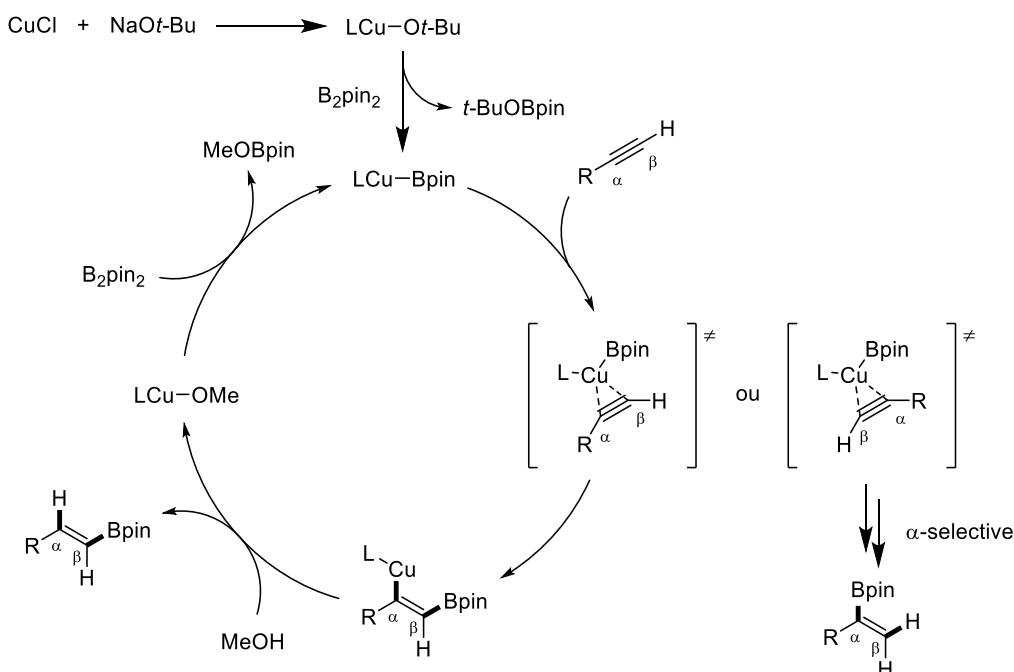


Schéma VIII.21 – Hydroboration catalysée au cuivre

Comme on peut le voir dans le schéma **VIII.21**, la régiosélectivité ne dépend que de l'interaction entre le complexe cuivre-boryle et la triple liaison. Selon l'orientation relative entre ces deux composants, on obtiendra le produit borylé en position α ou β .

Le groupe de Hoveyda a développé une méthode de protoboration α -sélective à l'aide de complexes de cuivre portant des ligands NHC (carbènes N-hétérocycliques) (Schéma

VIII.22).⁵⁷ Il faut noter ici que la modification des propriétés électroniques et stériques du ligand (passage de Cat. **A** à Cat. **B**) inverse la sélectivité de la borylation. De plus, afin de pouvoir réaliser la borylation en position α , il est nécessaire qu'un groupement électroattracteur soit présent en position propargylique (OH, OR, SR, NHR). Si on compare la sélectivité de la transformation pour le 2-propyn-1-ol et le 3-butyn-1-ol, on voit que le simple éloignement du groupement électroattracteur d'un carbone vient renverser la régiosélectivité.

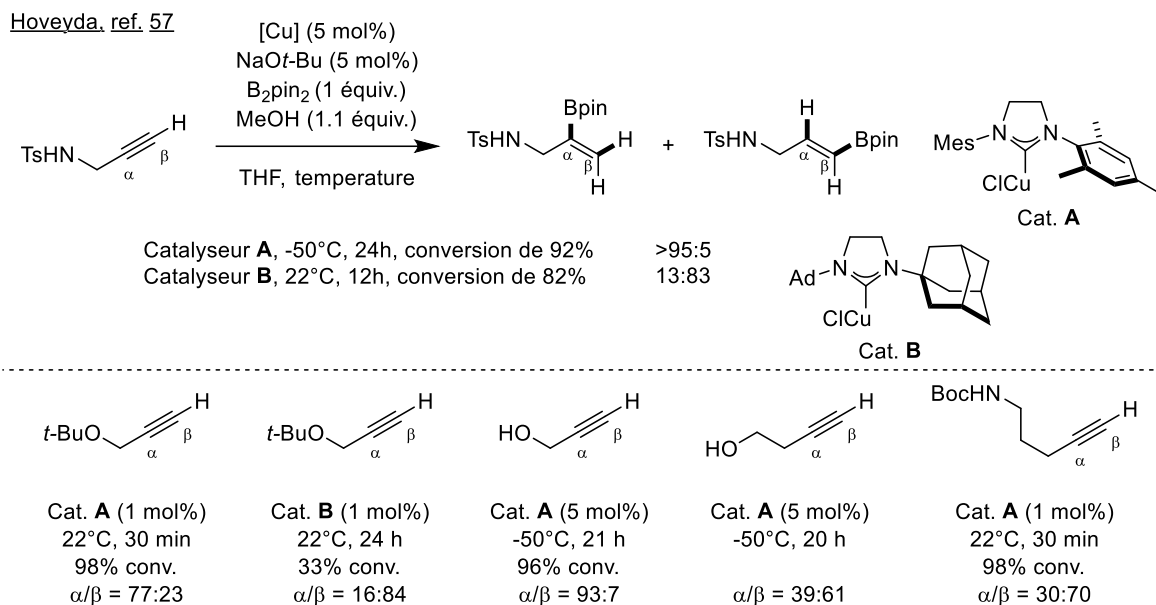


Schéma VIII.22 – Effets des ligands et régiosélectivité

Quelques années plus tard, le groupe de Carretero a développé une méthode employant cette fois des phosphines, capable de réaliser la protoboration sélective en α d'alcynes terminaux.⁵⁸ Comme observé précédemment, la régiosélectivité dépend grandement des propriétés électroniques du ligand et un groupement électroattracteur est toujours nécessaire en position propargylique. Le groupe de Yoshida a réussi à s'affranchir de cette limitation à l'aide autre réactif diboré^{59a,b} (pinB-Bdan, dan = diaminonaphtalène), Engle *et al.* ont quant à eux contourné ce problème en utilisant les ligands CAAC (pour cyclic (alkyl)(amino) carbene) développés par le groupe de Bertrand.^{59c}

⁵⁷ H. Jang, A. R. Zhugralin, Y. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7859–7871.

⁵⁸ A. L. Moure, P. Mauleón, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2054–2057

⁵⁹ (a) H. Yoshida, Y. Takemoto, K. Takaki, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8299–8302. (b) T. Tsushima, H. Tanaka, K. Nakanishi, M. Nakamoto, H. Yoshida, *Origins of Internal Regioselectivity in Copper-Catalyzed Borylation of Terminal Alkynes*, *ChemRxiv* **2021**. (c) Y. Gao, S. Yazdani, A. Kendrick, G. P. Junor, T. Kang, D. B. Grotjahn, G. Bertrand, R. Jazzar, K. M. Engle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 19871–19878

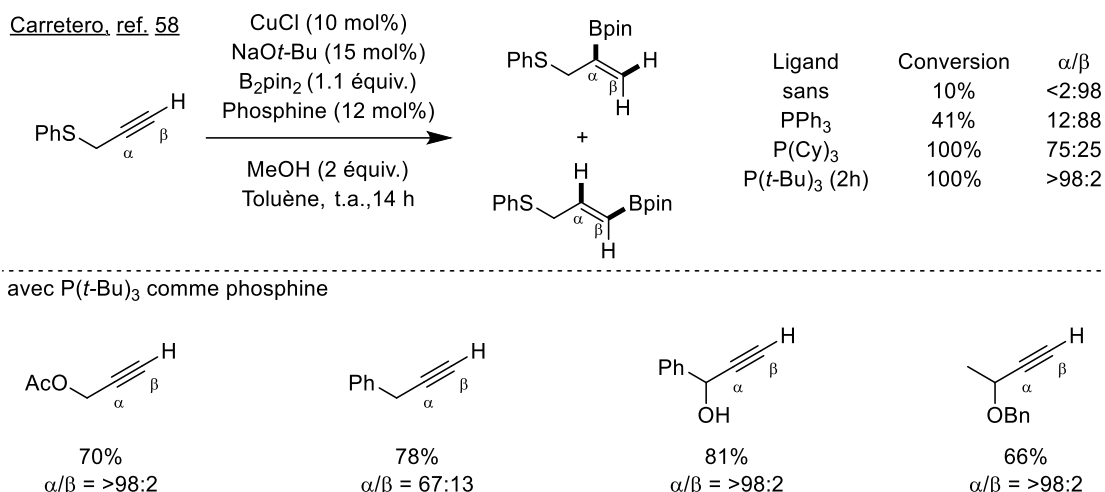


Schéma VIII.23 – Méthode de Carretero

L'emploi d'alcynes terminaux et de la seule réaction d'hydroboration limite les produits potentiels aux alcène borylés 1,1- et 1,2-disubstitués. Cependant les réactions présentées au-dessus (hydroboration et protoboration) peuvent être appliquées sur des alcynes internes, le problème de la régiosélectivité devenant alors encore plus important (voir le schéma VIII.24).⁶⁰ Afin d'espérer la moindre sélectivité, l'alcyne de départ doit répondre à une des conditions suivantes : forte différence d'encombrement entre ses deux substituants ($\text{R}' = \text{Me}$ ou $\text{R} = t\text{-Bu}$) ou forte polarisation de la triple liaison par la présence d'un groupement électroattracteur ou électrodonneur proche de la triple liaison.

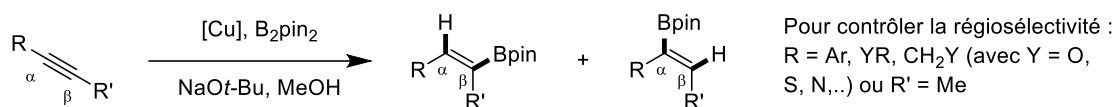
Une autre variante repose sur une analyse du mécanisme de la protoboration présenté dans le schéma VIII.21, le cuprate vinylique formé lors de l'addition du complexe de cuivre-boryle peut en effet être intercepté par de nombreux électrophiles (halogénures d'alkyle,^{61a,d,h} phosphate allylique,^{61g} bisboronate,⁶¹ⁱ CO_2 ,^{61b} Bu_3SnOMe ,^{61c} halogénure d'aryle,^{61f} énone,^{61e} ...), pas seulement une source de protons. Cette réaction permet d'accéder aux esters boroniques alcéniques tri- et tetrasubstitués. Sa régiosélectivité dépend des mêmes paramètres

⁶⁰ (a) H. R. Kim, J. Yun, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2943–2945. (b) A. L. Moure, R. Gómez Arrayás, D. J. Cárdenas, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7219–7222. (c) K. Semba, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Chem. – Eur. J.* **2012**, 18, 4179–4184. (d) Y. D. Bidal, F. Lazreg, C. S. J. Cazin, *ACS Catal.* **2014**, 4, 1564–1569. (e) H. Yoshida, Y. Takemoto, K. Takaki, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 1204–1209.

⁶¹ (a) R. Alfaro, A. Parra, J. Alemán, J. L. García Ruano, M. Tortosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15165–15168. (b) L. Zhang, J. Cheng, B. Carry, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14314–14317. (c) Y. Takemoto, H. Yoshida, K. Takaki, *Chem. – Eur. J.* **2012**, 18, 14841–14844. (d) H. Yoshida, I. Kageyuki, K. Takaki, *Org. Lett.* **2013**, 15, 952–955. (e) P. Liu, Y. Fukui, P. Tian, Z.-T. He, C.-Y. Sun, N.-Y. Wu, G.-Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11700–11703. (f) Y. Zhou, W. You, K. B. Smith, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3475–3479. (g) H.-Y. Bin, X. Wei, J. Zi, Y.-J. Zuo, T.-C. Wang, C.-M. Zhong, *ACS Catal.* **2015**, 5, 6670–6679. (h) T. Itoh, Y. Shimizu, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7528–7531. (i) X. Liu, W. Ming, A. Friedrich, F. Kerner, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 304–309.

que dans le cas de la protoboration, elle est donc soumise aux substituants portés par l'alcyne. Le groupe de Suginome a également décrit de nombreuses méthodes de carboboration d'alcynes catalysées au palladium et au nickel.^{62,63}

Protoboration d'alcynes internes



Carboboration d'alcynes

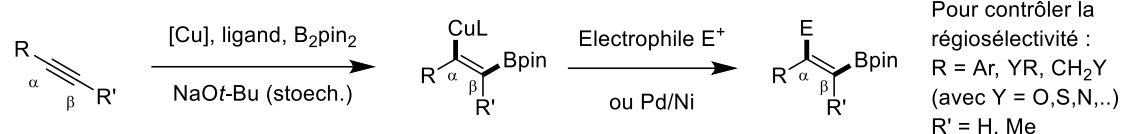
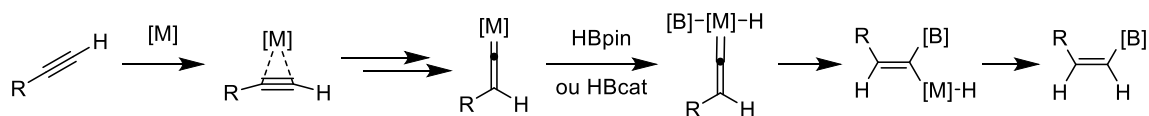


Schéma VIII.24 – Fonctionnalisation d'alcynes internes

Les stratégies d'hydroboration et de carboboration d'alcynes ont aussi été employées sur les allènes et fournissent ainsi des esters boroniques alcéniques di- et trisubstitués.⁶⁴

Les réactions d'hydroboration présentées plus haut fournissent systématiquement le produit d'hydroboration *syn*. Il est cependant possible d'inverser le sens de l'addition et d'obtenir le produit d'hydroboration *trans*, cela nécessite cependant l'usage d'un catalyseur à l'iridium, au rhodium ou au ruthénium.⁶⁵ À partir d'alcynes terminaux et de pinacolborane, on peut donc obtenir les alcènes borylés de géométrie (*Z*) (Schéma VIII.25). L'obtention du produit *trans* est rendue possible par l'isomérisation de l'alkyne en présence du catalyseur métallique. Cette réaction peut aussi être effectuée sur des alcynes internes⁶⁶ ou des alcynes silylés.^{66d}



⁶² M. Suginome, M.; Shirakura, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14438–14439

⁶³ (a) S.-H. Yu, T.-J. Gong, Y. Fu, *Org. Lett.* **2020**, 22, 2941–2945. (b) A. M. Y. Suliman, M. A. A. Ebrahim-Alkhalil, T.-J. Gong, Y. Fu, *Org. Lett.* **2021**, 23, 3259–3263.

⁶⁴ (a) K. Semba, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12400–12403. (b) Y. Zhou, W. You, K. B. Smith, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3475–3479. (c) K. Semba, N. Bessho, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9007–9011.

⁶⁵ T. Ohmura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4990–4991.

⁶⁶ (a) B. Sundararaju, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14050–14054. (b) R. J. Grams, R. G. Fritzemeier, C. Slebodnick, W. L. Santos, W. L. *Org. Lett.* **2019**, 21, 17, 6795–6799. (c) H. Jin, A. Fürstner, *Org. Lett.* **2019**, 21, 3446–3450. (d) Q. Feng, H. Wu, X. Li, L. Song, L. W. Chung, Y.-D. Wu, J. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 13867–13877.

Schéma VIII.25 – Mécanisme potentiel de l'hydroboration *trans* d'alcynes

La synthèse d'esters boroniques alcéniques à partir d'alcynes reste la plus générale, que ce soit par la tolérance fonctionnelle des réaction d'hydroboration, de protoboration et de carboboration ou bien par sa capacité à couvrir toutes les classes d'oléfines (de disubstituées à tetrasubstituées). Cependant, elle souffre de la nécessité d'utiliser des alcynes pré-fonctionnalisés, peut ne pas être régiosélective et manque de modularité.

VIII.2.1.2. Borylation d'alcènes

Intuitivement la voie la plus logique pour accéder aux esters boroniques alcéniques reste le piégeage d'un organométallique vinylique par un borate⁶⁷ (voir le schéma VIII.26). Cependant cette voie nécessite une base forte (ce qui limite sa compatibilité avec d'autres groupements) et un halogénure alcénique dont la synthèse n'est pas toujours facile (dans l'exemple ci-dessous, le bromure alcénique est obtenu à partir d'un ester boronique alcénique).

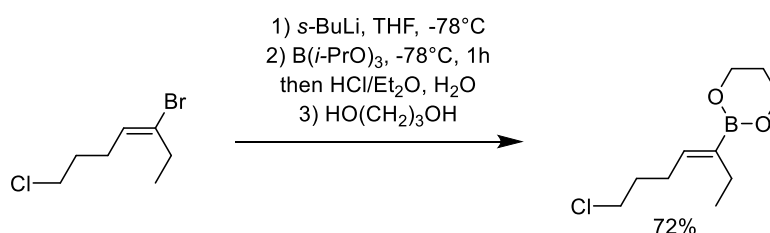


Schéma VIII.26 – Piégeage d'organométallique alcénique

Bien que cette voie reste une option, elle a été largement supplantée par la réaction de borylation de Miyaura (voir le schéma VIII.27).⁶⁸ Cette réaction de couplage pallado-catalysée entre un bromure ou un triflate alcénique et le composé diboré B₂pin₂ permet d'accéder à de nombreux alcènes borylés, notamment à des alcènes cycliques. L'accès aux triflates vinyliques à partir de cétones permet d'envisager un groupement carbonyle énolisable comme un précurseur d'ester boronique alcénique. Cette méthode peut cependant rencontrer des problèmes de stéréosélectivité ; en effet, lorsque l'isomère (Z) du composé VIII-27 est employé, c'est le produit résultant de l'isomérisation de la double liaison (de géométrie (Z)) qui est obtenu.

⁶⁷ H. C. Brown, N. G. Bhat, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 21–24.

⁶⁸ (a) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508–7510. (b) K. Takahashi, J. Takagi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2000**, 29, 126–127. (c) J. Takagi, A. Kamon, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Synlett* **2002**, 2002, 1880–1882. (d) J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8001–8006. (e) T. Ishiyama, J. Takagi, A. Kamon, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 284–290.

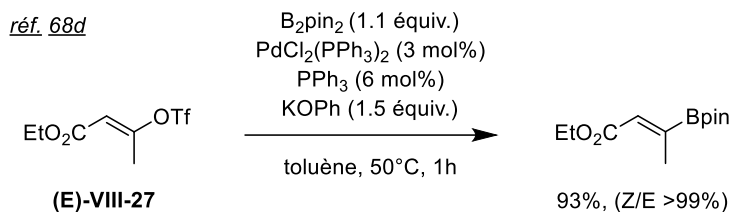


Schéma VIII.27 – Borylation de Miyaura

Le groupe de Wang a également développé une méthode pour accéder directement aux alcènes borylés à partir de cétones (voir le schéma VIII.28).⁶⁹ Pour cela la cétone est d'abord convertie en hydrazone de *N*-tosyle, cette dernière réagit avec le catalyseur au palladium pour former un pallada-carbène sur lequel un groupement boryle migre avant une élimination de β -hydrure qui fournit le produit final.

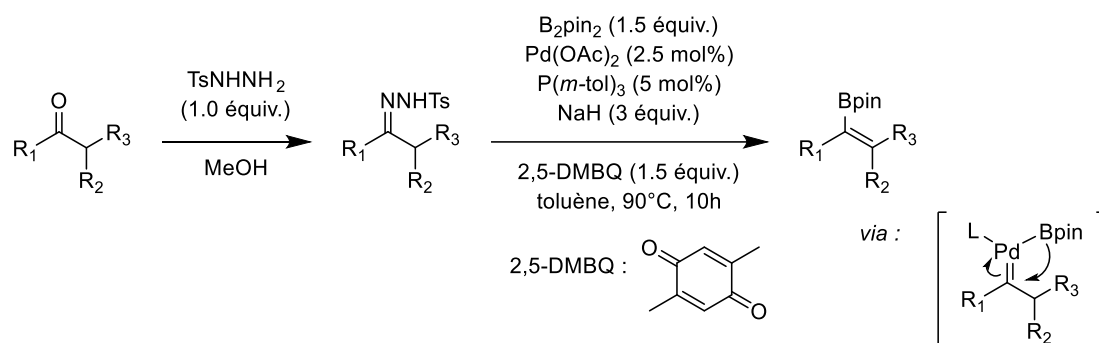


Schéma VIII.28 – Formation d'alcènes borylés à partir d'hydrazones

La réaction de Miyaura emploie des alcènes déjà fonctionnalisés, il existe cependant des méthodes qui partent d'alcènes simples (en général terminaux). La réaction de boryle-Heck développée par le groupe de Watson permet de coupler un alcène 1,1- ou 1,2-disubstitué avec le *B*-bromocatecholborane (ou l'équivalent chloré) en présence d'un catalyseur à base de palladium (voir schéma VIII.29, partie gauche).⁷⁰ Le choix de l'oléfine de départ peut être cependant limité à des dérivés du styrène dans le cas de la borylation d'alcène 1,2-disubstitués. La réaction de Heck plus classique entre un ester boronique vinylique et un ou plusieurs halogénures aromatiques peut aussi être employée, bien qu'elle puisse rencontrer quelques limitations en termes de stéréosélectivité.⁷¹

⁶⁹ Y. Ping, R. Wang, Q. Wang, T. Chang, J. Huo, M. Lei, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 9769-9780.

⁷⁰ (a) W. B. Reid, J. J. Spillane, S. B. Krause, D. A. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5539-5542. (b) W. B. Reid, D. A. Watson, *Org. Lett.* **2018**, 20, 6832-6835. (c) O. O. Idowu, J. C. Hayes, W. B. Reid, D. A. Watson, *Org. Lett.* **2021**, 23, 4838-4842.

⁷¹ (a) K. Itami, K. Tonogaki, Y. Ohashi, J. Yoshida, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4093-4096. (b) Z. Liu, W. Wei, L. Xiong, Q. Feng, Y. Shi, N. Wang, L. Yu, *New J. Chem.* **2017**, 41, 3172-3176. (c) R. N. Khanizeman, E. Barde, R. W. Bates, A. Guérinot, J. Cossy, *Org. Lett.* **2017**, 19, 5046-5049.

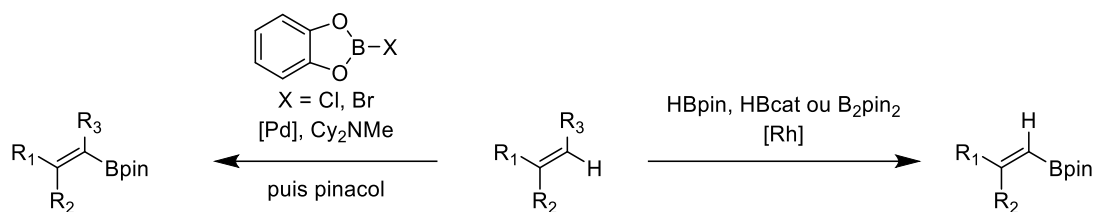


Schéma VIII.29 – Réactions de Boryle-Heck et borylation déhydrogénative

Il est également possible de partir d'alcènes terminaux et de réaliser une borylation déhydrogénative de ceux-ci à l'aide d'un borane et d'un catalyseur métallique (généralement à base de rhodium, d'autres métaux ont cependant été employés dans cette réaction) (voir schéma **VIII.29**, partie droite).^{72,73} Le groupe de Murakami^{73e} a étendu cette réaction à des alcènes non dérivés du styrène avec une bonne sélectivité pour le produit (E) en ajoutant du norbornène en tant qu'oléfine sacrificielle.

VIII.2.1.3. Réaction de Boron-Wittig

Une des méthodes d'accès aux alcènes borylés les plus modulaires repose sur une réaction analogue de la réaction de Wittig appelée communément la réaction de Boron-Wittig.⁷⁴ Le fonctionnement général de cette réaction est décrit dans le schéma **VIII.30** : un anion généré au pied de deux groupements boryle (formé par déprotonation, clivage d'un autre groupement boryle par un lithien, ...) s'additionne sur un groupement carbonyle, l'oxygène vient ensuite attaquer un des atomes de bore, puis l'élimination du borate LiOBpin conduit à la formation de l'alcène borylé final.

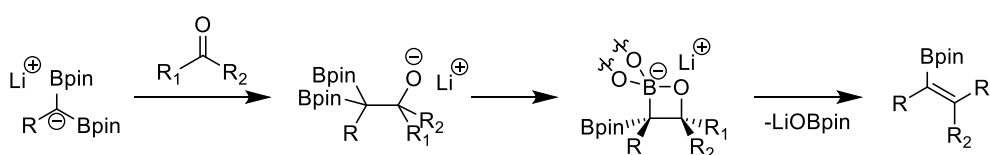


Schéma VIII.30 – Principe général de la réaction de Boron-Wittig

Cette réaction a connu un fort développement ces dernières années, car elle peut être employée sur de larges échelles, est peu coûteuse et est particulièrement adaptée à la synthèse

⁷² Pour une perspective, voir : S. J. Geier, S. A. Westcott, *Rev. Inorg. Chem.* **2015**, 35, 69–79.

⁷³ (a) J. M. Brown, G. C. Lloyd-Jones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 710–712. (b) S. A. Westcott, T. B. Marder, R. T. Baker, *Organometallics* **1993**, 12, 975–979. (c) J. M. Brown, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 866–878. (d) R. B. Coapes, F. E. S. Souza, R. L. Thomas, J. J. Hall, T. B. Marder, *Chem. Commun.* **2003**, 614–615. (e) M. Morimoto, T. Miura, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12659–12663. (f) W. Lu, Z. Shen, *Org. Lett.* **2019**, 21, 142–146.

⁷⁴ Pour une review sur cette réaction : A. B. Cuenca, E. Fernández, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 72–86.

de polyènes. En général, il suffit de partir d'un bisboronate et de le déprotoner à l'aide d'une base forte à 0°C (LiTMP) et d'ajouter ensuite un aldéhyde ou une cétone. Le schéma **VIII.29** résume les différentes combinaisons possibles. Ainsi, cette méthode permet d'accéder aux oléfines disubstituées, trisubstituées et tetrasubstituées avec en général une bonne sélectivité mais les conditions basiques limitent la compatibilité avec bon nombre de groupements fonctionnels.

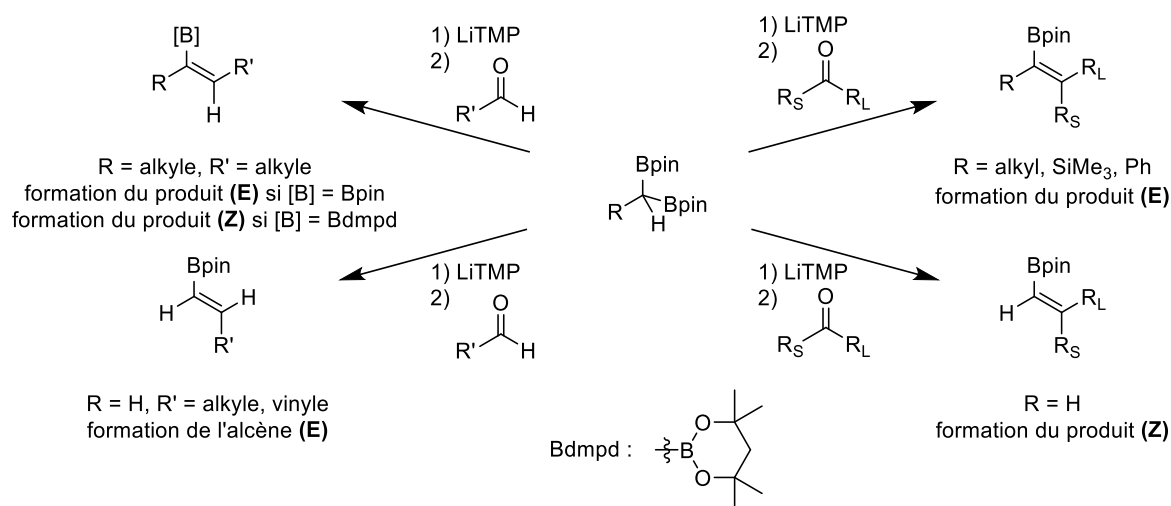


Schéma VIII.31 – Cas spécifiques

L'addition sur des aldéhyde fournit en général l'oléfine de géométrie (E) (partie gauche du schéma **VIII.31**) bien que cette sélectivité puisse être inversée en changeant les groupements portés par le bore (la sélectivité se situe aux alentours de 80:20 dans ce cas de figure).⁷⁵ L'addition du bis(pinacolato)borylméthane (cas où R = H) sur des aldéhydes α,β -insaturés fournit des diènes borylés particulièrement attrayants en synthèse totale.⁷⁶ De plus, une oxydation du bore dans le produit final fournit un aldéhyde (la combinaison réaction de Boron-Wittig/oxydation est alors une homologation).

La réaction dans le cas d'une addition sur une cétone (partie droite du schéma **VIII.31**) donne un alcène borylé tri- ou tetrasubstitué avec une excellente sélectivité.⁷⁷ Cette sélectivité est particulièrement marquée lorsque l'addition se fait sur une acétophénone (le groupement

⁷⁵ (a) D. S. Matteson, R. J. Moody, P. K. Jesthi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5608–5609. (b) D. S. Matteson, R. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3196–3197. (c) D. S. Matteson, R. J. Moody, *Organometallics* **1982**, 1, 20–28. (d) J. R. Coombs, L. Zhang, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1708–1711.

⁷⁶ J. H. Kim, Y. Song, M. J. Kim, S. Kim, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 4795–4806.

⁷⁷ (a) K. Endo, M. Hirokami, T. Shibata, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3469–3472. (b) E. La Cascia, A. B. Cuenca, E. Fernández, *Chem. – Eur. J.* **2016**, 22, 18737–18741. (c) S. Namirembe, C. Gao, R. P. Wexler, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2019**, 21, 4392–4394.

aromatique est alors du même côté que le bore). Il est toutefois possible de moduler le rapport Z/E de l'addition en ajoutant diverse triamines au milieu réactionnel.

VIII.2.1.4. Autres méthodes

Parmi celles qui n'ont pas été abordées plus haut, la métathèse des esters boroniques vinyliques revêt une importance particulière car elle emploie des substrats peu fonctionnalisés (des alcènes terminaux et un boronate vinylique) et permet une synthèse convergente de l'alcène borylé. La version intramoléculaire de cette réaction permet d'accéder à des boronates alcéniques cycliques⁷⁸ qui sont en général difficiles à atteindre.

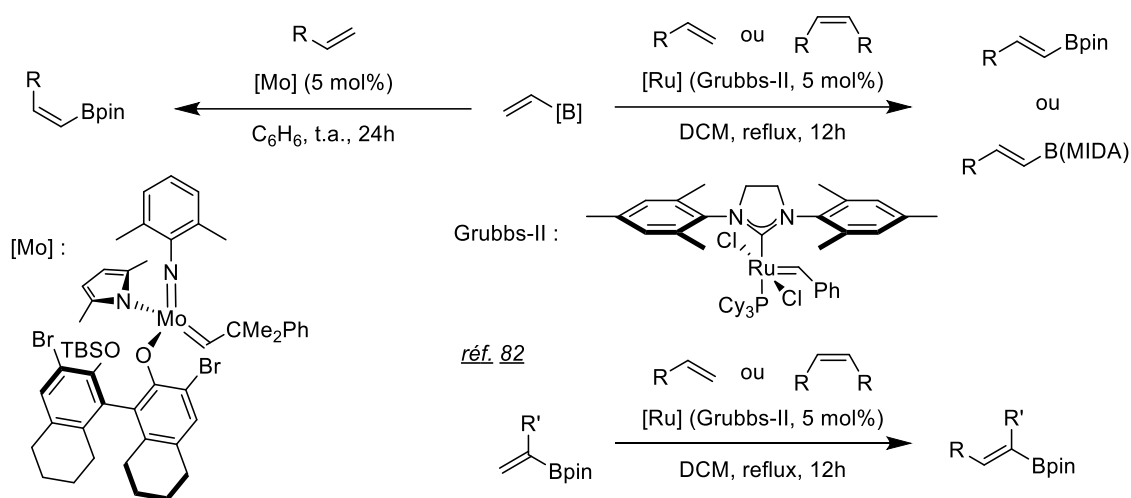


Schéma VIII.32 – Métathèse

A l'aide du catalyseur de Grubbs-II, il est possible d'employer l'ester vinylboronique de pinacol afin d'obtenir des alcènes borylés disubstitués de géométrie (E) (Schéma VIII.32, en haut à droite).⁷⁹ L'emploi d'un catalyseur à base de molybdène par Hoveyda, Schrock *et al.* permet d'inverser la stéréochimie de la réaction et d'obtenir ainsi les oléfines disubstituées de géométrie (Z).⁸⁰ Les esters boroniques de MIDA peuvent aussi être employés dans cette réaction avec d'excellents rendements⁸¹ et les boronates vinyliques 1,1-disubstitués sont également compatibles mais cela s'accompagne d'une chute de rendement (Schéma VIII.32, en bas à droite).⁸²

⁷⁸ J. Renaud, S. G. Ouellet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7995–7996.

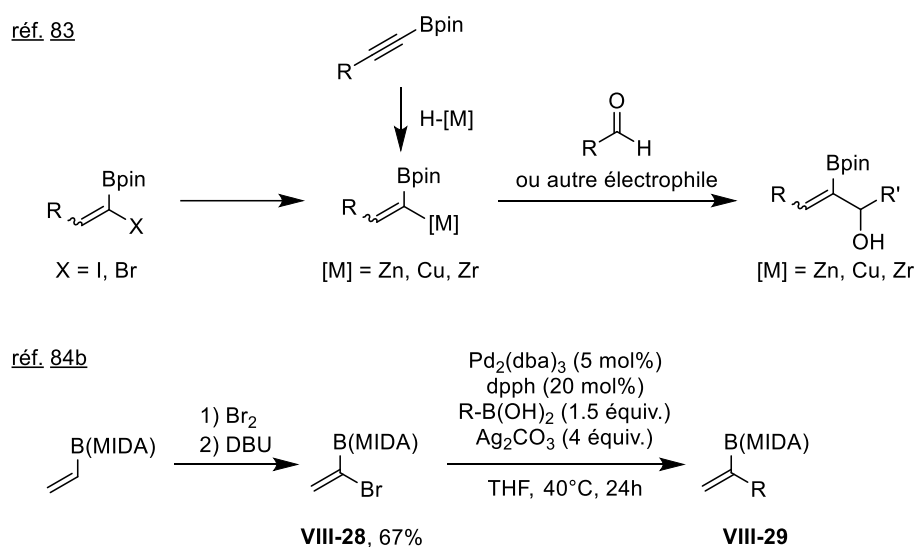
⁷⁹ C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6031–6034.

⁸⁰ E. T. Kiesewetter, R. V. O'Brien, E. C. Yu, S. J. Meek, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6026–6029.

⁸¹ B. E. Uno, E. P. Gillis, M. D. Burke, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3130–3138.

⁸² C. Morrill, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7733–7736.

La réaction d'allylation abordée dans la partie **VIII.I** emploie des alcools allyliques, généralement issus de l'addition d'un organométallique vinylique sur un aldéhyde ou une cétone. Dans ce contexte, il est intéressant de se pencher sur les emplois de boronates vinyliques portant un métal en α du bore (Schéma **VIII.33**, partie haute).⁸³ Ceux-ci peuvent être obtenus à partir du dérivé halogéné ou d'un ester boronique alcynique, et être ensuite employés dans une réaction d'addition sur un électrophile ou bien dans une réaction de couplage croisé (après transmétalement sur du palladium par exemple).

Schéma **VIII.33** – halogénures et métaux en α du bore

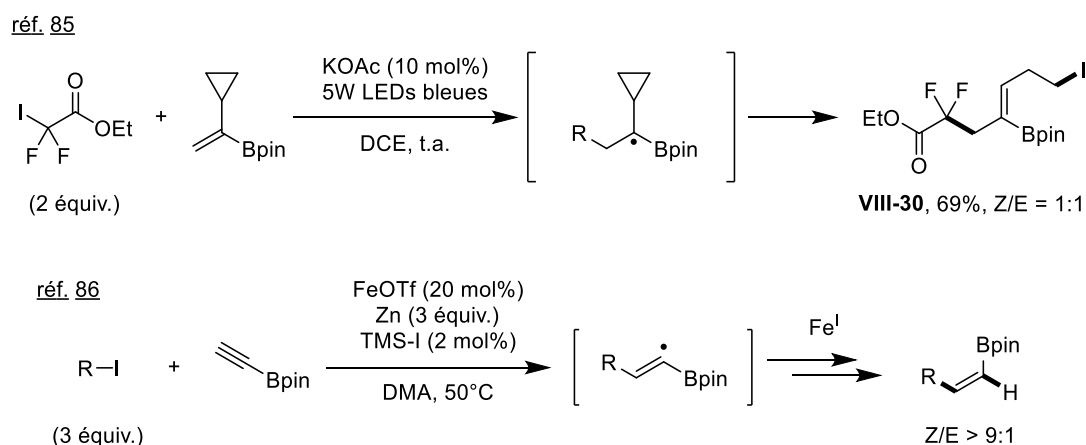
Il est également possible d'employer un α -haloboronate alcénique en tant qu'électrophile dans une réaction de couplage (Schéma **VIII.33**, partie basse) : couplage de Negishi dans le cas d'un ester boronique de pinacol^{84a} et couplage de Suzuki-Miyaura dans le cas d'un MIDA boronate.^{84b}

Il faut noter que bien que des alcènes borylés portant un métal en α du bore aient été décrits, la présence d'un groupement alkyle R en β du groupement boryle semble nécessaire (peut-être afin d'empêcher une polymérisation). Cela signifie que cette méthode ne devrait en principe pas être applicable à la synthèse des alcools allyliques désirés (il faut en effet que la double liaison soit terminale).

⁸³ (a) J. R. Waas, A. Sidduri, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3717–3720. (b) L. Deloux, E. Skrzypczak-Jankun, B. V. Cheesman, M. Srebnik, M. Sabat, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10302–10303. (c) H. Li, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3521–3531. (d) M. M. Hussain, P. J. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1834–1837.

⁸⁴ (a) S. Xu, C.-T. Lee, H. Rao, E. Negishi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2981–2987. (b) E. M. Woerly, J. E. Miller, M. D. Burke, *Tetrahedron* **2013**, 69, 7732–7740.

Les voies de synthèse d'esters boroniques alcéniques présentées plus haut reposent uniquement sur la chimie ionique et très peu de méthodes décrites comportent une étape radicalaire (Schéma **VIII.34**). Le groupe de Song a réalisé l'addition de radicaux polyfluorés sur divers boronates vinyliques.⁸⁵ Dans une de leur expérience d'horloge radicalaire, ils ont obtenu l'alcène borylé **VIII-30** résultant de l'ouverture du cyclopropane mais sans aucune sélectivité Z/E. Lors de l'addition de radicaux alkyles sur l'ester boronique de pinacol d'éthynyle décrite par Hu *et al.*, la recombinaison du radical vinylique avec le Fe^I va déterminer la géométrie de la double liaison dans le produit final.⁸⁶ L'isomérisation radicalaire de sulfones allyliques borylées en position 2 et portant une chaîne alkyle en position 1 permet d'accéder à des alcènes borylés trisubstitués avec une stéréosélectivité assez moyenne.⁸⁷

Schéma **VIII.34** – Méthodes radicalaires

VIII.2.2. Fonctionnalisation et intérêt

La majeure partie des composés organoborés synthétisés ont vocation à être employés en tant qu'intermédiaires de synthèse. Il est donc nécessaire d'accompagner les méthodes qui permettent de synthétiser une classe d'esters boroniques par les différentes transformations qui sont spécifiques à cette famille de composés.

VIII.2.2.1. Transformation du groupement boryle

Les esters boroniques alcéniques peuvent être modifiés par le groupement boryle, et donc par rupture de la liaison C-B, les produits de ces réactions ne sont généralement pas des

⁸⁵ T. Fang, J. Qiu, K. Yang, Q. Song, *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 1991–1996.

⁸⁶ G. Barzanò, A. Cheseaux, X. Hu, *Org. Lett.* **2019**, 21, 490–493.

⁸⁷ E. Altenhofer, M. Harmata, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3176–3178.

composés organoborés.⁸⁸ Ainsi les réactions que l'on a pu voir dans les chapitres précédents peuvent s'appliquer ici : oxydation en énol (donc formation de carbonyle), protodéboration, réaction de Matteson... Il existe cependant plusieurs transformations qui sont spécifiques aux esters boroniques alcéniques et aromatiques (qui comportent une liaison C(sp²)-B).

Bien que le couplage de Suzuki-Miyaura (Schéma **VIII.35**, partie gauche) soit aujourd'hui applicable à presque toutes les classes d'esters boroniques, il a été avant tout développé sur des substrats comportant une liaison C(sp²)-B.⁸⁹ Il est possible d'employer les dérivés du bore sous toutes leurs formes : borane (9-BBN), acides boroniques, esters boroniques (avec un bore sp² ou sp³ (dans le cas des B(MIDA))), trifluoroborate... Cette réaction n'est cependant pas la seule qui puisse être employée pour convertir une liaison C-B en liaison C-C.

Les acides et les esters boroniques alcéniques peuvent en effet être employés comme nucléophiles dans des additions conjuguées sur des énone⁹⁰ (Schéma **VIII.35**, en haut à droite) ou sur divers autres électrophiles (aldéhydes, cétones).⁹¹ Ces additions sont catalysées au rhodium et l'usage de ligands chiraux peut rendre l'addition énantiosélective. La réaction de Petasis (également appelée réaction de Petasis borono-Mannich (PBM)) est une réaction multicomposants qui implique un composé organoboré alcénique ou aromatique, un aldéhyde et une amine (Schéma **VIII.35**, en bas à droite).⁹² La condensation d'une amine sur un aldéhyde va mener à la formation d'une imine/iminium qui est ensuite attaquée par le composé organoboré sous sa forme « ate ». L'utilisation de l'acide oxoacétique (comme présenté dans le schéma) permet la synthèse de nombreux acides α -aminés non-naturels.⁹³

⁸⁸ (a) H. K. Scott, V. K. Aggarwal, *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 13124–13132. (b) C. Sandford, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5481–5494.

⁸⁹ (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866–867. (b) Norio. Miyaura, Akira. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483. (c) G. A. Molander, C. R. Bernardi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8424–8429. (d) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem Soc Rev* **2014**, *43*, 412–443.

⁹⁰ (a) M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229–4231. (b) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829–2844.

⁹¹ (a) M. Sakai, M. Ueda, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279–3281. (b) A. Takezawa, K. Yamaguchi, T. Ohmura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Synlett* **2002**, 2002, 1733–1735.

⁹² (a) N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583–586. (b) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798–11799. (c) N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169–6193.

⁹³ N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445–446.

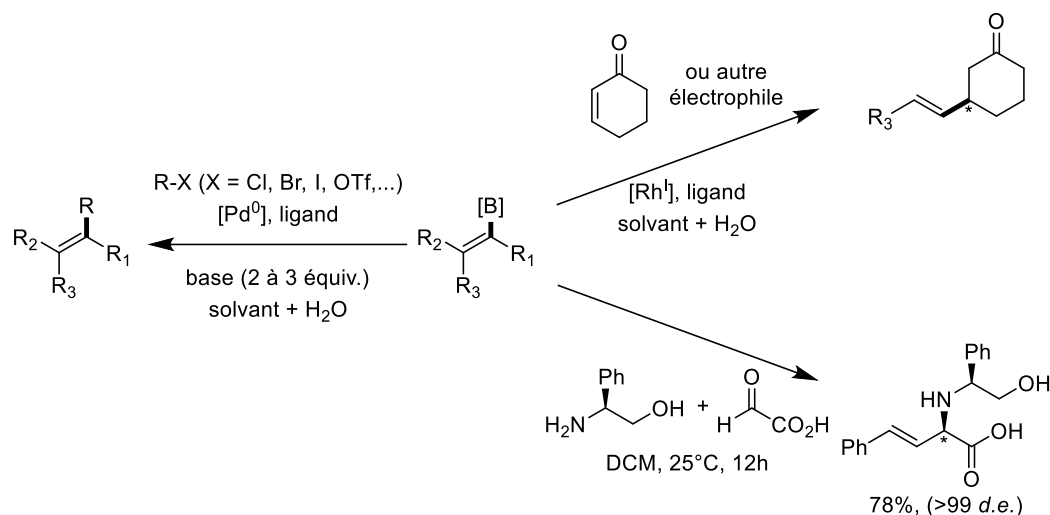


Schéma VIII.35 – Formation de liaison C-C

Les esters boroniques alcéniques peuvent également être convertis en alcènes portant différents groupements fonctionnels ; en particulier en halogénures alcéniques (Schéma VIII.36, partie gauche) soit par dibromation puis élimination^{94b,c} (voie **A**) ce qui inverse la géométrie de la double liaison, soit par attaque nucléophile du composé organoboré dans la forme « ate » sur l'iode (voie **B**)^{94a} ou enfin par action du bromure ou du chlorure de cuivre(II) (voie **C**).^{94d}

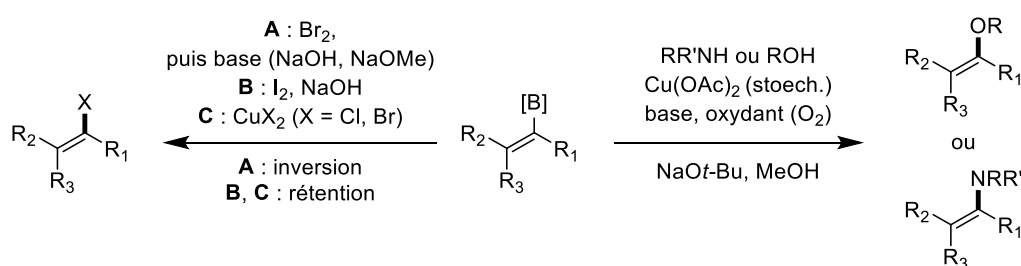


Schéma VIII.36 – Formation de liaison C-X

La réaction de Chan-Lam permet le couplage entre un acide ou un ester boronique et un nucléophile contenant une liaison N-H ou O-H (amine, alcool, amide...) en présence de cuivre (en général $\text{Cu}(\text{OAc})_2$) et d'un oxydant (en général l'air). Bien que plus connue pour les couplages de composés organoborés aromatiques, cette réaction peut également être utilisée

⁹⁴ (a) H. C. Brown, Tsutomu. Hamaoka, N. Ravindran, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5786–5788. (b) H. C. Brown, N. G. Bhat, S. Rajagopalan, *Synthesis* **1986**, 1986, 480–482. (c) H. Brown, T. Hamaoka, N. Ravindran, C. Subrahmanyam, V. Somayaji, N. G. Bhat, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 6075–6079. (d) J. M. Murphy, X. Liao, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15434–15435.

pour former divers éthers d'énol ou énamines⁹⁵ (Schéma **VIII.36**, partie droite) à partir d'acides ou d'esters boroniques alcéniques.

VIII.2.2.2. Fonctionnalisation de la double liaison

Il existe une multitude de manières de faire réagir des alcènes, cependant la présence d'un groupement boryle sur l'un des carbones sp^2 à la fois limite les réactions employables et en rend possible d'autres. Ainsi les boronates alcéniques peuvent être engagés dans des réactions radicalaires, comme on l'a vu précédemment, ou bien dans de nombreuses réactions de cycloaddition, en particulier dans des réactions de Diels-Alder.⁹⁶ Ces composés peuvent également être employés dans des réactions de cyclopropanation avec des composés diazo.⁹⁷

Les réactions les plus contre-intuitives restent les oxydations de la double liaison en présence du groupement boryle. Ainsi, le groupement boryle des esters boroniques alcéniques résiste aux conditions de Sharpless ou à l'usage d'oxyde de vanadium.⁹⁸ Il faut cependant utiliser un MIDA boronate (ou trifluoroborate) pour effectuer une époxydation à l'aide de réactifs moins sélectifs (*m*-CPBA, DMDO).⁹⁹ Toujours avec les esters boroniques de MIDA, Bode, Ito *et al.* ont réalisé l'ozonolyse de la double liaison pour donner des boronates d'acyle.¹⁰⁰ Ces composés peuvent également être obtenus par dihydroxylation suivie d'une rupture oxydante du diol par l'acide périodique décrite par le groupe de Perrin.¹⁰¹ D'autres difonctionnalisations oxydantes de la double liaison ont été décrites par les groupe de Wang et Yudin qui permettent d'accéder à des cétones α -borylées.¹⁰²

⁹⁵ (a) P. Y. S. Lam, G. Vincent, D. Bonne, C. G. Clark, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4927–4931. (b) R. E. Shade, A. M. Hyde, J.-C. Olsen, C. A. Merlic, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1202–1203. (c) M. J. West, J. W. B. Fyfe, J. C. Vantourout, A. J. B. Watson, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 12491–12523.

⁹⁶ G. Hilt, P. Bolze, *Synthesis* **2005**, 2005, 2091–2115

⁹⁷ (a) T. Imai, H. Mineta, S. Nishida, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4986–4988. (b) J. Carreras, A. Caballero, P. J. Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2334–2338.

⁹⁸ E. Fernández, W. Frey, J. Pietruszka, *Synlett* **2010**, 2010, 1386–1388.

⁹⁹ (a) G. A. Molander, M. Ribagorda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11148–11149. (b) J. Li, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13774–13777.

¹⁰⁰ J. Taguchi, T. Ikeda, R. Takahashi, I. Sasaki, Y. Ogasawara, T. Dai, N. Kato, Y. Yamamoto, J. W. Bode, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 13847–13851.

¹⁰¹ M. L. Lepage, S. Lai, N. Peressin, R. Hadjerci, B. O. Patrick, D. M. Perrin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15257–15261.

¹⁰² (a) W.-X. Lv, Y.-F. Zeng, Q. Li, Y. Chen, D.-H. Tan, L. Yang, H. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10069–10073. (b) C. F. Lee, A. Holownia, J. M. Bennett, J. M. Elkins, J. D. St. Denis, S. Adachi, A. K. Yudin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 6264–6267.

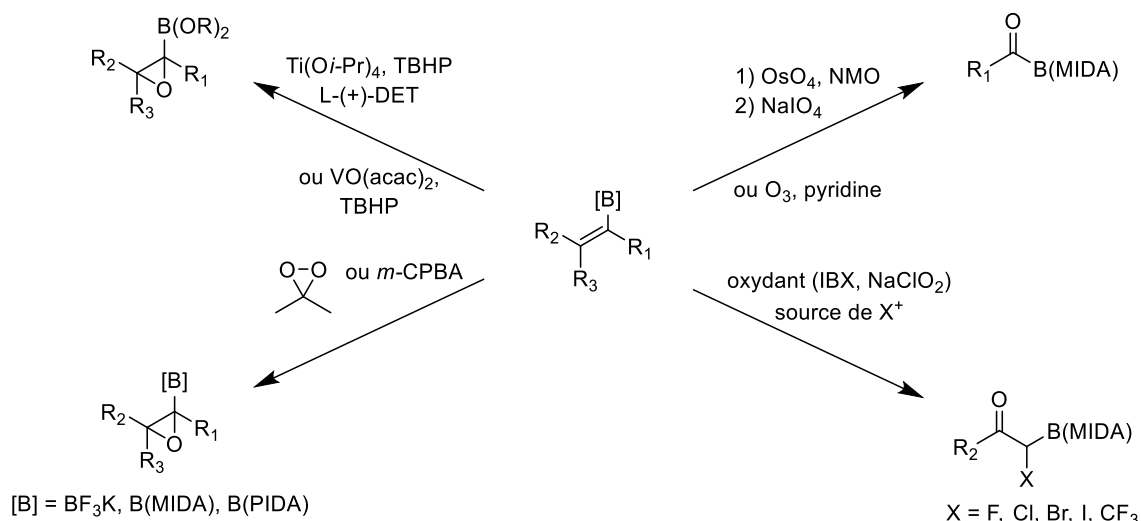


Schéma VIII.37 – Transformations oxydantes de la double liaison

De nombreuses méthodes d'hydrofonctionnalisation de la double liaison existent qui permettent d'installer une grande variété de substituants en alpha du bore, généralement de façon énantiosélective. Il est ainsi possible d'hydrogéner les esters boroniques alcéniques en présence d'un catalyseur d'iridium,¹⁰³ de réaliser l'hydroallylation¹⁰⁴ ou l'hydrosilylation¹⁰⁵ de la double liaison. La réaction d'hydroamination¹⁰⁶ des alcènes borylés 1,2-disubstitués développée par Hoshino et Miura est particulièrement intéressante car elle permet d'accéder à des esters boroniques α -aminés que l'on retrouve dans certains produits pharmaceutiques.

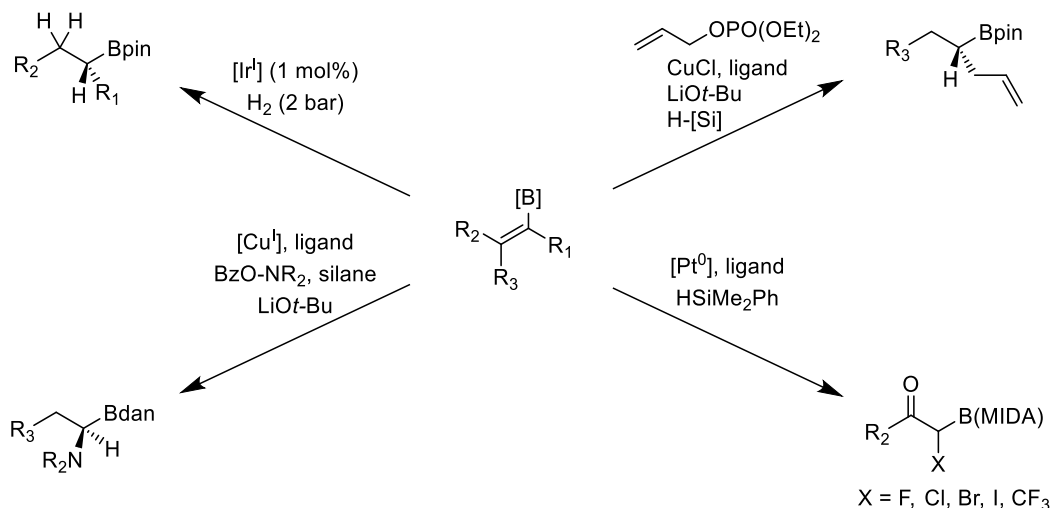


Schéma VIII.38 – Hydrofonctionnalisation

¹⁰³ A. Ganić, A. Pfaltz, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 6724–6728.

¹⁰⁴ (a) J. T. Han, W. J. Jang, N. Kim, J. Yun, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15146–15149. (b) J. Lee, S. Torker, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 821–826.

¹⁰⁵ A. A. Szymaniak, C. Zhang, J. R. Coombs, J. P. Morken, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2897–2901.

¹⁰⁶ D. Nishikawa, K. Hirano, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15620–15623.

La difonctionnalisation de la double liaison est également réalisable. Le groupe de Morken a ainsi démontré qu'il était possible d'obtenir un composé triborylé par diboration d'un ester boronique alcénique.¹⁰⁷ Les divers méthodes d'hydrofonctionnalisation ou de difonctionnalisation sont cependant limitées à des alcènes borylés 1,2-disubstitués.

Ces dernières années, une nouvelle voie d'utilisation des esters boroniques alcéniques a été développée basée sur l'usage de complexes boron-ates alcéniques. En 2016, le groupe de Morken a décrit une méthode de couplage croisé « connectif » (conjunctive cross-coupling) catalysé au palladium entre trois partenaires : un boronate alcénique, un organométallique et un organotriflate.¹⁰⁸ Ce couplage permet d'obtenir une large palette d'esters boroniques secondaires et tertiaires avec une excellente énantiosélectivité, les différentes modifications apportées à la réaction ayant permis d'améliorer sa compatibilité avec différents organométalliques et électrophiles (notamment en utilisant un catalyseur à base de nickel).¹⁰⁹ D'autres électrophiles, ne nécessitant pas l'usage d'un catalyseur métallique ont également été employés par les équipes de Denmark et d'Aggarwal.¹¹⁰

¹⁰⁷ J. R. Coombs, L. Zhang, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16140–16143.

¹⁰⁸ L. Zhang, G. J. Lovinger, E. K. Edelstein, A. A. Szymaniak, M. P. Chierchia, J. P. Morken, *Science* **2016**, *351*, 70–74.

¹⁰⁹ (a) G. J. Lovinger, M. D. Aparece, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3153–3160. (b) E. K. Edelstein, S. Namirembe, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5027–5030. (c) G. J. Lovinger, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17293–17296. (d) M. Chierchia, C. Law, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11870–11874. (e) J. A. Myhill, L. Zhang, G. J. Lovinger, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12799–12803. (f) J. A. Myhill, C. A. Wilhelmsen, L. Zhang, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15181–15185. (g) S. M. Koo, A. J. Vendola, S. N. Momm, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 666–669.

¹¹⁰ (a) R. J. Armstrong, C. Sandford, C. García-Ruiz, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4922–4925. (b) R. J. Armstrong, C. García-Ruiz, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 786–790. (c) Z. Tao, K. A. Robb, J. L. Panger, S. E. Denmark, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15621–15625.

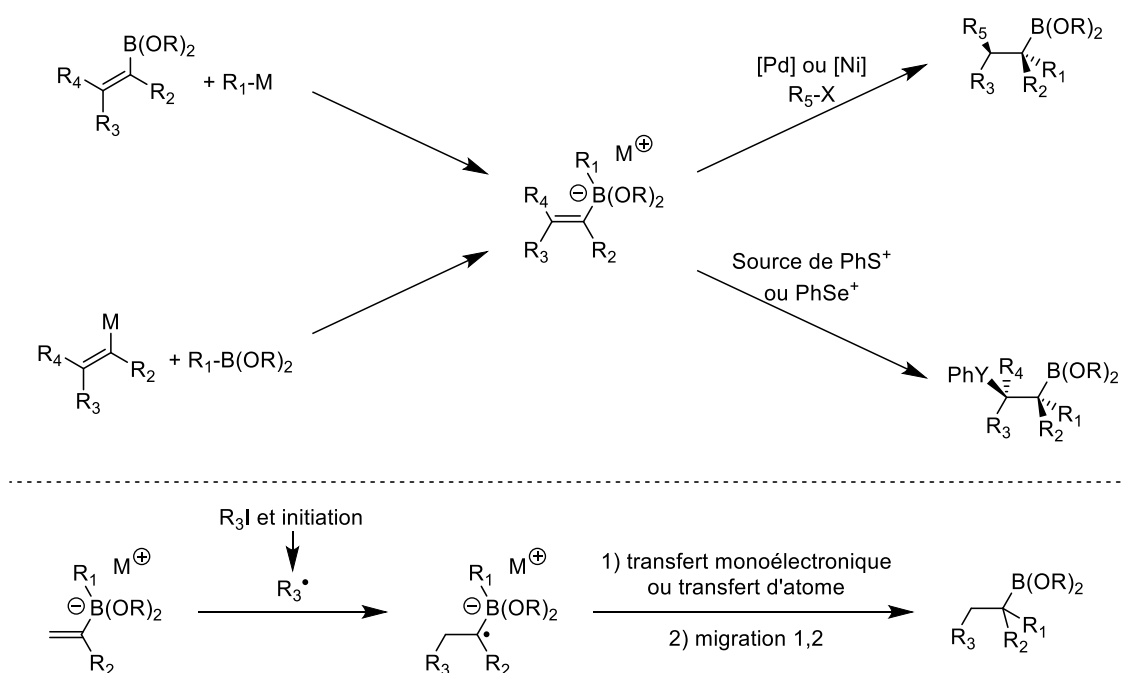


Schéma VIII.39 – Fonctionnalisation de complexes boron-ate

Une variante radicalaire, déjà abordée précédemment a ensuite été proposée par les groupes de Studer, Aggarwal et Renaud.¹¹¹ Dans ce cas, un radical issu d'un organoiodé s'additionne sur le complexe boron-ate, s'ensuit un transfert mono-électronique ou bien la capture d'un atome d'iode, puis la migration 1,2 du groupement porté par le bore. Différentes modifications de cette réaction, en particulier l'usage de furanes borylés ou de bicyclobutanes a permis d'étendre le champ d'application de cette transformation.¹¹²

Les esters boroniques alcéniques sont donc non seulement de très bons partenaires de couplage-croisé (Suzuki, Chan-Lam) mais constituent aussi d'excellents précurseurs à la synthèse d'esters boroniques saturés chiraux (par réaction de la double liaison catalysée par un métal ou par la présence d'un diol chiral sur le bore) et racémiques (par additions radicalaire sur la double liaison).

¹¹¹ (a) M. Kischkewitz, K. Okamoto, C. Mück-Lichtenfeld, A. Studer, *Science* **2017**, 355, 936–938. (b) M. Silvi, C. Sandford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5736–5739. (c) N. D. C. Tappin, M. Gnägi-Lux, P. Renaud, *Chem. – Eur. J.* **2018**, 24, 11498–11502.

¹¹² (a) Y. Wang, A. Noble, C. Sandford, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1810–1814. (b) C. Gerleve, M. Kischkewitz, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2441–2444. (c) G. J. Lovinger, J. P. Morken, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 2362–2368. (d) L. Lewis-Borrell, M. Sneha, I. P. Clark, V. Fasano, A. Noble, V. K. Aggarwal, A. J. Orr-Ewing, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 17191–17199.

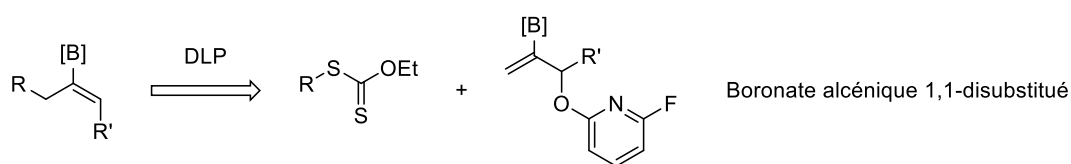
VIII.3. Synthèse des précurseurs

Comme on l'a vu dans la partie précédente, il existe de multiples façons d'aboutir à des esters boroniques alcéniques. Cependant la plupart d'entre elles reposent sur l'utilisation soit d'espèces organométalliques, de métaux rares ou bien de substrats pré-fonctionnalisés. La méthode la plus générale et sélective d'hydroboration (catalysée ou non) souffre cependant d'un problème majeur : la régiosélectivité de la transformation, en particulier lors de la synthèse d'esters boroniques alcéniques trisubstitués.

La chimie radicalaire n'a presque jamais été employée pour la synthèse de boronates alcéniques (Schéma **VIII.34**) et rarement avec un bon contrôle de la stéréochimie. L'emploi de la réaction d'allylation développée au laboratoire devrait permettre l'obtention d'esters boroniques alcéniques trisubstitués, de géométrie contrôlée, tout en bénéficiant de la tolérance fonctionnelle de la chimie radicalaire.

VIII.3.1. Principe général

On a vu en première partie que les éthers de fluoropyridyle substitués en position 2 forment de bons agents allylants. L'incorporation d'un groupement boryle sur cette position devrait être tolérée et le produit d'allylation sera un ester boronique alcénique. Il faut noter ici que le précurseur borylé est lui-même un ester boronique alcénique 1,1-disubstitué relativement facile à obtenir par les méthodes présentées dans la partie précédente.



VIII.3.2. Essais initiaux

La plupart des éthers de fluoropyridyle utilisés dans les travaux précédents du groupe sont obtenus par addition d'un organométallique vinylique sur un aldéhyde (Schéma **VIII.41**). On a donc commencé par étudier cette stratégie. Cependant, la lithiation directe de l'ester vinyloboronique de pinacol **VIII-31** n'a jamais été décrite. Un échange brome-lithium ou l'utilisation d'un zincique pourrait être employé à partir de l'ester boronique de l'ester 1-

bromovinylboronique **VIII-32**, cependant sa synthèse est peu efficace et requiert de nombreuses étapes.¹¹³

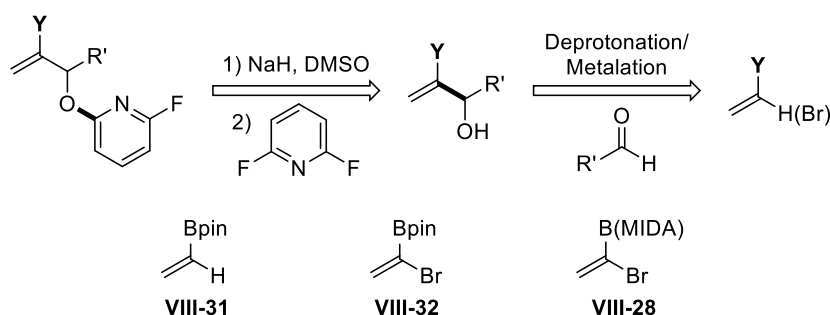


Schéma VIII.41 – Stratégie initiale de synthèse

Le 1-bromovinyl MIDA boronate **VIII-28** est commercial et relativement facile à préparer à grosse échelle.¹¹⁴ Il a été utilisé précédemment dans des couplages croisés catalysés au palladium par le groupe de Burke en exploitant la liaison C-Br. Toutes les tentatives pour effectuer un échange métal-brome ou la formation d'un magnésien afin de l'additionner sur un aldéhyde se sont soldées par des échecs. Seule la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi a fonctionné avec ce substrat et a fourni l'alcool allylique **VIII-33**, difficile à purifier. Cet alcool a ensuite été engagé dans la réaction de S_NAr avec la 2,6-difluoropyridine, mais l'éther souhaité n'a pas été obtenu et le précurseur s'est décomposé (probablement à cause des conditions basiques).

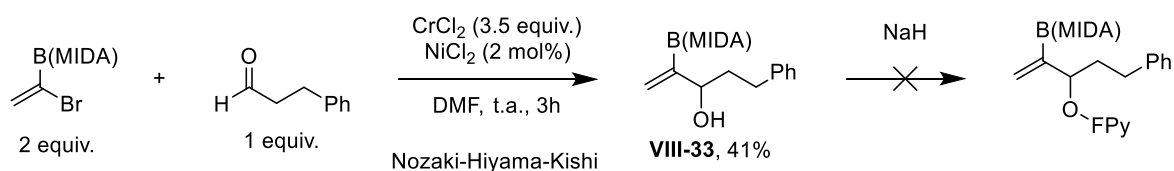


Schéma VIII.42 – Réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

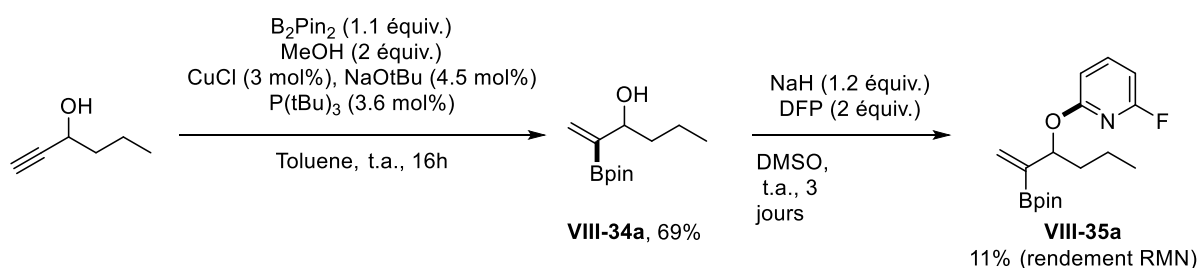
Bien que cette première voie d'accès soit très attrayante de par sa modularité, une alternative a été préférée. En effet, on a vu dans la partie précédente qu'il existe diverses méthodes pour effectuer l'hydroboration d'alcynes terminaux en position α , on peut donc partir d'alcools propargyliques pour obtenir les éthers allyliques souhaités.

¹¹³ S. J. Roseblade, I. G. Smilovic, Z. Casar, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 2654-2660.

¹¹⁴ E. M. Woerly, J. E. Miller, M. D. Burke, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7732-7740.

VIII.3.3. Hydroboration

Comme on l'a vu plus haut (partie VIII.2.1.1, schéma **VIII.23**), l'hydroboration régiosélective en α d'alcyne terminaux est relativement aisée tant que la chaîne carbonée comporte des groupements électroattracteurs. Les conditions développées par le groupe de Carretero sont applicables sur des alcools propargyliques et sur des éthers propargyliques. La première approche a été de partir de l'hexyn-3-ol ; l'hydroboration s'est effectivement révélée sélective mais l'installation du groupement fluoropyridyle n'a pas fonctionné. La réaction est alors particulièrement lente et un rendement faible de 11% (estimé à partir de la RMN du brut) a été obtenu après 3 jours de réaction (Schéma **VIII.43**), l'alcool initial **VIII-34a** est presque intégralement récupéré.

Schéma **VIII.43** – Hydroboration des alcools propargyliques

L'ordre des étapes a donc été inversé : installation en premier du groupement fluoropyridyle puis hydroboration de l'éther propargylique (Schéma **VIII.44**). La réaction des alcoolates sur la 2,6-difluoropyridine (**VIII-36** vers **VIII-37**) fournit les éthers propargyliques recherchés avec des rendements moyens à bons.

Les conditions de Carretero ont ensuite été employées sur les éthers propargyliques et, comme il était possible de le prévoir, l'hydroboration s'est faite uniquement en position α avec de bons rendements (le groupement fluoropyridyloxy est suffisamment électroattracteur pour garantir une bonne sélectivité). Dans le cas du composé tert-butylé **VIII-35d**, le rendement est particulièrement faible. Alors que les autres hydroborations étaient terminées en quelques heures, après deux jours, 40% du substrat de départ a été isolé. De plus, la régiosélectivité α/β est dans ce cas de 60 :40 contre des régiosélectivités supérieures à 90 :10 dans les autres cas, cela peut s'expliquer par le fort encombrement lié au groupement tert-butyle (et peut-être à des effets électroniques dû aux faibles effets inductifs donneurs). Le sel de tétrafluoroborate de tri-tert-butylphosphonium a été préféré à la tri-tertbutylphosphine car plus facile à stocker et à

manipuler. Le nombre d'équivalents de terbutanolate de sodium a été réévalué en conséquence par rapport à la procédure initiale.

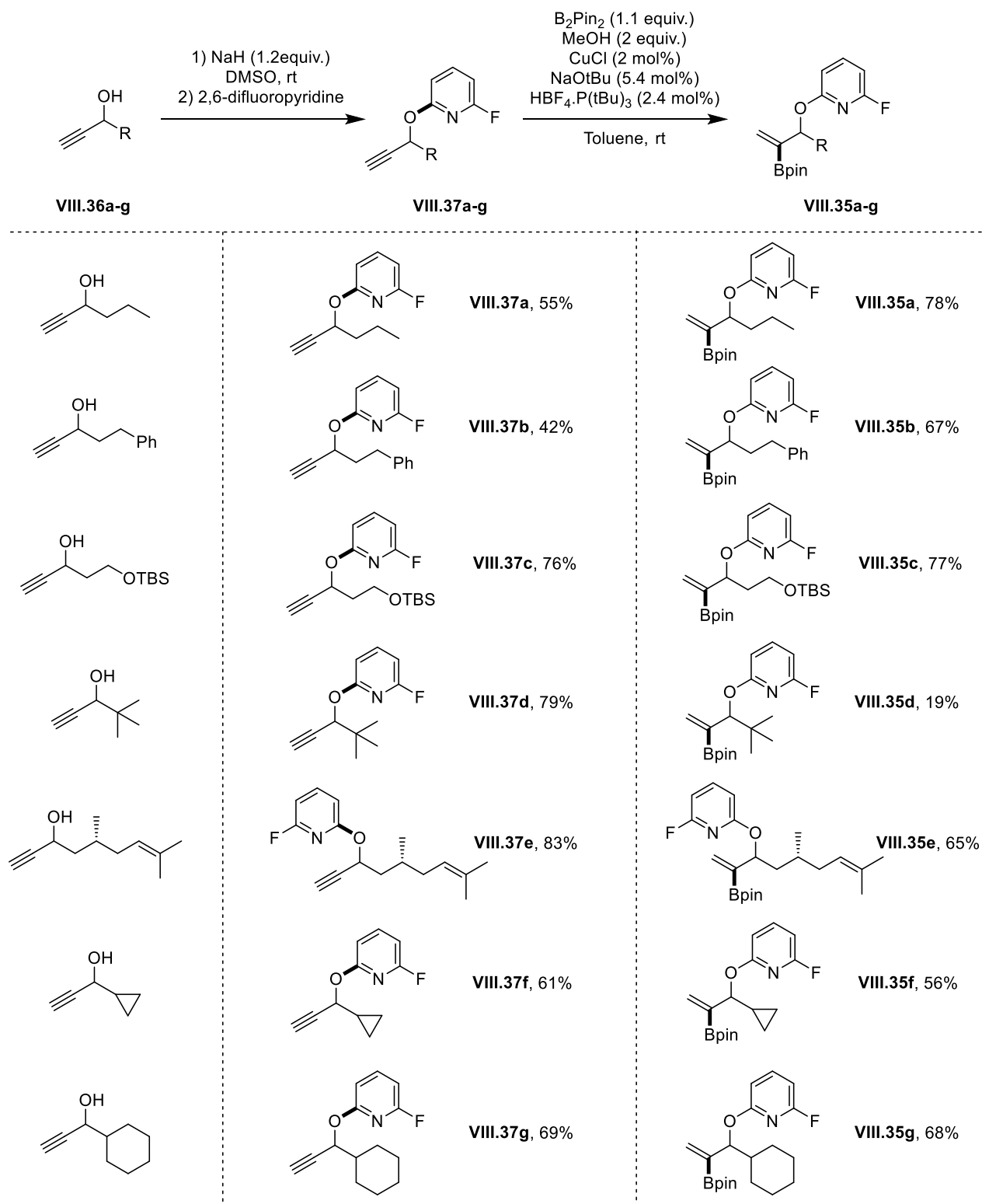


Schéma VIII.44 – Hydroboration des éthers propargyliques

Il faut noter qu'excepté l'hexyn-3-ol **VIII-36a**, les autres alcools propargyliques ont été synthétisé par addition du bromure d'éthynylmagnésium sur un aldéhyde. Seule une étape (l'hydroboration) a été ajoutée par rapport aux stratégies précédentes (addition d'un vinylmétal/ SN_{Ar}).

VIII.3.4. Cas des alcènes tetrasubstitués

L'ensemble des éthers allyliques **VIII-35a-g** présentés au-dessus n'ont qu'une chaîne alkyle au pied de la fonction éther (ils sont tous dérivés d'alcool propargyliques secondaires). Ces dérivés devraient fournir des oléfines trisubstituées après addition-fragmentation. Afin de synthétiser des oléfines tetrasubstituées, il faudrait partir d'éthers allyliques tertiaires **VIII-35** comme décrits dans le schéma **VIII.45a**.

Le 3-méthyl-pentyn-3-ol a tout d'abord été engagé dans les conditions d'hydroboration pour fournir l'alcool allylique borylé **VIII-34h**. Comme dans le cas précédent (schéma **VIII.43**), cet alcool ne réagit pas lorsqu'il est soumis aux conditions de substitution aromatique nucléophile. L'alcool propargylique a donc été engagé dans la réaction de SN_{Ar} et a fourni l'éther propargylique tertiaire **VIII-37h**. L'hydroboration de cet éther s'est cependant révélée impossible dans les conditions précédemment utilisées (après 4 jours, le substrat de départ est encore présent et de nombreux sous-produits apparaissent, dont l'homodimère du produit de départ). D'autres conditions devraient être testées mais devant le risque de réarrangement de Claisen accru pour les éthers allyliques tertiaires, il n'est pas certain que l'investissement en temps soit rentable.

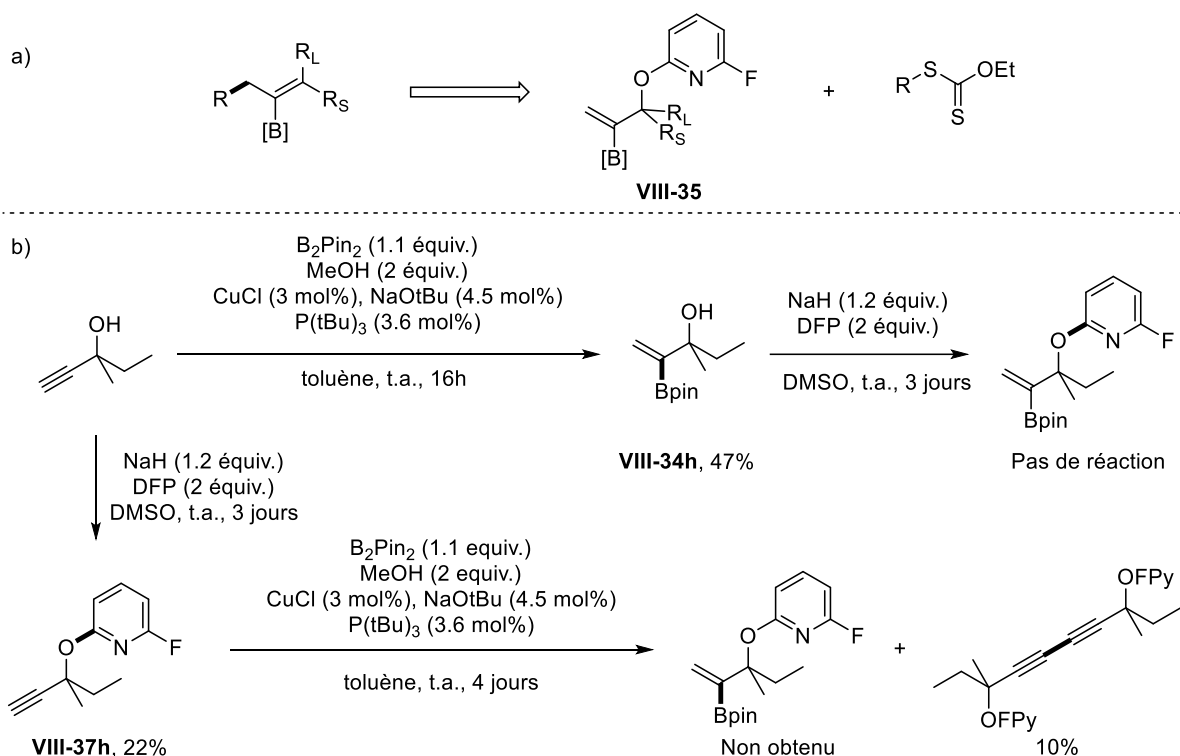


Schéma VIII.45 – Limites dans la synthèse des précurseurs

VIII.3.5. Premières additions et passage au MIDA boronates

Une fois les éthers allyliques borylés obtenus, la réaction d'addition-fragmentation a été testée sur ces substrats. Les xanthates d'acétone et de phtalimidométhyle ont été choisis afin de tester deux xanthates générant des radicaux de stabilités et de polarités légèrement différentes (Schéma VIII.46). Les composés **VIII-38a** et **VIII-38b** ont été obtenus comme prévu mais avec de faibles rendements et une sélectivité (Z)/(E) décevante. Dès les premiers tests, une légère modification a été effectuée par rapport aux versions précédentes de la réaction : cette fois le xanthate est employé en excès (ce qui semble logique étant donné l'effort de synthèse nécessaire pour accéder aux éthers allyliques). La synthèse de **VIII-38b** a tout de même été effectuée dans les conditions décrites dans les travaux précédents du groupe (un équivalent de xanthate et deux d'oléfine) mais le rendement s'est révélé plus faible (34% isolé contre 48% avec l'oléfine en défaut).

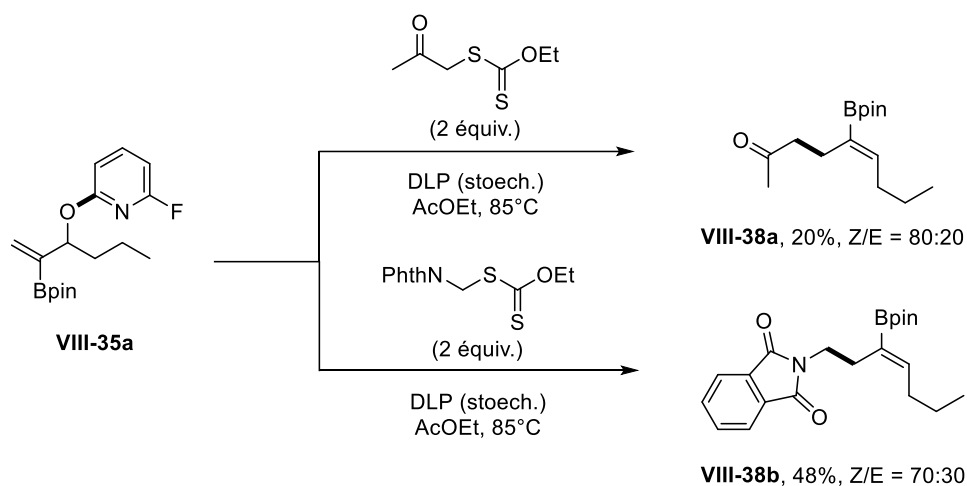


Schéma VIII.46 – Additions sur les esters de pinacol boroniques

Les faibles rendements obtenus peuvent s'expliquer par le fait que le radical au pied du bore formé après l'addition est trop stabilisé, ce qui rend l'élimination plus lente et laisse donc le temps à d'autres réactions parasites d'avoir lieu (contrairement à ce qu'on aurait pu attendre, le produit de di-addition n'a pas été observé en RMN et par HPLC-MS). Afin de réduire la stabilisation du radical issu de l'addition, la modification du diol porté par le bore est une méthode largement éprouvée au sein du groupe. Un bore tétravalent (MIDA boronate) ne peut pas stabiliser le radical en alpha, la fragmentation devrait donc être plus rapide. De plus, l'encombrement du groupement boryle augmente ce qui devrait donner une meilleure sélectivité.

Les esters boroniques de pinacol **VIII-35a-g** ont donc été transformés en esters boroniques de MIDA (MIDA boronates) **VIII-39a-g** selon deux méthodes différentes issues de la littérature (Schéma **VIII.47**). La première (voie **A**) repose sur le clivage du motif pinacol par action de l'acide periodique, puis estérification de l'acide boronique obtenu par le MIDA.¹¹⁵ Cette voie est rapide et ne nécessite pas un chauffage excessif, elle est particulièrement adaptée pour les substrats encombrés (**VIII-39d**) et les substrats plus fragiles (**VIII-39f**). La seconde méthode (voie **B**) repose sur un échange direct de ligand sur le bore facilité par la présence d'orthoformate de triéthyle (qui vient déplacer l'équilibre en piégeant le pinacol).¹¹⁶ Bien que directe et facile à mettre en œuvre, cette voie nécessite un chauffage poussé et peut se révéler assez lente, les rendements obtenus sont néanmoins meilleurs de manière générale.

¹¹⁵ M. L. Lepage, S. Lai, N. Peressin, R. Hadjerci, B. O. Patrick, D. M. Perrin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15257–15261.

¹¹⁶ J. Taguchi, T. Ikeda, R. Takahashi, I. Sasaki, Y. Ogasawara, T. Dai, N. Kato, Y. Yamamoto, J. W. Bode, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 13847–13851.

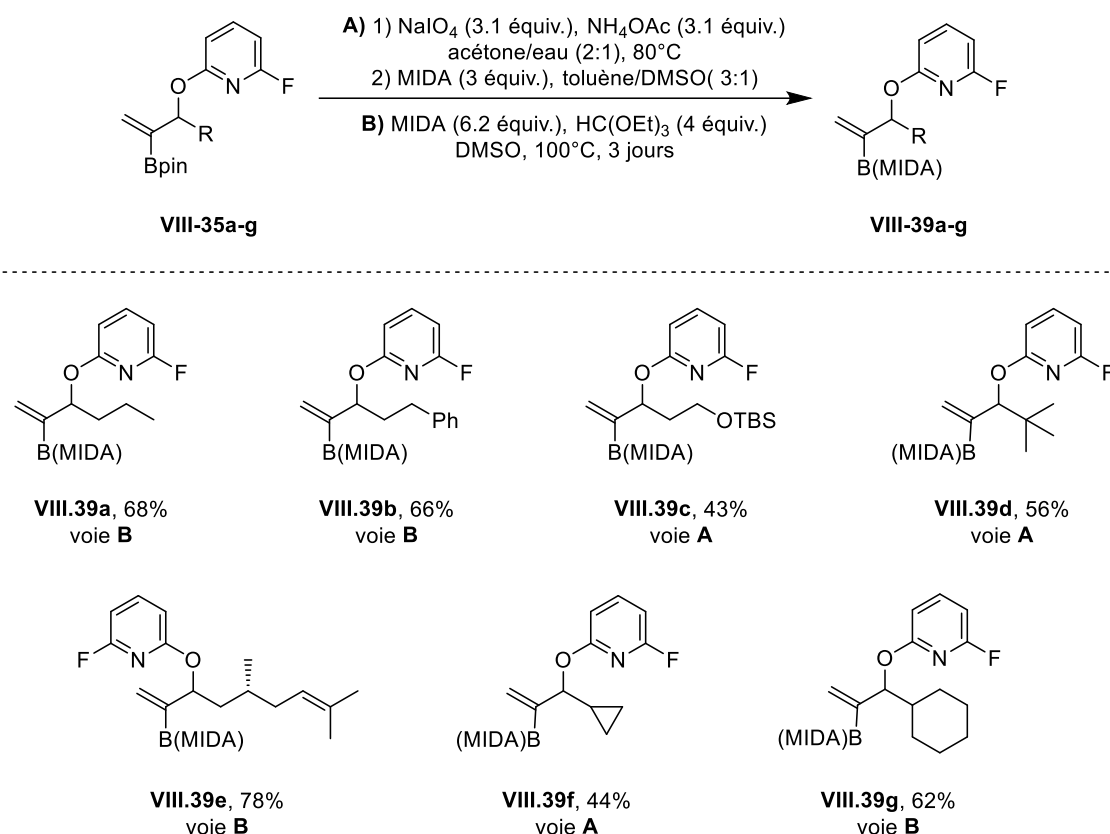


Schéma VIII.47 – Conversion en esters de MIDA boroniques

VIII.4. Formation des esters boroniques alcéniques

VIII.4.1. Résultats

Une fois les MIDA boronates vinyliques **VIII-39a-g** obtenus, ils ont été engagés dans la réaction d'addition/fragmentation avec divers xanthates (Schéma **VIII.48**). Les alcènes borylés trisubstitués **VIII-40a-p** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements et une excellente sélectivité (généralement supérieure à 90:10) en faveur de l'alcène (Z).

Les exemples **VIII-40a** à **VIII-40j** permettent d'apprécier les nombreux groupements fonctionnels qui peuvent être introduits par la chimie des xanthates : cétone, amide de Weinreb, ester, imide, lactone et groupements polyfluorés. Le composé **VIII-40p**, issu de l'addition du xanthate dérivé de la fludrocortisone,¹¹⁷ illustre parfaitement la grande tolérance de cette

¹¹⁷ La fludrocortisone est un corticoïde utilisé pour soigner des maladies hormonales et fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS : World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd List, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.02). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

réaction car bien qu'il possède de nombreux groupement fonctionnels (cétone, énone, fluor, alcool secondaire et tertiaire) aucune protection de ceux-ci n'est nécessaire.

Les faibles rendements obtenus pour les composés **VIII-40d** et **VIII-40e** sont surprenants et proviennent peut-être d'un ralentissement de l'élimination (ou de l'étape d'addition), mais la chute de la sélectivité peut s'expliquer par l'encombrement apporté par le groupement tertiaire (on se retrouve dans un cas où l'encombrement du groupe B(MIDA) doit être comparé avec un équivalent de néopentyle, voir la partie suivante).

L'influence de la chaîne portée par l'éther allylique peut être analysée à travers les exemples **VIII-40k** à **VIII-40o**. Les groupements alkyles simples, cyclopropyle et cyclohexyle ne semblent pas entraver la réaction, tandis que la présence d'un groupement *tert*-butyle (dans **VIII-40l**) abaisse grandement le rendement. La présence d'une autre double liaison dans **VIII-40o** semble faciliter les réactions parasites et conduit donc à une chute du rendement.

Les réactions décrites dans le schéma **VIII.48** ont été conduites sur des quantités de précurseur vinylique allant de 0.25 mmol à 0.60 mmol, cependant la synthèse de **VIII-40a** a pu être menée sur une échelle de 4.00 mmol sans modifier les conditions. Le rendement est alors légèrement meilleur (81% contre 75%) et la sélectivité n'est pas altérée.

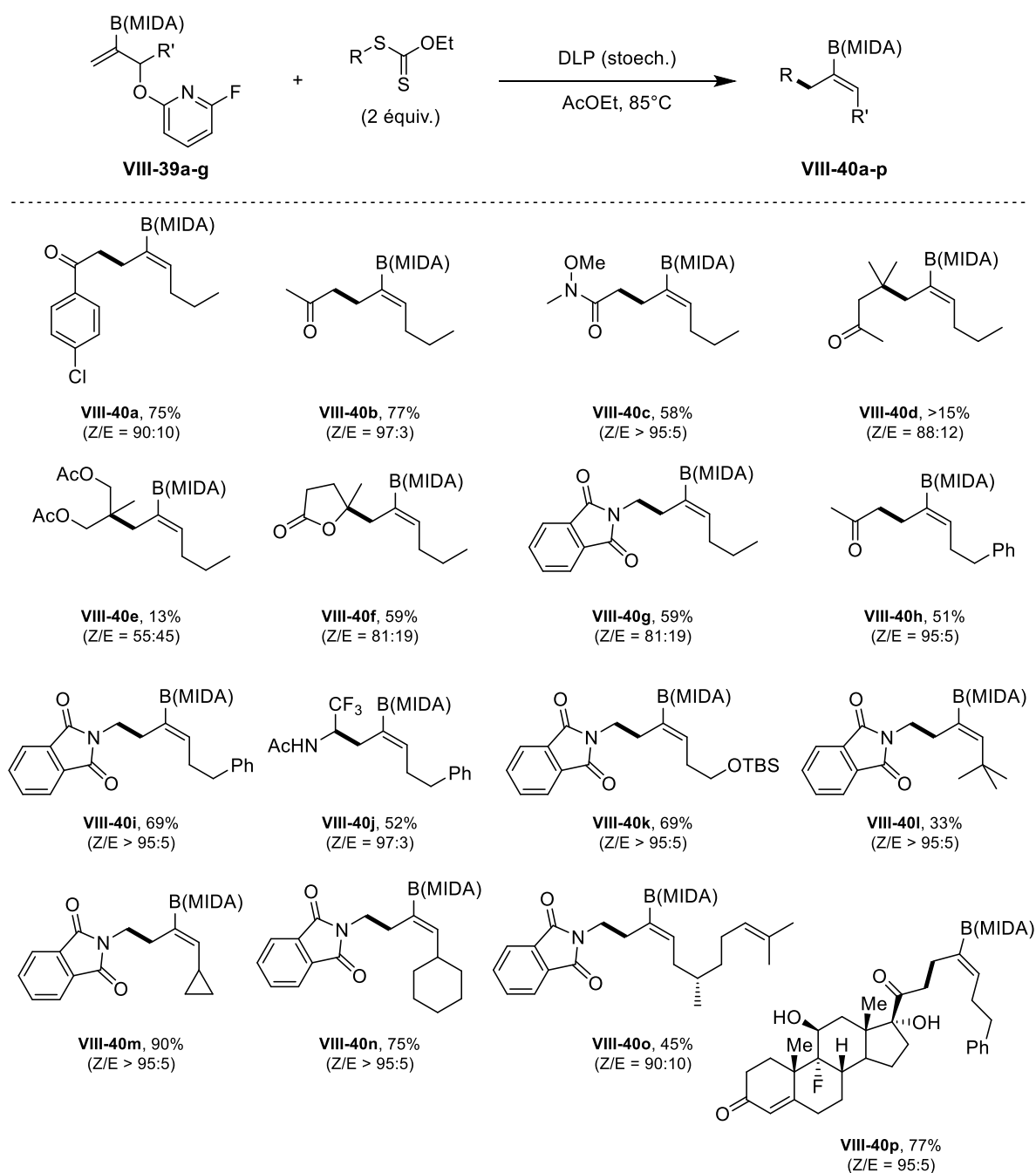


Schéma VIII.48 – Obtention des esters boroniques par allylation radicalaire

Comme on a pu le voir dans les autres chapitres, une des forces de la chimie des xanthates réside dans la possibilité de réaliser des additions successives et donc de former plusieurs liaisons C-C de manière intermoléculaire. La synthèse de l'ester boronique **VIII-40q** illustre cette propriété. Ainsi, le xanthate d'acétonitrile a tout d'abord été additionné sur le N-vinylphthalimide en utilisant des quantités sous-stœchiométriques de DLP.¹¹⁸ Le nouveau xanthate **VIII-41** issu de cette addition a ensuite été engagé dans la réaction d'allylation

¹¹⁸ B. Quiclet-Sire, G. Revol, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6656-6666.

radicalaire décrite plus haut pour donner le MIDA boronate **VIII-40q** avec un bon rendement et une bonne sélectivité pour la géométrie (Z). Le xanthate, la première oléfine et l'agent allylant peuvent être modifiés et on peut ainsi obtenir une multitude de composés issus de séquence réactionnelles à trois composants.

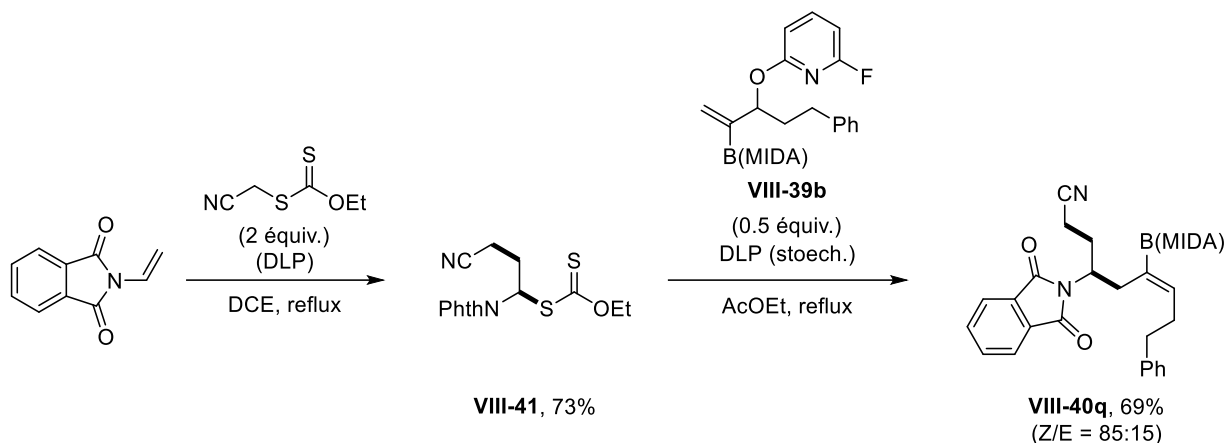


Schéma VIII.49 – Additions successives

VIII.4.2. Stéréochimie

Les réactions décrites dans la sous-partie précédente présentent pour la plupart une très bonne sélectivité entre les deux isomères (Z) et (E). Comme expliqué dans la partie VIII.1.2.2 cette sélectivité provient de la différence de stabilité entre les rotamères **VIII-43a** et **VIII-43b** (afin que l'élimination ait lieu, la SOMO doit être dans le même axe que l'orbitale σ^* de la liaison C-O, ce qui correspond aux rotamères représentés). Dans le rotamère **VIII-43a** la gêne stérique est minimisée car le groupement le plus encombrant (le groupement B(MIDA)) est du même côté que l'hydrogène. A travers cette représentation, on conçoit clairement que plus le groupement R, importé par le xanthate, est volumineux, plus la forme **VIII-43b** sera favorisée, et donc plus la sélectivité sera mauvaise (ce qui est observé dans le cas de la formation de **VIII-40e**). Afin de remédier à cela, il serait possible de remplacer le MIDA par des groupements encore plus volumineux tel que le PIDA (un acide iminodiacétique dérivé du pinène). Ces substituants chiraux permettent également de réaliser des transformations diastéréosélectives sur la double liaison.¹¹⁹

¹¹⁹ J. Li, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13774–13777.

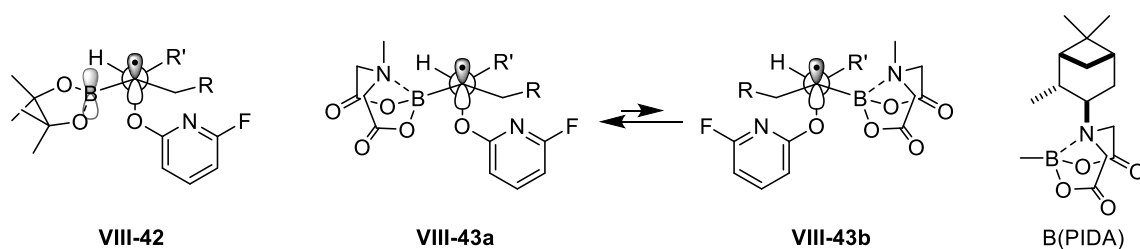


Schéma VIII.50 – Stéréosélectivité de la transformation

La sélectivité moins forte observée dans le cas des esters boroniques de pinacol s'explique assez bien au vu de la différence d'encombrement entre les groupements Bpin et B(MIDA). Il est cependant intéressant de noter que dans ce cas, la réaction favorise tout de même la formation de l'alcène (Z). Le groupe d'Aggarwal a récemment déterminé que la valeur A du groupement Bpin est de $0.38 \text{ kcal.mol}^{-1}$.¹²⁰ C'est près de deux fois moins que le groupement thiophényle (SPh, valeur A de $0.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$) qui pourtant donne le produit de régiosélectivité inverse lors de la réaction d'allylation. Ceci peut s'expliquer par la différence dans les longueurs des liaisons C-B (1.57 Å pour la liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-B}$) et C-S (1.81 Å). Le descripteur qui semble le plus adapté pour décrire l'encombrement d'un groupe et prenant en compte la longueur de la liaison semble ici être le pourcentage de volume enfoui ($\%V_{\text{Bur}}$ pour « percent buried volume ») généralement utilisé pour les ligands.¹²¹ D'après les valeurs obtenues par Aggarwal *et al.* à l'aide de l'outil développé par le groupe de Cavallo, le pourcentage de volume enfoui est plus important pour le groupement Bpin que pour le groupement éthyle, ce qui n'est pas le cas lorsque l'on compare les valeur A ou d'autres descripteurs.

Bien que jusqu'ici, le pourcentage de volume enfoui ait presque exclusivement été utilisé pour comparer des ligands, des tables avec les groupements couramment rencontrés en chimie organique (comparables aux tables de valeurs A) pourraient permettre d'expliquer et de prévoir la stéréosélectivité de certaines réactions, en particulier l'ensemble des réactions d'allylation à partir d'éthers allyliques.

¹²⁰ V. Fasano, A. W. McFord, C. P. Butts, B. S. L. Collins, N. Fey, R. W. Alder, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 22403-22407.

¹²¹ $\%V_{\text{Bur}}$ correspond au pourcentage du volume d'une sphère ($r = 3.5 \text{ Å}$) autour d'un centre métallique occupé par un ligand : (a) A. C. Hillier, W. J. Sommer, B. S. Yong, J. L. Petersen, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics* **2003**, 22, 4322-4326. (b) L. Falivene, R. Credendino, A. Poater, A. Petta, L. Serra, R. Oliva, V. Scarano, L. Cavallo, *Organometallics* **2016**, 35, 2286-2293. (c) L. Falivene, Z. Cao, A. Petta, L. Serra, A. Poater, R. Oliva, V. Scarano, L. Cavallo, *Nat. Chem.* **2019**, 11, 872-879.

VIII.5. Fonctionnalisation

Comme abordé dans la partie VIII.2, les esters boroniques alcéniques sont avant tout recherchés comme intermédiaires de synthèse, le groupement boryle et la double liaison pouvant être modifié de diverses manières.

VIII.5.1. Modifications effectuées

La plupart des réactions menées sur des esters boroniques alcéniques dans la littérature sont réalisées sur des esters boroniques de pinacol. Le MIDA boronate **VIII-40a** a donc été converti en ester boronique de pinacol **VIII-38c** avec un très bon rendement et la conservation de la stéréochimie, ce qui rejoint la méthode décrite plus haut dans le schéma **VIII.46**.¹²² Cependant, le groupement B(MIDA) peut lui aussi être transformé avec les mêmes réactions que le groupement Bpin tant que ces réactions sont effectuées en milieu basique (on a ainsi des réactions monotopes où l'acide boronique est formé puis réagit directement). Ainsi, en appliquant les conditions du groupe de Burke pour la réaction de Suzuki-Miyaura pour les MIDA boronates,¹²³ le boronate **VIII-40a** a été couplé avec la 4-iodoanisole pour fournir l'alcène trisubstitué **VIII-44** avec un bon rendement et sans érosion de la stéréochimie.

¹²² E. M. Woerly, J. Roy, M. D. Burke, *Nature Chem* **2014**, 6, 484–49.

¹²³ H. M. S. Haley, A. G. Hill, A. I. Greenwood, E. M. Woerly, C. M. Rienstra, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15227–15240

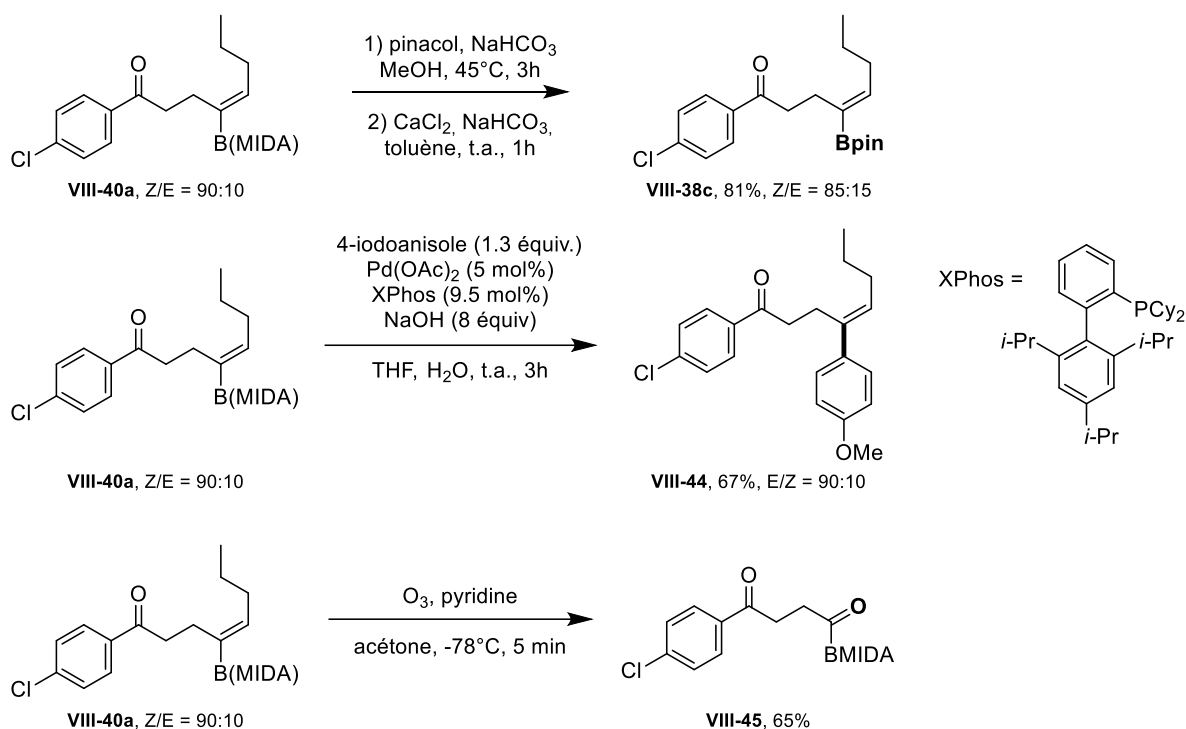


Schéma VIII.51 – Fonctionnalisation des esters boroniques alcéniques

La force des esters boroniques de MIDA provient de leur purification facile et de leur stabilité dans des conditions oxydantes, diverses modifications de la double liaison sont donc rendues possibles pour les MIDA boronates alcéniques.¹²⁴ L'ozonolyse de l'alcène borylé **VIII-40a** a ainsi conduit à la formation du boronate d'acyle **VIII-45** avec un bon rendement.¹²⁵ Les boronates d'acyles sont des composés qui ont profité de nombreux développements ces dernières années, à la fois dans les voies d'accès à ceux-ci et dans les utilisations qui peuvent en être faites. On peut notamment les utiliser dans la synthèse d'hétérocycles borylés (le dicarbonyl 1,4 **VIII-45** pourrait potentiellement être converti en pyrrole) ou dans des réactions de formation d'amide (en les couplant avec des hydroxylamines, à température ambiante et en milieu aqueux, ce qui rend la transformation très attractive).¹²⁶

¹²⁴ Sur l'intérêt des MIDA boronates : (a) H. Wang, Y.-F. Zeng, W.-X. Ly, D.-H. Tan, *Synlett* **2018**, 29, 1415–1420. (b) E. E. Lin, JQ. Wu, F. Schäfers, XX. Su, KF. Wang, JL. Li, Y. Chen, X. Zhao, H. Ti, Q. Li, TM. Ou, F. Glorious, H. Wang *Commun. Chem.*, **2019**, 2, 34.

¹²⁵ J. Taguchi, T. Ikeda, R. Takahashi, I. Sasaki, Y. Ogasawara, T. Dai, N. Kato, Y. Yamamoto, J. W. Bode, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 13847–13851.

¹²⁶ (a) F. K. Scharnagl, S. K. Bose, T. B. Marder, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 1738–1752. (b) A. Stermann, I. Sosic, S. Gobec, Z. Casar, *ACS Omega*, **2020**, 5, 17868–17875. (c) D. Wu, J. Taguchi, M. Tanriver, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 16847–16858.

VIII.5.2. Modifications potentielles

L'époxydation des MIDA boronates alcéniques est censée être relativement aisée cependant lorsque les conditions décrites par Burke et Yudin¹²⁷ ont été employées sur le composé **VIII-40a**, un mélange complexe a été obtenu (schéma **VIII.52**). Il est probable que le substrat choisi n'ait pas été idéal pour cette transformation, la présence de l'acétophénone a pu décomposer le produit d'époxydation.

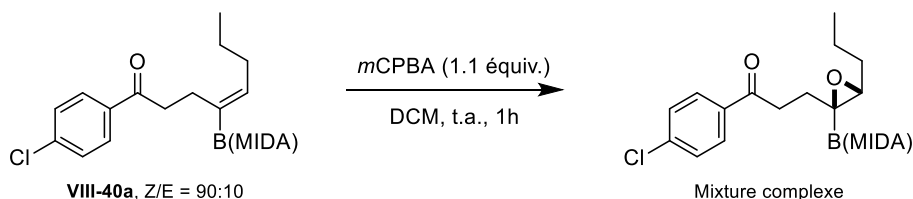


Schéma VIII.52 – Tentatives de modifications échouées

Une des réactions parasites inhérentes à la chimie des esters boroniques est la protodéborylation de ceux-ci. L'utilisation des MIDA boronates permet en général d'éviter cette réaction cependant dans le cas présent elle pourrait se révéler très utile. En effet, remplacer le groupement boryle par un hydrogène permettrait de synthétiser des alcènes de géométrie (Z), ce qui compléterait les méthodes déjà développées au sein du groupe dans le cas des sulfones.

réf. 128

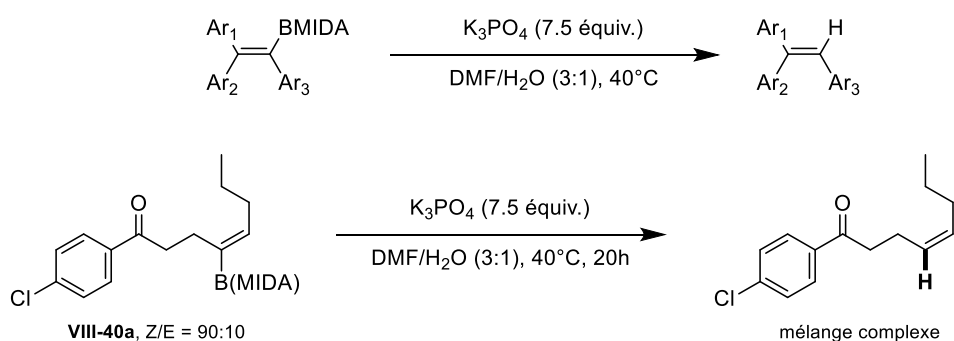


Schéma VIII.53 – Formation d'alcènes de géométrie Z

Les groupes de Wang et Glorius ont conjointement développé une synthèse d'alcènes borylés portant trois groupement aryles à partir de boronates alcéniques.¹²⁸ La protodéborylation de ces boronates alcéniques à l'aide du phosphate de potassium en présence

¹²⁷ (a) Z. He, A. K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13770–13773. (b) J. Li, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13774–13777

¹²⁸ E. E. Lin, J.-Q. Wu, F. Schäfers, X.-X. Su, K.-F. Wang, J.-L. Li, Y. Chen, X. Zhao, H. Ti, Q. Li, T.-M. Ou, F. Glorius, H. Wang, *Commun. Chem.* **2019**, *2*, 34.

d'eau permet ensuite la formation d'alcène triarylés. L'utilisation de ces conditions sur le boronate **VIII-40a** a fourni un mélange complexe sans traces du produit protodéborylé. D'autres conditions mériteraient d'être explorées, étant donné que les conditions de protodéborylation sont en général très douces. On aurait alors une méthode formelle d'oléfination sélective pour la géométrie (Z).

En conclusion, la synthèse stéréosélective et modulaire d'esters boroniques alcéniques trisubstitués a été réalisée. Elle repose sur la méthode d'allylation par des éthers allyliques développée au laboratoire et sur l'hydroboration régiosélective d'alcyne pour la préparation des agents allylants. Il est ainsi possible d'accéder à une grande variété de MIDA boronates alcéniques de géométrie (Z) qui peuvent ensuite être transformés en alcènes trisubstitués, en acylboronates... Dans cette réaction le groupe fluoropyridoxyle joue un rôle central, à la fois de groupement directeur (car électroattracteur) pour l'étape de protoboration, et de groupement partant radicalaire.

Cette méthode vient compléter les différentes méthodes d'allylation radicalaires développées au laboratoire (voir partie **VIII.1.2**) et ajoute les esters boroniques alcéniques parmi les structures maintenant accessibles. La stratégie employée pour la synthèse de ces derniers (en particulier le fait de partir d'un éther propargylique) peut être étendue pour accéder à d'autres composés.

Les halogénures alcéniques constituent une classe de composés omniprésente dans les réactions de couplage catalysés par des métaux de transition et en tant que précurseur pour divers espèces organométalliques (organomagnésiens, lithiens...). L'obtention d'halogénures alcéniques de géométrie contrôlée est cependant loin d'être un problème trivial, en particulier en l'absence de groupements fonctionnels à proximité de la double liaison. Dans le cas des bromures alcéniques, leur synthèse peut se faire par une variante de la réaction de Wittig-Schlosser¹²⁹ qui fournit les dérivés de géométrie (E). Il est possible d'accéder aux dérivés (Z) à partir d'alcyne par réaction de bromo-allylation développée par le groupe de Kaneda¹³⁰ ou par

¹²⁹ (a) M. Schlosser, K.-F. Christmann, *Synthesis* **1969**, 1969, 38–39. (b) D. M. Hodgson, T. Arif, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16500–16501.

¹³⁰ (a) K. Kaneda, T. Uchiyama, Y. Fujiwara, T. Imanaka, S. Teranishi, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 55–63. (b) S. Saint-Auret, H. Abdelkafi, D. L. Nouen, L. Guenin-Macé, C. Demangel, P. Bissere, N. Blanchard, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7518–7522.

un couplage décrit par le groupe Trost, catalysé au Ruthénium, faisant intervenir une source d'ion bromure (LiBr), un alcyne et un accepteur de Michael.¹³¹ L'intervention de groupement fonctionnel sur des alcènes fonctionnalisés est une autre possibilité, en particulier à partir d'esters boroniques alcéniques (et ce avec inversion,¹³² ou rétention¹³³ de la géométrie de la double liaison).

Les alcènes bromés trisubstitués et tetrasubstitués constituent donc des cibles particulièrement attractives et la méthode d'allylation radicalaire à partir d'éthers allyliques permettrait d'éviter l'usage de métaux rares et de bases fortes. Des premiers essais ont été réalisés dans le laboratoire par Laurent Debien (Schéma VIII.54a), mais bien qu'il ait réussi à obtenir l'alcool allylique **VIII-45**, la réaction de substitution aromatique n'a pas eu lieu et un mélange complexe contenant l'éther propargylique a été obtenu.

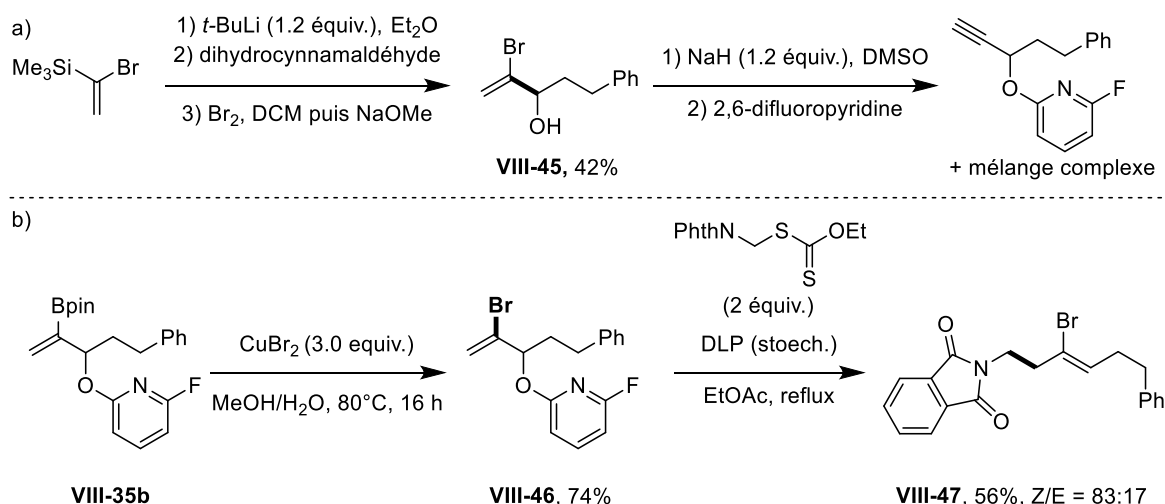


Schéma VIII.54 – Formation de bromures alcéniques

Cependant, les éthers allyliques bromés peuvent être obtenus à partir des éthers allyliques borylés synthétisés dans ce projet. Ainsi, l'ester boronique **VIII-35b** a été converti en bromure **VIII-46**, par réaction avec un excès de CuBr_2 ,^{133c} avec un bon rendement (Schéma VIII.54b). L'addition du xanthate de phthalimidométhyle sur l'éther allylique bromé a fourni l'alcène bromé **VIII-47** avec un rendement moyen et une bonne sélectivité en faveur du composé (Z).

¹³¹ (a) B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 360–362. (b) B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7376–7389.

¹³² (a) H. C. Brown, Tsutomu. Hamaoka, N. Ravindran, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6456–6457. (b) H. C. Brown, N. G. Bhat, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 21–24.

¹³³ (a) J. M. Murphy, X. Liao, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15434–15435. (b) T. Miura, J. Nakahashi, W. Zhou, Y. Shiratori, S. G. Stewart, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 10903–10908. (c) J. Chen, S. Gao, J. D. Gorden, M. Chen, *Org. Lett.* **2019**, 21, 4638–4641.

Cette sélectivité est particulièrement intéressante car elle complète celle obtenue dans le cas des composés borylés. Elle peut s'expliquer par l'encombrement relativement faible du brome (valeur A entre 0.4 et 0.5 kcal.mol⁻¹ contre 1.8 kcal.mol⁻¹ pour le groupement éthyle) et la longueur de la liaison C-Br (1.94 Å contre 1.54 Å pour la liaison C-C). Ainsi plus l'encombrement issu du xanthate sera fort, plus la sélectivité devrait être bonne. De plus, bien que cette preuve de concept ait été réalisé avec le composé bromé, l'éther allylique chloré peut-être obtenu de la même manière (réaction avec CuCl₂) ; et ainsi fournir des chlorures alcéniques après addition d'un xanthate. La sélectivité risque cependant d'être moins bonne (valeur A du chlore similaire au brome, mais la liaison C-Cl fait seulement 1.77 Å). L'obtention de dérivés iodés devrait aussi être possible par réaction avec du diiode ou le *N*-iodosuccinimide en milieu basique.¹³⁴

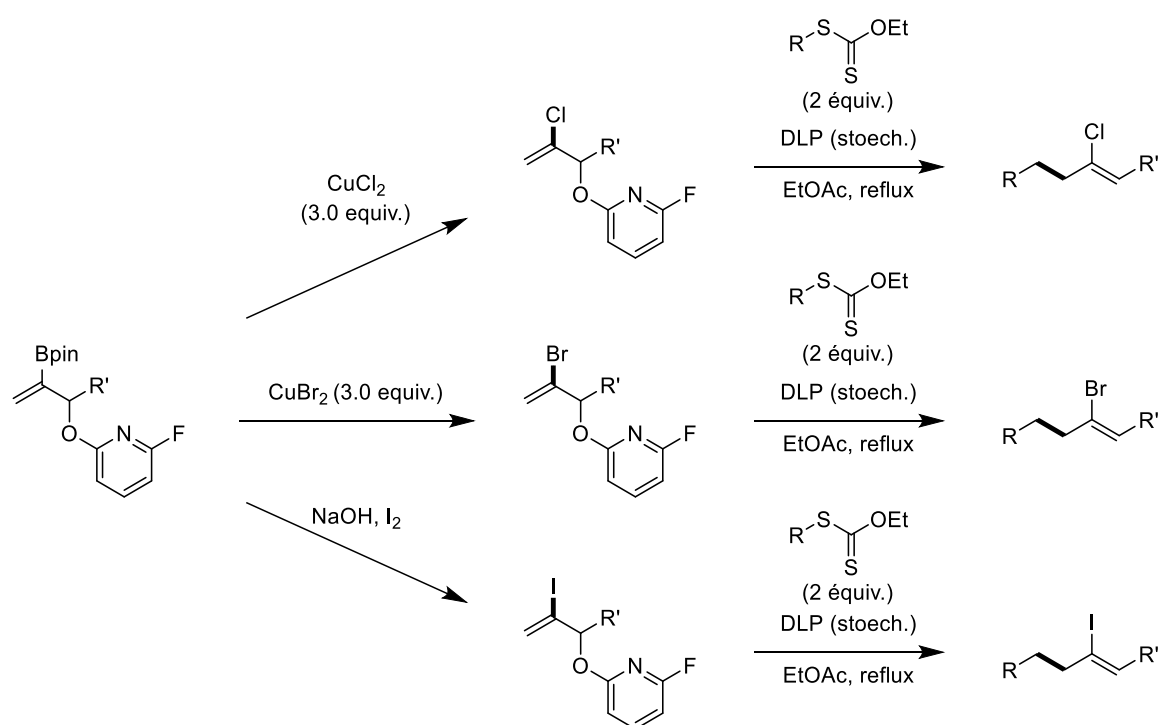


Schéma VIII.55 – Formation d'halogénures alcéniques à partir d'un même intermédiaire

A partir des éthers allyliques borylés, il devrait être possible de couvrir la synthèse de l'ensemble des halogénures allyliques et ainsi d'explorer les différences en termes de sélectivité observées.

¹³⁴ (a) H. C. Brown, Tsutomu. Hamaoka, N. Ravindran, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5786–5788. (b) N. Xu, J. Xu, Q. Zhu, C. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 2403–2407. (c) C. Y. Bemis, C. N. Ungarean, A. S. Shved, C. S. Jamieson, T. Hwang, K. S. Lee, K. N. Houk, D. Sarlah, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 6006–6017.

Chapitre IX.Synthèse de silanes alcéniques

Les organosilanes, comme les composés organoborés, ont plus vocation, en chimie organique, à être des intermédiaires de synthèse que des produits aux propriétés pharmaceutiques intéressantes. En particulier, les silanes allyliques et alcéniques constituent une classe de composés stables qui peuvent réagir en tant que nucléophiles dans diverses réactions d'allylation/vinylation. Une autre force des silanes vinyliques réside dans leur capacité à échanger le groupement silyle avec un autre groupement électrophile par addition puis désilylation, et ce en conservant la géométrie de la double liaison.

En particulier, il est possible de réaliser la protodésilylation ou la bromo/iodo-désilylation des silanes vinyliques. Obtenir un silane alcénique de géométrie contrôlée revient donc, en principe, à accéder à des alcènes et des halogénures alcéniques à la géométrie contrôlée.

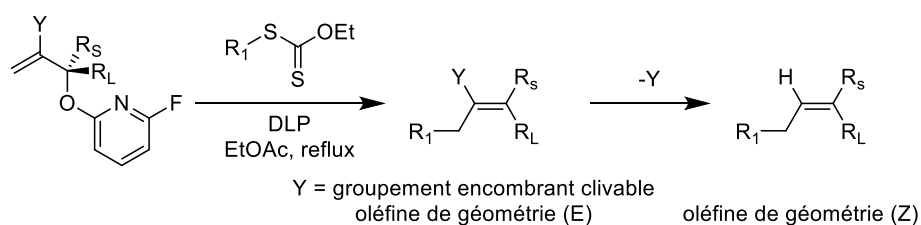


Schéma IX.1 – Stratégie pour la formation d'oléfines (Z)

La réaction d'allylation radicalaire à l'aide des éthers allyliques semble être particulièrement adaptée à la synthèse de silanes alcéniques. En effet les groupements silyles (triméthylsilyle, triéthylsilyle, diméthylphénylsilyle...) sont considérés comme très encombrants, ils devraient donc permettre un bon contrôle de la stéréochimie des silanes alcéniques obtenus. Ces produits devraient ensuite pouvoir être modifiés en alcènes ou en halogénures alcéniques, ce qui devrait permettre de compléter la méthodologie existante avec les sulfones alcéniques (selon la logique du schéma **IX.1**).

Ce chapitre rassemble des résultats expérimentaux non publiés majoritairement obtenus par Alexandre Simon lors de son stage au LSO durant l'été 2020, ces résultats sont exploratoires et ont permis d'évaluer le potentiel du projet. Ce projet est en ce moment poursuivi par le Dr. Xin Liu, post-doctorant au sein du laboratoire.

IX.1. Les silanes alcéniques

Les silanes alcéniques forment une des classes de composés organosilylés les plus intéressantes, du fait de leur réactivité et leur robustesse.

Il existe de très nombreuses façons de construire des alcènes silylés, en particulier les alcènes 1,2-disubstitués.¹ Cependant la tâche devient nettement plus complexe lorsqu'il s'agit d'obtenir des alcènes tri- et tetrasubstitués, la réaction d'allylation radicalaire devrait en principe fournir des oléfines silylées trisubstituées, la partie qui va suivre va donc se focaliser sur la synthèse et l'usage de ces alcènes.

IX.1.1. Voies de synthèse des silanes alcéniques

Parmi les méthodes de synthèse de silanes alcéniques 1,2-disubstitués qui ne seront pas approfondies dans la suite, on peut citer les oléfinations de Takai² et de Peterson³ qui à partir d'un aldéhyde et d'un synthon C1 ($\text{Me}_3\text{SiCHBr}_2$ et $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{CHCl}$) fournissent des alcènes silylés de géométrie (E). La réaction de silyl-Heck permet également d'aboutir à ces composés à partir d'une oléfine terminale et d'un halosilane (ISiMe_2Ph par exemple).⁴ La métathèse de vinylsilane n'est par ailleurs possible que lorsque le groupement silyle est activé (silanols, alcoxysilanes, chlorosilanes et fluorosilanes).⁵

La voie d'accès classique aux silanes alcéniques reste le piégeage d'un organométallique vinylique par un silane portant un groupement partant (Cl, OTf...) (Schéma IX.2).⁶ Ces organométalliques peuvent être obtenus par la réaction de Shapiro,⁷ cela permet de passer d'une cétone énolisable à un silane alcénique avec cependant quelques limites en termes de régiosélectivité.

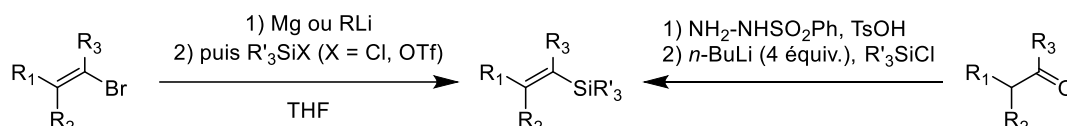


Schéma IX.2 – Silylation d'organométalliques

¹ Pour une perspective sur la synthèse de vinylsilanes, voir : D. S. W. Lim, E. A. Anderson, *Synthesis* **2012**, 44, 983–1010.

² K. Takai, Y. Kataoka, T. Okazoe, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1443–1446.

³ J. McNulty, P. Das, *Chem. Commun.* **2008**, 1244–1245.

⁴ J. R. McAtee, S. E. S. Martin, D. T. Ahneman, K. A. Johnson, D. A. Watson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3663–3667.

⁵ (a) C. Pietraszuk, H. Fischer, B. Marciniak, in *Metathesis Chem.* (Eds.: Y. Imamoglu, V. Dragutan, S. Karabulut), Springer Netherlands, Dordrecht, **2007**, pp. 265–281. La réaction de métathèse ène-yne avec un silane alcynique donne cependant un silane alcénique (b) M. Kim, S. Park, S. V. Maifeld, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10242–10243.

⁶ R. K. Boeckman, D. M. Blum, B. Ganem, N. Halvey *Org. Synth.* **1978**, 58, 152.

⁷ L. A. Paquette, W. E. Fristad, D. S. Dime, T. R. Bailey, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3017–3028.

L'hydrosilylation d'alcynes constitue la deuxième voie d'accès la plus employée.⁸ L'hydrosilylation d'alcynes terminaux à l'aide de trialkylsilanes permet la synthèse de silanes alcéniques 1,1- et 1,2-disubstitués, et, selon le substrat de départ ou le catalyseur employé les produits d'addition *syn* et *trans* sont accessibles. Dans le cas d'alcynes internes, la régiosélectivité devient alors problématique et la présence de groupements directeurs (CH₂OH, Ar, SR) ou d'une large différence stérique entre les deux substituants ($R_1 \gg R_2$) devient alors nécessaire (Schéma IX.3, partie gauche).⁹ La réaction d'hydrosilylation peut aussi être employée sur des allènes, ce qui permet d'accéder à des alcènes silylés trisubstitués.¹⁰ Il est intéressant de noter que, comme dans le cas du bore, certains mécanismes basés sur l'addition d'un complexe silyl-métal à la triple liaison s'apparentent plus à une protosilylation qu'à une hydrosilylation.¹¹

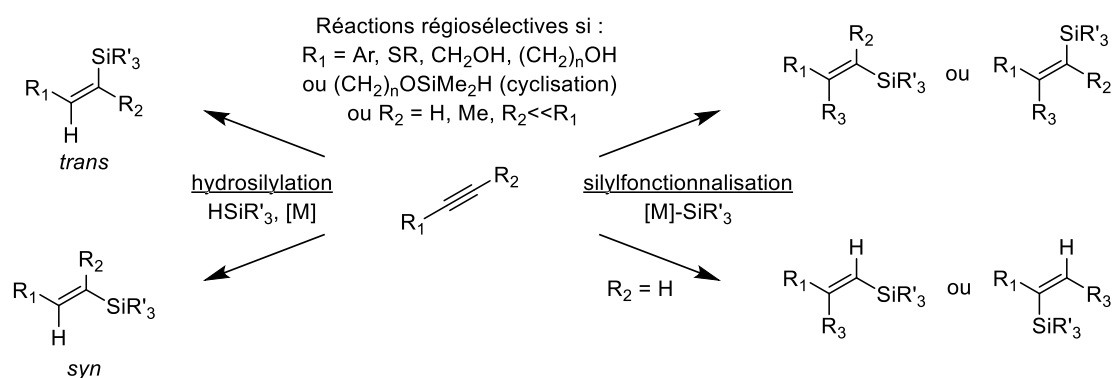


Schéma IX.3 – Hydrosilylation d'alcynes

La silyl-fonctionnalisation¹² d'alcyne terminaux ou interne permet également d'installer le groupement silyle ainsi qu'un autre groupement (en général carboné) (Schéma IX.3, partie droite). Il est ainsi possible d'installer un groupement silyle et un groupement formyle de part et d'autre de la triple liaison à l'aide d'un catalyseur au rhodium et en présence de monoxyde

⁸ Pour une perspective, voir : (a) B. Marciniec, in *Hydrosilylation* (Ed.: B. Marciniec), Springer Netherlands, Dordrecht, **2009**, pp. 53–86. (b) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644–17655.

⁹ (a) G. A. Molander, W. H. Retsch, *Organometallics* **1995**, *14*, 4570–4575. (b) B. M. Trost, Z. T. Ball, *Synthesis* **2005**, *2005*, 853–887. (c) D. A. Rooke, E. M. Ferreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3225–3230. (d) L'ensemble des références 3 dans: Y. Zhang, Y. Chen, Z. Zhang, S. Liu, X. Shen, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 970–975.

¹⁰ Z. D. Miller, R. Dorel, J. Montgomery, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9088–9091.

¹¹ A. García-Rubia, J. A. Romero-Revilla, P. Mauleón, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6857–6865.

¹² I. Fleming, T. W. Newton, F. Roessler, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1981**, 2527–2532.

de carbone.¹³ La réaction de silyl-Heck a également été employée dans une stratégie de carbosilylation *syn* ou *trans* (selon le ligand) d'alcynes internes symétriques (Schéma IX.4).¹⁴

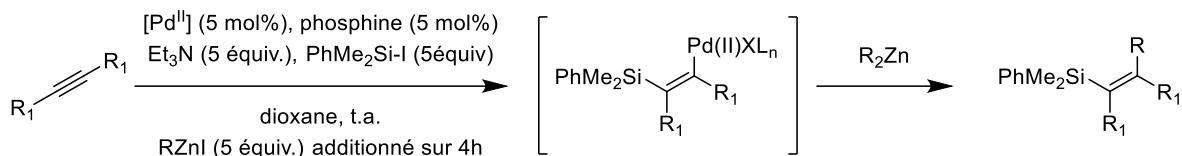


Schéma IX.4 – Réaction de Silyl-Heck et difonctionnalisation d'alcynes

Les groupements silyles sont employés en tant que groupements protecteurs de la position terminale des alcynes, les alcynes silylés sont donc facile à synthétiser et très répandus. Il est possible d'effectuer l'hydrogénation de ceux-ci pour obtenir des silanes alcéniques 1,2-disubstitués¹⁵ ou bien d'effectuer une mono- ou di-fonctionnalisation de la triple liaison (Schéma IX.5).¹⁶

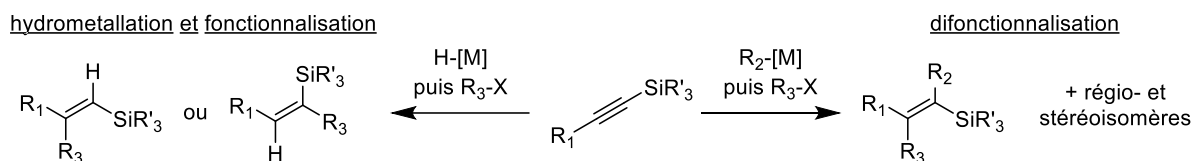


Schéma IX.5 – Fonctionnalisation d'alcynes silylés

Les méthodes existantes nécessitent en général des substrats pré-fonctionnalisés, des conditions réactionnelles assez dures ou peuvent rencontrer des problèmes de régiosélectivité. La synthèse de silanes alcéniques par allylation radicalaire devrait donc permettre d'accéder aux alcènes silylés trisubstitués de façon sélective et avec un bon rendement.

Il faut noter que la plupart des éthers de fluoropyridinyle utilisés comme agents allylants sont issus de l'addition d'un organométallique vinylique sur un aldéhyde. Dans le cas des silanes alcéniques, de nombreux exemples de nucléophiles où un métal est situé en position alpha du silicium existent. L'addition de ces derniers sur des aldéhydes¹⁷ et des cétones ou même d'autres électrophiles¹⁵ se fait généralement bien. Les alcools allyliques β -silylés alors obtenus peuvent être utilisés comme agents allylants ioniques.¹⁶

¹³ (a) I. Ojima, R. J. Donovan, M. Eguchi, W. R. Shay, P. Ingallina, A. Korda, Q. Zeng, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5431–5444. (b) I. Ojima, E. Vidal, M. Tzamarioudaki, I. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6797–6798.

¹⁴ M. F. Wisthoff, S. B. Pawley, A. P. Cinderella, D. A. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 12051–12055.

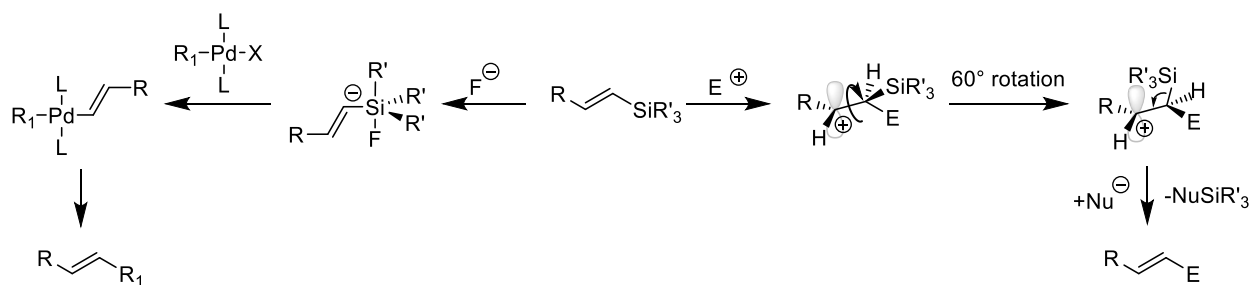
¹⁵ (a) S. E. Denmark, S. Fujimori, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8971–8973. (b) B. M. Trost, M. U. Frederiksen, J. P. N. Papillon, P. E. Harrington, S. Shin, B. T. Shireman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3666–3667.

¹⁶ K. Uchida, K. Utimoto, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1977**, 33, 2987–2992.

¹⁷ W. Mychajlowskij, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 4439–4442.

IX.1.2. Utilisations majeures

Les trialkylsilanes alcéniques sont employés en général en tant qu'intermédiaires de synthèse. Leurs transformations se décomposent en deux grandes classes : les réactions qui font intervenir un complexe silicate pentavalent (Schéma **IX.6**, partie gauche : couplage de Hiyama, oxydation de Tamao-Fleming) et les réactions de substitution électrophile¹⁸ (Schéma **IX.6**, partie droite). Dans le second cas, la double liaison attaque l'électrophile pour former un intermédiaire cationique, lequel change de conformation par une rotation de 60° pour optimiser la stabilisation par l'effet β du groupement silyle (l'autre changement de conformation vers une position stable nécessite une rotation de 120°, à la barrière énergétique plus élevée). L'attaque d'un nucléophile abstrait le groupement silyle et forme l'alcène final avec rétention de la géométrie de la double liaison.

Schéma **IX.6** – Réactivité des silanes alcéniques

Parmi les substitutions électrophiles (Schéma **IX.7**), on peut notamment citer les réactions d'halodésilylation (bromation et iodation). La bromation en présence de Br₂ inverse la géométrie de la double liaison,¹⁹ il est possible de la conserver en employant à la place le bromure de cyanogène (BrCN).^{19c} La réaction d'iodation à l'aide du *N*-iodosuccinimide dans l'acétonitrile permet de conserver la conformation de la double liaison.²⁰

Les silanes sont connus pour pouvoir aisément être clivés en conditions acides. En principe, l'utilisation d'un acide fort de Brönsted (TsOH, TFA) ou d'une source de fluorure (TBAF) entraîne la protodésilylation des silanes alcéniques de manière stéréorétentive. La

¹⁸ I. Fleming, J. Dunoguès, R. Smithers, in *Org. React.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2004**, pp. 57–575.

¹⁹ (a) R. B. Miller, G. McGarvey, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4424–4431. (b) K. Tamao, M. Akita, K. Maeda, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1100–1106. (c) T. H. Chan, P. W. K. Lau, W. Mychajlowski, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3317–3320.

²⁰ (a) D. P. Stamos, A. G. Taylor, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8647–8650. (b) T. L. May, J. A. Dabrowski, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 736–739.

protodésilylation des groupements SiMe_3 et SiMe_2Ph sera développée plus tard dans ce chapitre.

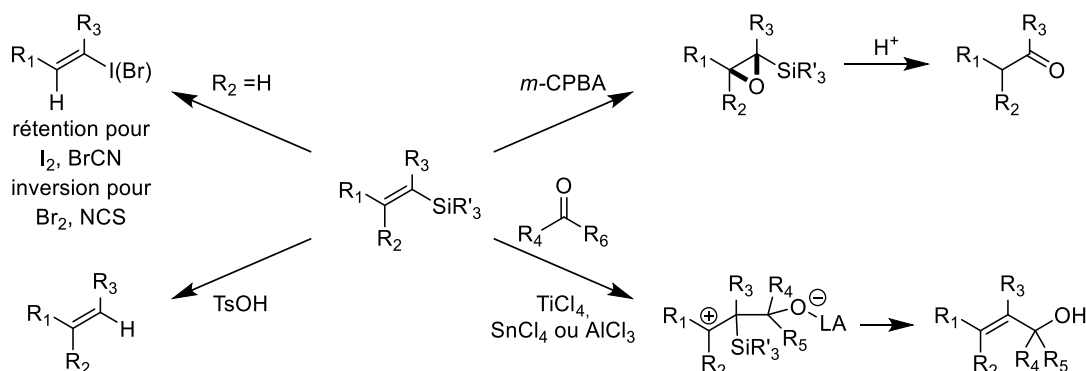


Schéma IX.7 – Fonctionnalisation par des électrophiles

Les silanes alcéniques peuvent être convertis en cétones par époxydation puis traitement acide, ils constituent un bon groupement stable précurseur de carbonyle.²¹ L'oxydation de Tamao-Fleming à l'aide d'une source de fluorure et de peroxyde d'hydrogène donne le même type de produit mais ne peut se faire que sur les silanes activés (fluoro et hydroxysilanes).

Enfin, les silanes alcéniques peuvent être employés en tant que nucléophiles et additionnés sur divers électrophiles à l'aide d'acides de Lewis.¹⁸ Ces additions peuvent se faire sur des aldéhydes, des cétones, des chlorures d'acyle, des énones, des iminiums... et peuvent être employées comme réaction de cyclisation intramoléculaire.²²

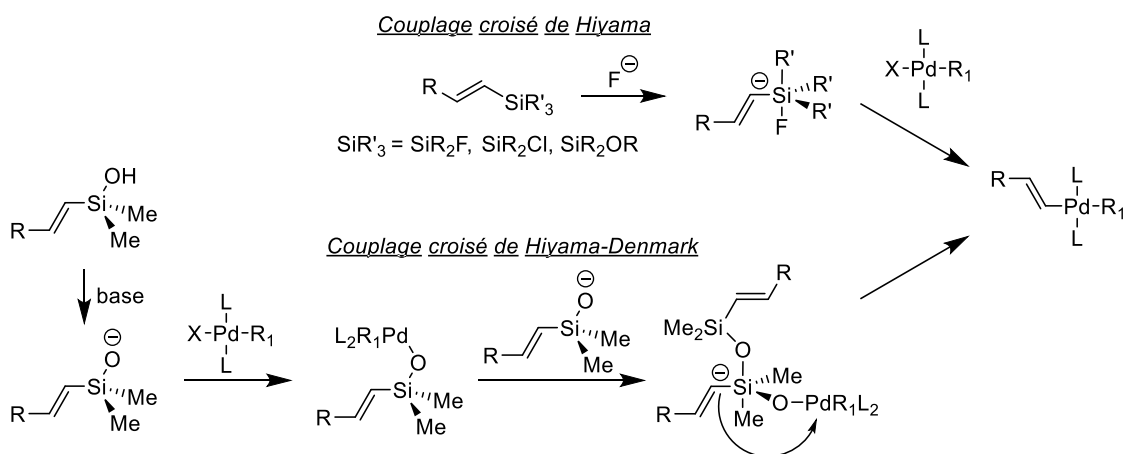


Schéma IX.8 – Transmétallation de complexes silicates

²¹ G. B. Dudley, D. A. Engel, I. Ghiviriga, H. Lam, K. W. C. Poon, J. A. Singletary, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2839–2842.

²² Pour une perspective, voir : (a) T. A. Blumenkopf, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 857–873. (b) K. Fukuzaki, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3591–3594.

Le couplage de Hiyama permet de coupler un silane et un électrophile alcénique ou aromatique. La transmétallation du silicium vers le palladium (II) (Schéma **IX.8**) se fait par le passage par un complexe silicate où le silicium est pentasubstitué, ces complexes sont formés par l'addition d'une source de fluorure (généralement TBAF) au mélange réactionnel. Bien que les trialkylsilanes aient été employés initialement, cela nécessite un donneur de fluor très spécifique (le tris(diéthylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate (TSAF)).²³ C'est en général des silanes activés (alkoxysilanes, halosilanes ou silanes contraints géométriquement) qui sont employés avec du TBAF. Certains silanes (RSiMe_2Ph et RSiMe_2Bn), à « cran de sureté » (safety catch en anglais), peuvent être convertis en silanes activés (silanol et fluorosilane respectivement) puis engagés dans la réaction de couplage de Hiyama.²⁴ La réaction de Hiyama-Denmark est une variante du couplage de Hiyama qui ne nécessite pas de fluorure mais emploie des silanols et une base.²⁵

La présence d'un alcoolate à proximité du groupement silylé d'un silane alcénique peut induire un réarrangement de Brook. En particulier les réarrangements de Brook 1,4 ont été exploités pour obtenir des organométalliques alcéniques à partir des silanes correspondants.²⁶

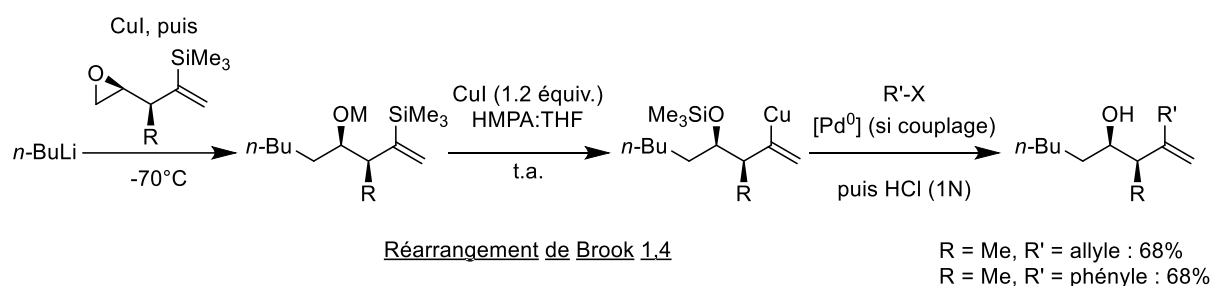


Schéma IX.9 – Réaction de Brook et fonctionnalisation

Cette réaction peut être employée dans une séquence réactionnelle de chimie par relai d'anion.²⁷ Dans la réaction du groupe de Smith décrite dans le schéma **IX.9**, quatre transformations ont lieu successivement (ouverture d'époxide, Brook 1,4, couplage ou allylation et enfin hydrolyse) et le centre anionique se déplace le long de la chaîne carbonée.

²³ Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918–920.

²⁴ J. C. Anderson, R. H. Munday, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8971–8974.

²⁵ (a) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6439–6440. (b) S. E. Denmark, C. S. Regens, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1486–1499.

²⁶ S. Curpanen, G. Poli, J. Oble., A. Perez-Luna, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 1055–1071.

²⁷ A. B. Smith, W.-S. Kim, R. Tong, *Org. Lett.* **2010**, 12, 588–591.

La chimie des silanes alcéniques est extrêmement riche bien qu'elle dépende grandement des substituants sur l'atome de silicium. Dans le développement de la réaction d'allylation, le choix du groupement silyle s'est en effet révélé crucial.

IX.2. Synthèse des précurseurs

Comme on a pu le voir dans le cas du bore, c'est généralement la synthèse des éthers allyliques qui peut être l'élément boquant dans le processus d'allylation radicalaire. Ainsi, les conditions généralement utilisées pour l'installation de la fluoropyridine ne sont pas compatible avec tous les groupements fonctionnels.

IX.2.1. Résultats antérieurs

La synthèse d'oléfines (Z) à partir de sulfones alcéniques réalisée par la Dr. Marie-Gabrielle Braun au laboratoire²⁸ avait tout d'abord débuté comme un projet de synthèse de silanes alcéniques (le clivage d'un groupement silyle étant en principe plus aisé qu'un sulfonyle).

Cependant bien que l'addition du lithien issu de l'échange brome-lithium entre l'oléfine **IX-1a** et le *tert*-butyllithium sur l'hydrocynamaldéhyde ait conduit à l'alcool allylique **IX-2a** avec un bon rendement, l'installation du groupement fluoropyridoxyle sur ce dernier a échoué.²⁹ Seuls les produits **IX-4** et **IX-5** ont été obtenus, issus respectivement de la désilylation du produit voulu et d'un réarrangement de Brook de l'alcool de départ **IX-2a**.

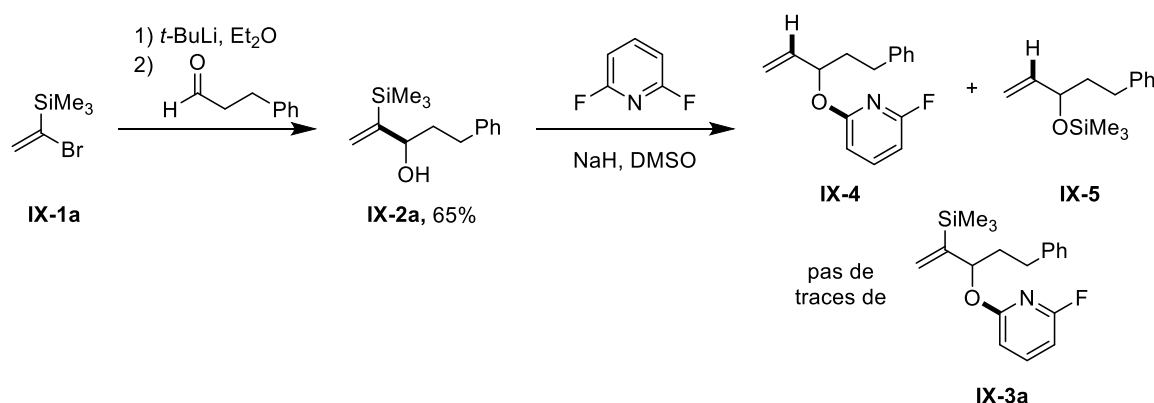


Schéma IX.10 – Résultats précédents au sein du groupe

²⁸ M.-G. Braun, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15954-15957.

²⁹ M.-G. Braun *Thèse de doctorat*, Ecole polytechnique **2011**.

Ces résultats peuvent s'expliquer par la production d'ions fluorures lorsque la substitution aromatique nucléophile a lieu, ceux-ci pouvant faciliter la réaction de protodésilylation. L'utilisation du groupement triisopropylsilyle à la place du triméthylsilyle et d'un silane sacrificiel pour capturer les ions fluorures (vinyltriméthylsilane) n'a pas permis la formation de l'éther allylique désiré et a fourni les mêmes produits secondaires issu du réarrangement de Brook.³⁰

La facilité avec laquelle la protodésilylation a lieu est ici probablement due à la présence du groupement hydroxyle en β du silicium. En effet, le clivage du groupement silyle en milieu basique n'est en principe pas si aisé (le vinyl triméthylsilane est stable dans l'éthanol à reflux en présence de fluorure de potassium). Chan *et al.* ont observé que ce clivage était facilité par la présence d'un groupement hydroxyle en β du silicium et ont postulé un mécanisme qui passerait par un état de transition cyclique à 6 centres (Schéma IX.11).³¹

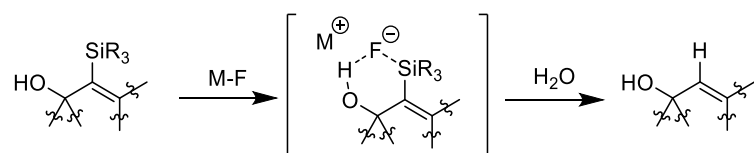


Schéma IX.11 – Désilylation favorisée par un groupement hydroxyle en β

Afin d'éviter le réarrangement de Brook et le processus de protodésilylation, il faut soit empêcher la formation de fluorures, soit piéger efficacement les fluorures formés.

IX.2.2. Modification de la pyridine

Une première approche pour prévenir la protodésilylation est de se s'affranchir de la source de fluor. Dans les précédents travaux du groupe,³² la 2,6-dichloropyridine a également été employée, mais la réaction de substitution nucléophile se fait en chauffant, ce qui risquerait d'entraîner le réarrangement de Brook. La 2,6-di(phenylsulfonyl)pyridine,³³ obtenue en une étape à partir de la dichloropyridine, peut être mono-substituée par un alcoolate à température ambiante (Schéma IX.12).

³⁰ L. Debien, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1237-1253.

³¹ (a) T. H. Chan, W. Mychajlowskij, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 3479-3482. (b) M. I. Al-Hassan, R. B. Miller, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3641-3645.

³² N. Charrier, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8898-8899.

³³ B. Qu, L. P. Samankumara, J. Savoie, D. R. Fandrick, N. Haddad, X. Wei, S. Ma, H. Lee, S. Rodriguez, C. A. Busacca, N. K. Yee, J. J. Song, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 993-1000.

réf. 33

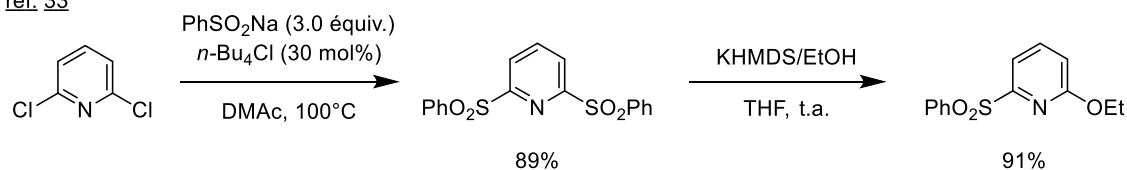


Schéma IX.12 – Formation de la disulfonylpyridine

L'alcool **IX-2b** a été converti en éther de sulfonylpyridine **IX-6**, cependant la réaction d'allylation a fourni le produit **IX-7a** avec un rendement très faible. L'élimination du radical (phenylsulfonyl)pyridyloxy semble plus lente que dans le cas du radical fluoropyridyloxy ce qui laisse le temps aux réactions parasites d'avoir lieu.

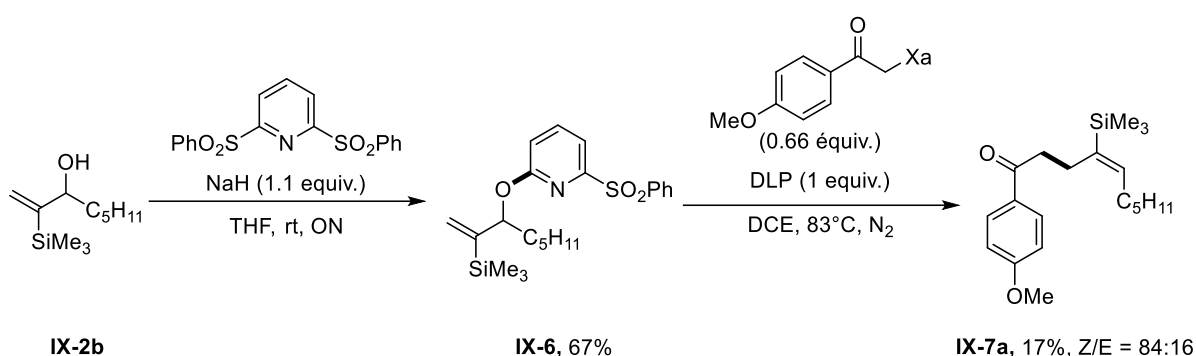


Schéma IX.13 – Addition sur le dérivé portant la pyridine sulfonylée

Cette stratégie a donc été vite abandonnée au profit de l'utilisation d'un piège à fluorures.

IX.2.3. Utilisation d'un piège à fluorure

Les essais initiaux avaient révélé que le vinyl- et le phényl(triméthyl)silane ne constituaient pas d'assez bons pièges à fluorures. Dans certaines réactions de formation d'esters à l'aide d'un fluorure d'acyle et d'un alcool (Schéma IX.14), l'hexaméthylidisiloxane (HMDSO) est employé en tant que piège à fluorure,³⁴ il a donc été testé pour la réaction de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

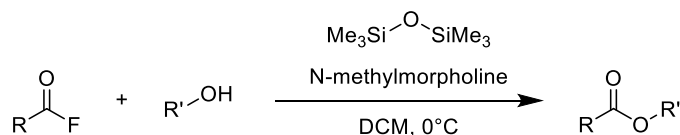


Schéma IX.14 – Formation d'esters à partir d'un fluorure d'acyle

³⁴ E. Y. Melikhova, R. D. C. Pullin, C. Winter, T. J. Donohoe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9753–9757.

De façon arbitraire, 10 équivalents de HDMSO ont été employés et, lorsque la réaction a été conduite dans le DMSO, la protodésilylation a tout de même eu lieu. En changeant le solvant pour du THF, la réaction a été sensiblement plus lente mais seul le produit voulu a été obtenu avec de bon rendement lorsque le groupement silylé est un groupement triméthylsilyle (Schéma IX.15). Pour les autres groupements silylés, la désilylation a tout de même lieu dans ces conditions et les rendements sont faibles. Le Dr. Xin Liu a résolu ce problème en utilisant le HMDSO directement comme solvant, le composé **IX-3d** a ainsi été obtenu avec un rendement de 93% à partir de l'alcool allylique.

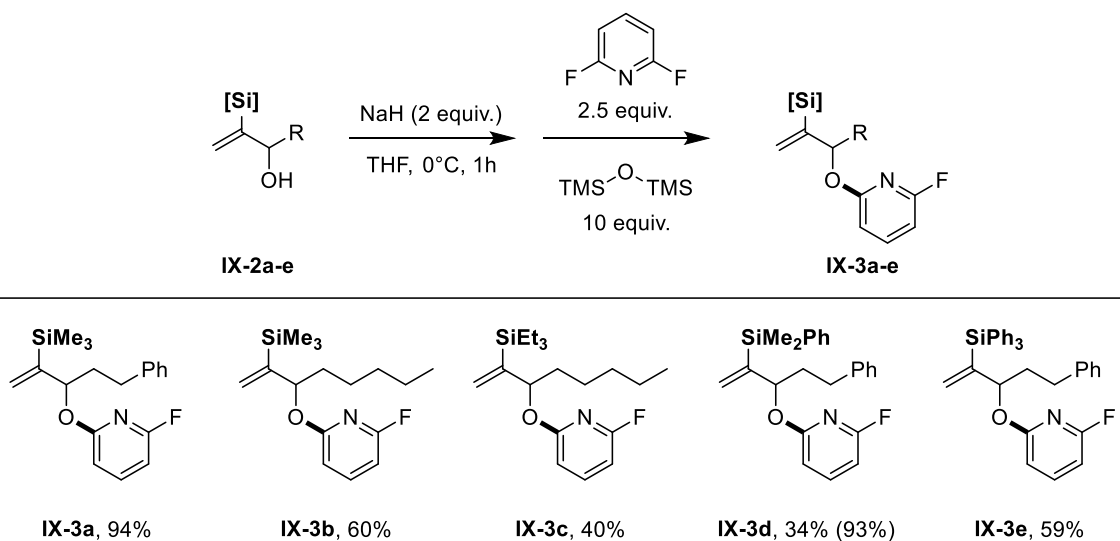
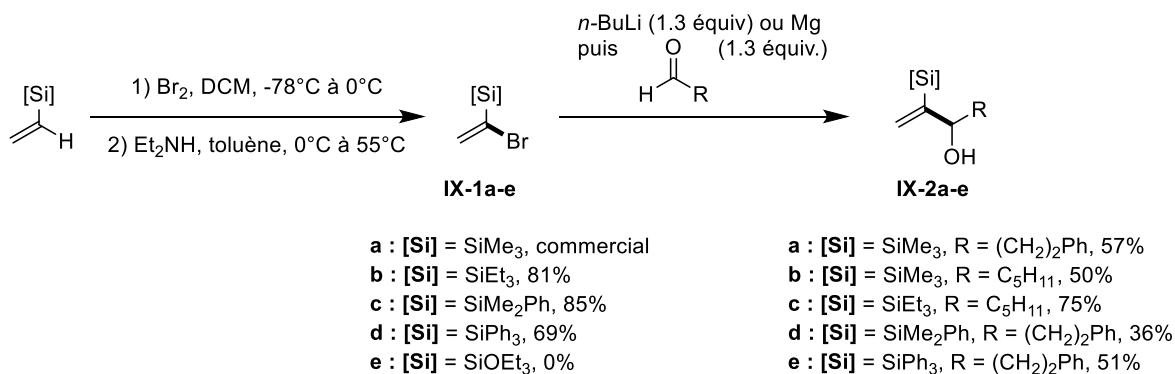


Schéma IX.15 – Utilisation d'un piège à fluorures

Il faut noter ici que les alcools allyliques silylés **IX-2a-e** employés dans le schéma IX.15 ne sont pas commerciaux et proviennent de l'addition d'un organométallique vinylique α -silylé sur un aldéhyde. Ces organométalliques sont formés à partir des α -bromovinylsilanes **IX-1a-d**, eux-mêmes obtenus par dibromation d'un vinylsilane puis élimination régiosélective d'un des atomes de brome (Schéma IX.16).



IX.3. Résultats d'addition

IX.3.1. Additions sur les éthers allyliques

Une fois le problème de la synthèse des éthers allyliques résolu, il a été possible de tester l'addition de différents xanthates sur ces nouveaux agents allylants.

Les résultats des additions/fragmentations de xanthates sur les éthers allyliques silylés sont représentés dans le schéma IX.17. Pour les composés portant le groupement triméthylsilyle, les rendements sont plutôt bons mais la diastéréosélectivité est en deçà de ce que l'on pouvait espérer (de l'ordre de 80:20). Dans le cas du composé, **IX.7f**, cette faible sélectivité peut s'expliquer par l'encombrement de la chaîne provenant du xanthate. Lorsque le groupement silyle est modifié, l'impact sur la diastéréosélectivité est étonnamment assez faible, celle-ci reste aux alentours 85:15 en faveur des produits de géométrie (E).

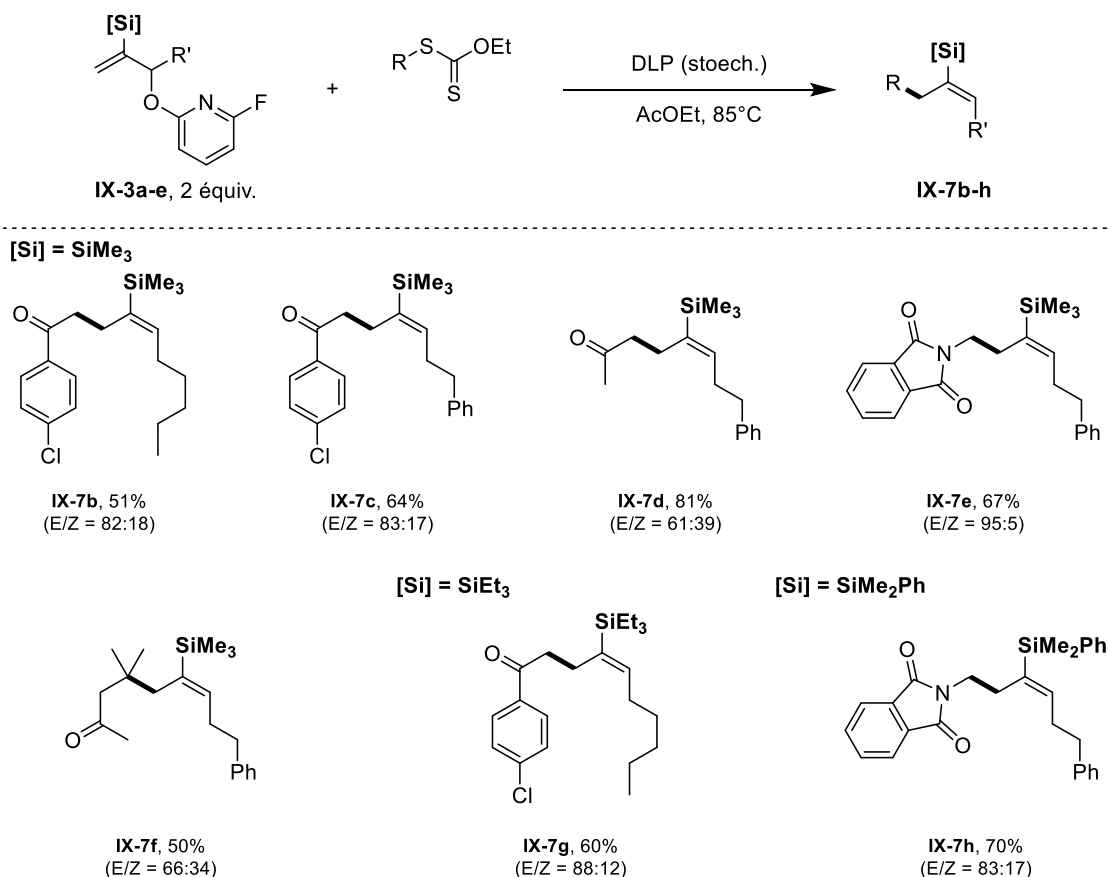


Schéma IX.17 – Obtention des silanes alcéniques

Les silanes alcéniques obtenus sont par ailleurs très difficiles à purifier car ils possèdent en général une polarité proche de l'éther allylique de départ introduit en excès ainsi que des sous-produits de décomposition du DLP (l'acide laurique en particulier).

IX.3.2. Stéréochimie

Les silanes alcéniques issus de la réaction d'allylation ont été obtenus avec une bonne diastéréosélectivité (rapport E/Z de l'ordre de 85:15) mais qui reste bien plus faible que ce à quoi on pouvait s'attendre.

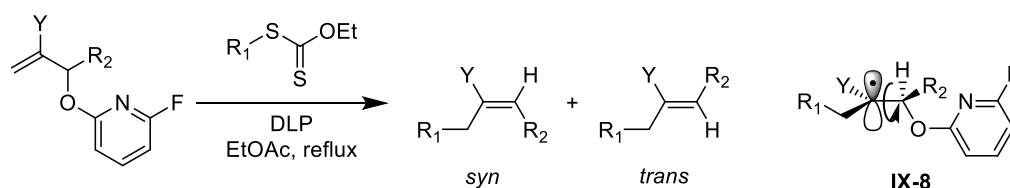


Schéma IX.18 – Stéréosélectivité de la transformation

Le tableau **IX-1** rassemble les valeurs A et d'autres données sur les différents groupes employés dans la réaction d'allylation radicalaire à partir d'éther de fluoropyridyle. Afin de pouvoir comparer les résultats, les mentions (E) et (Z) sont ici remplacées par *trans* et *syn* comme décrit dans le schéma **IX.18** (on considère ici la position relative des deux chaînes carbonées). Afin de ne pas biaiser les valeurs, les oléfines et les xanthates volumineux n'ont pas été pris en compte ($R_1 = CH_2R$ et $R_2 = CH_2R'$).

Tableau IX-1 – Comparaison des différentes stéréosélectivités

Groupe Y	Longueur de la liaison C-Y (Å)	Valeur A du groupe Y (kcal.mol ⁻¹)	Géométrie majoritaire	Ratio <i>syn/trans</i>
H	1.10	-	<i>trans</i>	5:95
F	1.40	0.15-0.38	<i>trans</i>	15:85
Br	1.97	0.38-0.48	<i>trans</i>	17:83
SPh	1.82	0.8	<i>trans</i>	35:65
S(O)Ph	1.81	1.9	<i>syn</i>	65:35
SO₂Ph	1.78	2.5	<i>syn</i>	95:5
CF₃	1.53*	2.1	<i>trans</i>	90:10
OE_t	1.43	0.9	<i>trans</i>	95:5
OP(O)OE_t₂	1.43*	Non trouvée	<i>trans</i>	50:50

Bpin	1.57 ³⁵	0.4 ³⁵	<i>syn</i>	75:25
BMIDA	1.57*	Non trouvée	<i>syn</i>	95:5
SiMe₃	1.89	2.5	<i>syn</i>	80:20
SiEt₃	1.89	> 2.5	<i>syn</i>	88:12
SiMe₂Ph	1.89	> 2.5	<i>syn</i>	83:17

* donnée manquante extrapolée du cas général.

Les longueurs des liaisons rapportées dans ce tableau correspondent aux composés saturés, l'état de transition **IX-8** implique une espèce radicalaire mais dans un souci de comparaison d'ordres de grandeur, les valeurs dans le cas saturé ont été adoptées.³⁶ Les valeurs A sont tirés de tables existantes, cependant certaines valeurs sont manquantes, mais cela n'empêche pas l'analyse des résultats.³⁷

Si on compare le groupement triméthylsilyle au groupement phénylsulfonyl, on voit que les valeurs A sont les mêmes et que la longueur de la liaison entre le carbone portant le radical et le groupe ne diffère qu'assez peu (de 0.1 Å dans le cas saturé). Cette différence peut cependant suffire à passer d'une sélectivité excellente dans le cas de la synthèse de sulfones alcéniques aux résultats décevants obtenus dans le cas des silanes. La longueur de la liaison C-Si pourrait également expliquer pourquoi la diastéréosélectivité augmente peu lorsque l'encombrement du groupement silylé augmente.

IX.3.3. Valorisation des substrats

Parmi les tests de fonctionnalisation effectués dans ce projet, la protodesilylation s'est révélée complexe dans le cas des triméthylsilanes, ce qui, au vu de la littérature, pouvait être attendu (Schéma **IX.19**).³⁸ Le Dr. Liu a tenté de nombreuses autres conditions qui n'ont pour

³⁵ V. Fasano, A. W. McFord, C. P. Butts, B. S. L. Collins, N. Fey, R. W. Alder, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 22403-22407

³⁶ F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, S1-S19.

³⁷ E. L. Eliel, S. H. Wilen *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, **1993**, p. 696. (b) E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle, *Basic Organic Stereochemistry*, Wiley, **2001**, p. 443.

³⁸ Pour une perspective, voir : (a) J. E. Crawley, A. D. Kaye, G. Pattenden, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1993**, 2001-2007. Les triméthylsilanes cycliques sont beaucoup plus faciles à désilyler et TsOH, HCl, TiCl₄, et HF/pyridine peuvent être employés : (b) P. A. Wender, T. E. Smith, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 824-825. (c) L. E. Overman, T. A. Blumenkopf, Armando. Castaneda, A. S. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3516-3517. (d) S. Wu, R. Zeng, C. Fu, Y. Yu, X. Zhang, S. Ma, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2275-2285. (e) L. E. Overman, A. S. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2248-2256.

l'instant pas fonctionnées, il a donc décidé de se tourner vers le groupement diméthylphénylsilyle, en principe plus facile à cliver (par le TBAF, dans le HMPA à 80°C).³⁹

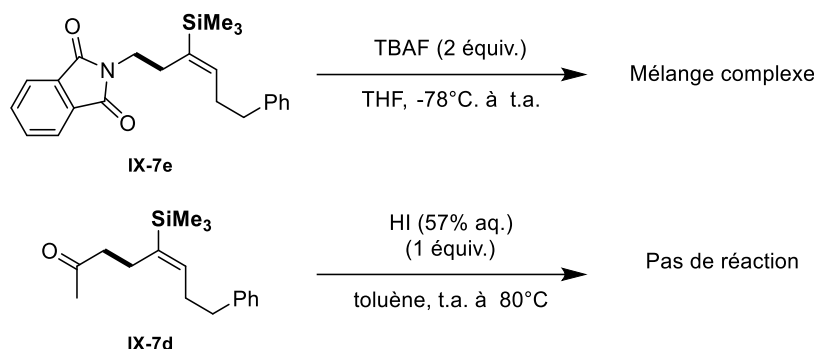


Schéma IX.19 – Essais de protodesilylation

De plus ces silanes peuvent être activés (par utilisation de KOTMS et de l'éther couronne 18-C-6) et employés dans des couplages de Hiyama. A partir du moment où le choix du groupement silyle importe peu sur la diastéréosélectivité autant choisir celui qui offre le plus d'options en termes de futures fonctionnalisations.

Le groupement triméthylsilyle peut être introduit assez facilement car le dérivé bromé est commercial (3 étapes entre l'aldéhyde et le silane alcénique contre 4, dont une qui nécessite l'usage de brome, dans le cas des composés portant le groupement diméthylphénylsilyle). Cependant, en termes de fonctionnalisation des produits, ces derniers offrent nettement plus d'opportunités. Dans le cadre de ce projet, le mieux reste peut-être de synthétiser ces deux familles, pour des usages différents.

En conclusion, il est possible d'accéder à des silanes alcéniques avec de bons rendements et une bonne stéréosélectivité par allylation radicalaire. La synthèse des éthers silylés a été rendue possible par l'utilisation de l'hexaméthylidisiloxane en tant que piège à fluorures. La difficulté réside ensuite dans la fonctionnalisation des produits obtenus qui devrait être optimisée par la suite.

³⁹ Pour la combinaison TBAF/HMPA : (a) H. Oda, M. Sato, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3257–3268. (b) M. Honda, Y. Yamamoto, H. Tsuchida, M. Segi, T. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6465–6468. (c) P. R. Athawale, V. M. Zade, G. Rama Krishna, D. S. Reddy, *Org. Lett.* **2021**, 23, 6642–6647. Avec l'acide iodhydrique (HI) : voir réf. 18

Chapitre X. Projets annexes

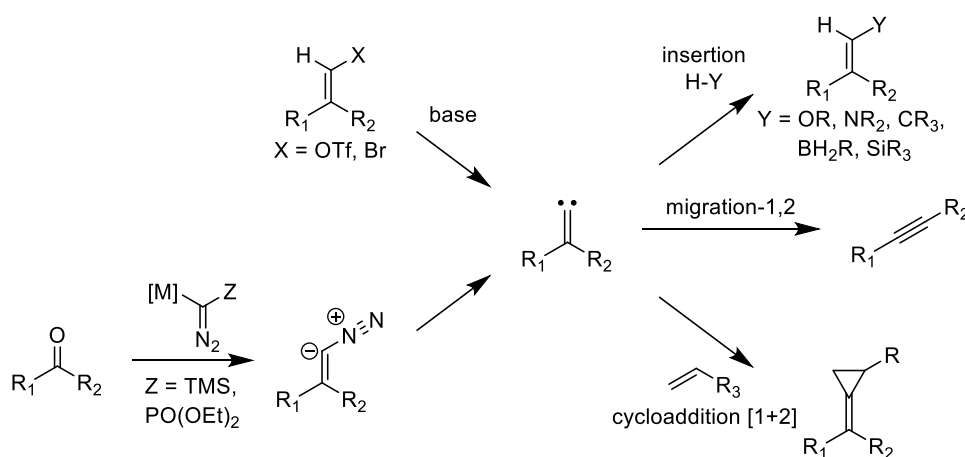
Au cours de cette thèse, d'autres projets annexes qui avaient vocation à être poursuivis par d'autres membres du laboratoire ont été explorés. Ces travaux exploratoires ainsi que les projets de Hui Qiao, doctorant au laboratoire, qui a conduit les expériences sur les projets décrits en partie 3 (synthèse de silanes et d'esters boroniques d'acyles) sont rassemblés au sein de ce chapitre.

X.1. Xanthates et carbènes vinyliques

Le projet suivant visait à combiner chimie des xanthates et formation d'un carbène vinylique, il est resté au stade exploratoire. Ces premiers résultats ne permettent pas d'évaluer pleinement la faisabilité du projet.

X.1.1. Les carbènes vinyliques en synthèse organique

Les carbènes vinyliques¹ sont généralement plus connus comme intermédiaires dans la synthèse d'alcynes par migration 1,2 (Schéma X.1) : réarrangement de Fritsch–Buttenberg–Wiechell, réaction de Corey-Fuchs, réactifs de Seyferth-Gilbert² et de Ohira-Bestmann. On peut les obtenir par formation d'un anion (par déprotonation ou échange lithium-brome) en alpha d'un groupement partant vinylique ou à partir d'un composé carbonylé par formation d'un diazovinylique (à l'aide du réactif de Seyferth-Gilbert ou du trimethylsilyl(diazo)méthyle).



¹ Pour des perspectives sur les carbènes vinyliques : (a) W. Kirmse, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1164–1170. (b) R. Knorr, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3795–3850. (c) R. S. Grainger, K. R. Munro, *Tetrahedron* **2015**, 71, 7795–7835.

² (a) D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1379–1386. (b) E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 151–152. (c) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1837–1845. (d) J. C. Gilbert, D. H. Giamalva, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5251–5256. (e) J. C. Gilbert, D. H. Giamalva, M. E. Baze, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2557–2563.

Schéma X.1 – Formation de carbène vinylique et évolution

Un des groupements du carbène peut effectuer une migration 1,2 (avec pour aptitude migratoire relative $H > \text{alcyne} > \text{aryle} > \text{alkyle}$)³ qui conduit à un alcyne. Dans le cas où R_1 et R_2 sont des groupements alkyles, il est possible de piéger le carbène avec une oléfine pour former un alkylidène cyclopropane. Enfin, le carbène formé peut s'insérer dans les liaisons Y-H et en particulier par insertion 1,5 intramoléculaire dans une liaison C-H.

Cette réaction d'insertion C-H 1,5 peut être régiosélective (Schéma X.2) en fonction de la géométrie de la molécule ou si un hétéroatome est présent en α de la liaison C-H concernée.⁴ Il est également possible d'observer une légère diastéréosélectivité pour cette réaction.⁵

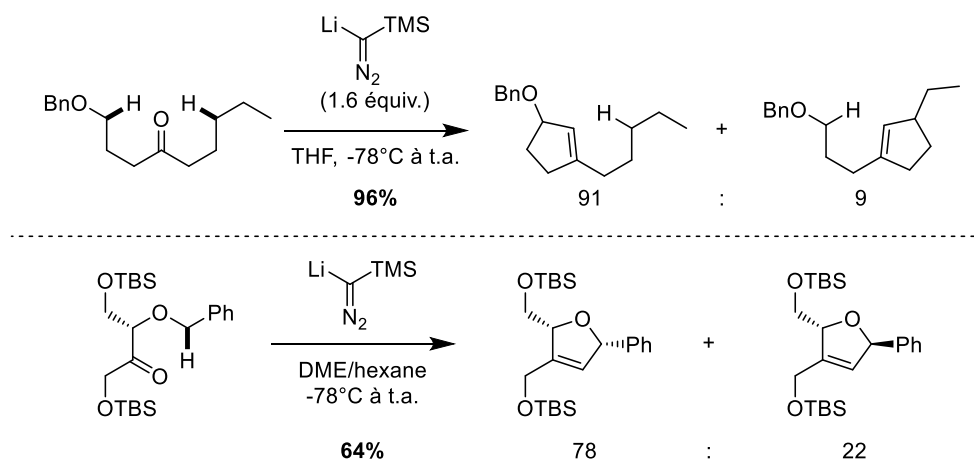


Schéma X.2 – Insertion 1,5 et sélectivité

X.1.2. Combinaison avec la chimie des xanthates

La chimie des xanthates est particulièrement adaptée à la synthèse de cétones non-symétriques⁶ et/ou portant des groupements polaires.⁷ Celles-ci peuvent être converties en carbènes vinyliques, qui peuvent ensuite réaliser une insertion C-H intramoléculaire et donner des cyclopentènes fonctionnalisés (Schéma X.3).

³ H. J. A. Dale, C. Nottingham, C. Poree, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2097–2107.

⁴ (a) S. Y. Yun, J.-C. Zheng, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8413–8415. (b) J.-C. Zheng, S. Y. Yun, C. Sun, N.-K. Lee, D. Lee, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1086–1099.

⁵ G. Hobley, K. Stuttle, M. Wills, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4739–4748.

⁶ L. Anthore-Dalio, Q. Liu, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8404–8407.

⁷ S. Z. Zard, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1722–1733.

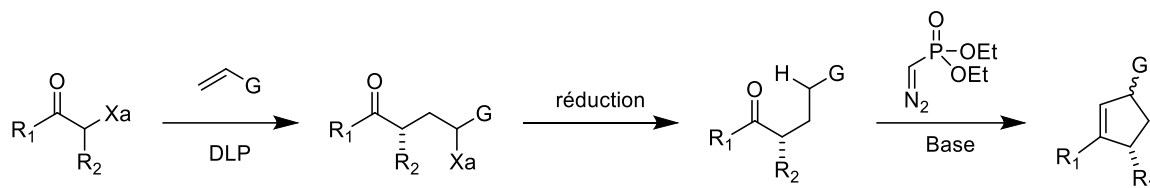


Schéma X.3 – Principe général

La sélectivité de l'insertion C-H 1,5 n'a jamais été évaluée dans le cas de composés portant un bore ou un silicium en alpha de la liaison C-H concernée. Les précurseurs nécessaires sont facilement accessibles par la chimie d'addition-transfert de xanthate (Schéma X.4), il a ensuite été possible de tester la réaction d'insertion sur ces substrats.

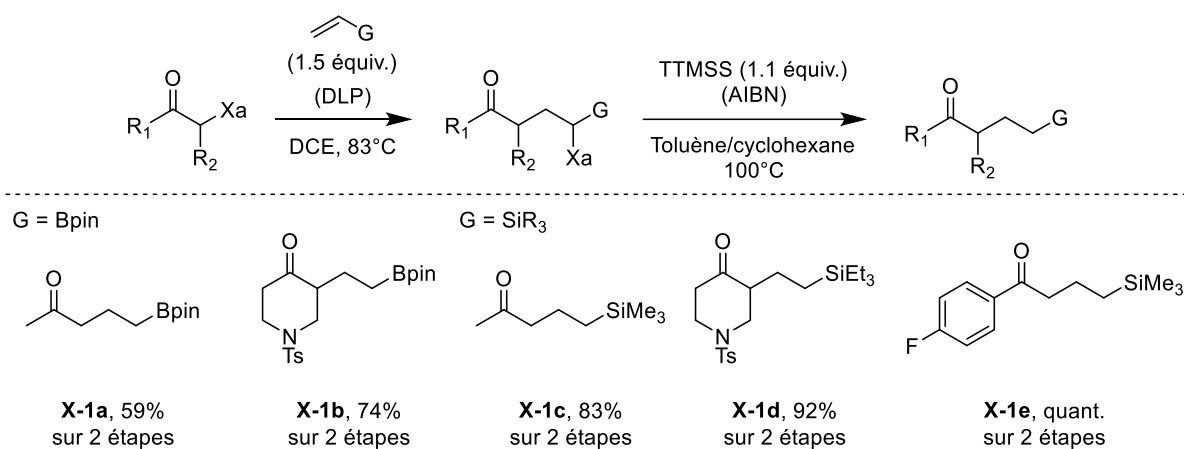
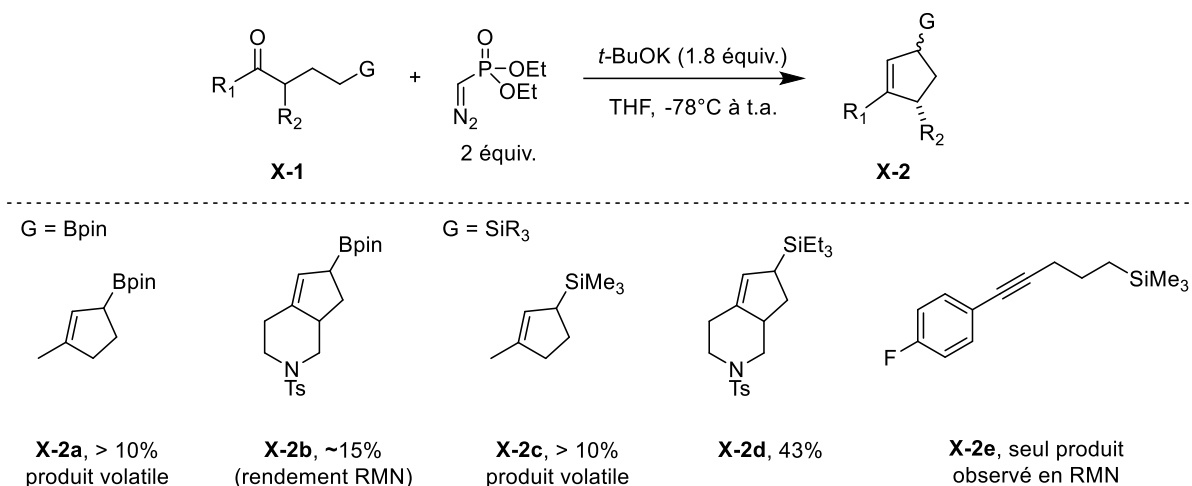


Schéma X.4 – Préparation des précurseurs

Après réaction entre les cétones **X-1** et le réactif de Seyferth-Gilbert en présence de tertbutanolate de potassium, les cyclopentènes désirés ont été obtenus. Bien que les rendements soient faibles, ils peuvent s'expliquer par une trop grande volatilité des produits dans le cas de **X-2a** et **X-2c**. Cette transformation devrait cependant être optimisée et d'autres réactifs pourraient être employés (tel Me₃SiCHN₂ mais le risque d'interaction avec le bore est assez grand). Le composé **X-2e** a été obtenu à la place du cyclopentène espéré car la migration 1,2 du groupement aryle est plus rapide que dans le cas d'un substituant alkyle.

Ces résultats doivent être pris avec un certain recul et mériteraient d'être reproduits sur plus grande échelle après optimisation de la cyclisation. Il est cependant nécessaire, dans un premier temps, d'employer des substrats achiraux comme **X-1a** ou **X-1b** (mais moins volatils) afin de faciliter l'analyse des résultats.

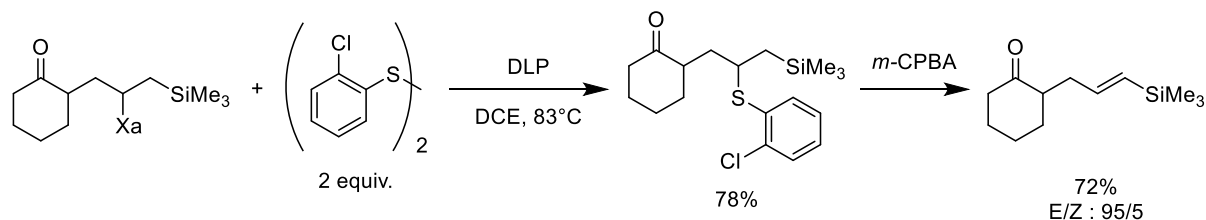


Ce projet pourrait permettre d'étudier la sélectivité de la réaction d'insertion C-H 1,5, en particulier sur des cétones non-symétriques, aisément accessibles par la chimie des xanthates. L'insertion ne semble cependant pas diastéréosélective, ce qui peut compliquer les travaux d'analyse.

X.2. Formation de boronates vinyliques par élimination de la fonction xanthate

X.2.1. Résultats antérieurs

On a vu précédemment (chapitre **VIII**) l'importance des boronates alcéniques. Ceux-ci pourraient en principe être obtenus par élimination régiosélective d'un xanthate situé en β du groupement boryle de manière analogue à ce qui a déjà été fait dans le groupe dans le cas du silicium (Schéma **X.6**).⁸ Il faut cependant d'abord convertir le xanthate en thioéther que l'on oxyde ensuite en sulfoxyde ce qui entraîne l'élimination.



⁸ M. Corbet, Z. Ferjančić, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3579–3582.

X.2.2. Essais et échecs

La réaction de formation du thioéther fonctionne bien dans le cas où un bore est présent en β bien que le rendement soit faible (cette réaction nécessite un radical initial non-stabilisé). Cependant, lorsque le thioéther est oxydé, c'est l'oléfine terminale qui est obtenue et non l'ester boronique alcénique.

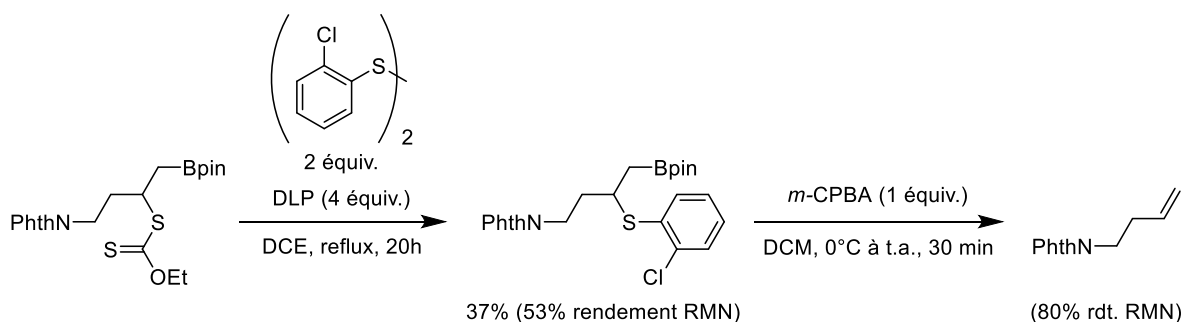


Schéma X.7 – Tentative d'élimination

Ceci peut s'expliquer au vu des résultats récemment décrits par l'équipe d'Aggarwal pour leur nouvelle méthode d'oléfination qui repose sur l'élimination d'un sélénosénoxyde, non sous la forme d'un acide sélénénique (PhSeOH) mais lié au groupement Bpin (Schéma X.8).⁹ Ce projet devrait se poursuivre par l'étude des adduits B(MIDA) où l'élimination du sulfoxyde ne devrait pas affecter le groupement boryle.

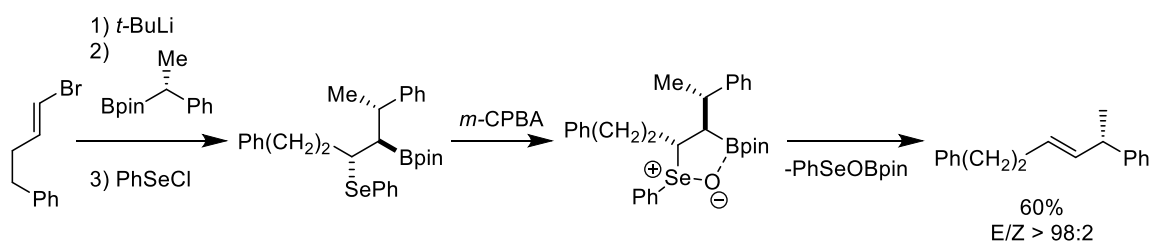


Schéma X.8 – Alternative à la réaction de Zweifel par Aggarwal *et al.*

X.3. Formation d'acylsilanes et d'acylboronates

Un des groupements qui offre à la fois la bonne stabilité et la bonne polarité au radical initial en α est le groupement carbonyle, qu'il soit inclus dans une cétone ou un ester. Ainsi, depuis les débuts de la chimie des xanthates, de nombreux xanthates possédant un groupement carbonyle en α ont été synthétisés et additionnés avec succès.

⁹ R. J. Armstrong, C. García-Ruiz, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 786–790.

Hui Qiao, dans le cadre de sa thèse, a entrepris l'exploration de la réactivité d'un xanthate en alpha d'acylsilanes et d'acylboronates. L'ensemble des résultats présentés dans cette partie proviennent de ses travaux.

X.3.1. Synthèse d'acylsilanes

X.3.1.1. Intérêt du projet

Les acylsilanes sont des composés peu courants en chimie organique dont la réactivité est passionnante.¹⁰ Leur synthèse peut se faire de diverses manières, les principales étant représentées dans le schéma **X.9**. Il est possible de partir d'un aldéhyde (voie **A**), de le transformer en dithiane et d'effectuer la lithiation/silylation en alpha des souffres puis de déprotéger le groupement carbonyle. L'oxydation, dans les conditions de Swern, d'un alcool α -silylés (assez facile à obtenir) conduit également à un acylsilane (voie **B**). Le couplage entre un acide carboxylique (ou équivalent) en présence d'un catalyseur métallique et d'une source de groupement silyle nucléophile fournit les dérivés désirés (voie **C**). Enfin, il est possible d'employer un composé bromé ou iodé et, en présence de monoxyde de carbone et d'un catalyseur métallique, de le coupler avec une source de groupement silyle (voie **D**).

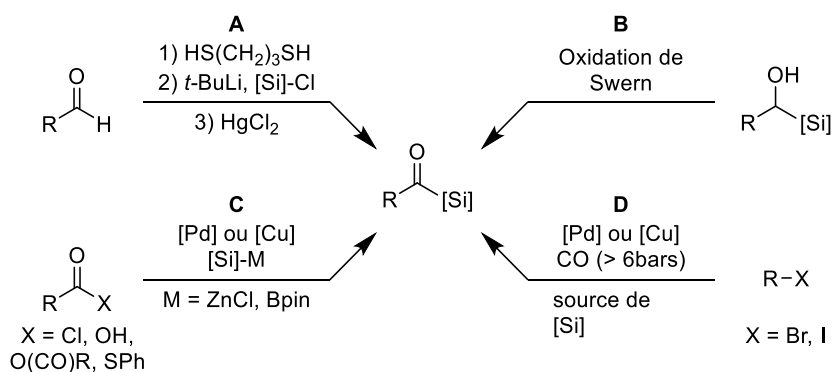


Schéma X.9 – Synthèse d'acyle silane

Ces acylsilanes possèdent une réactivité particulièrement intéressante (Schéma **X.10**). Après l'addition d'un nucléophile sur le carbonyle, le groupement silyle effectue une migration 1,2 sur l'alcoolate ce qui amène à la formation d'un carbanion en alpha d'un éther silylé (Voie **A**). Un mécanisme similaire est observé lors de l'addition d'un radical (souvent de manière

¹⁰ Pour des reviews sur la synthèse et l'usage de ces composés, voir : (a) A. Ricci, A. Degl'Innocenti, *Synthesis* **1989**, 1989, 647–660. (b) A. F. Patrocínio, P. J. S. Moran, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 07–31. (c) H.-J. Zhang, D. L. Priebsenow, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8540–8571. (d) X. Wang, F. Liu, Y. Li, Z. Yan, Q. Qiang, Z.-Q. Rong, *ChemCatChem* **2020**, 12, 5022–5033.

intramoléculaire) sur le groupement carbonyle (voie **B**). De même, l'emploi de certaines bases (tel que le terbutanolate de cuivre), permet de transformer l'acylsilane en 1-cupra-1-siloxyalcène qui peut être piégé par un électrophile ou couplé en présence de palladium (voie **C**).¹¹ Enfin, lorsqu'ils sont irradiés, les acylsilanes se réarrangent en α -siloxycarbènes ou se fragmentent en radicaux acyles (voie **D**).

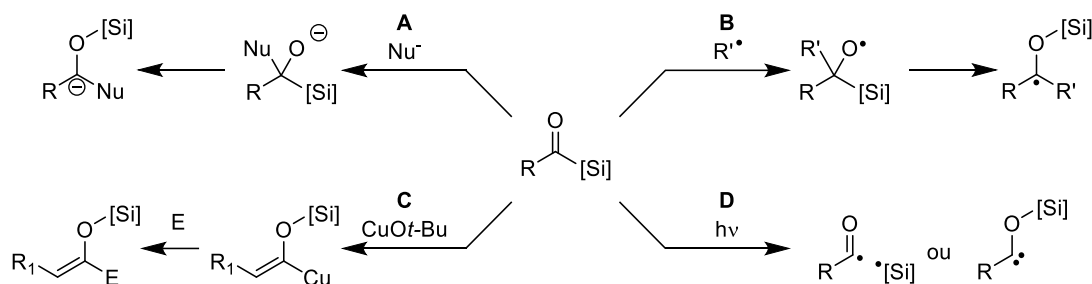


Schéma X.10 – Emploi des acyle silanes

La chimie extrêmement riche de ces composés pourrait être d'autant plus exploitée que la chimie des xanthates permet l'incorporation d'une grande variété de groupements polaires.

X.3.1.2. Résultats

La synthèse des acylsilanes bromés en position alpha **X-4a** et **X-4b** à partir de l'éther d'éthyle et de vinyle est déjà décrite dans la littérature.¹² Les xanthates **X-5a** et **X-5b** sont ensuite obtenus par réaction de S_N2 avec le sel de xanthate (Schéma X.11).

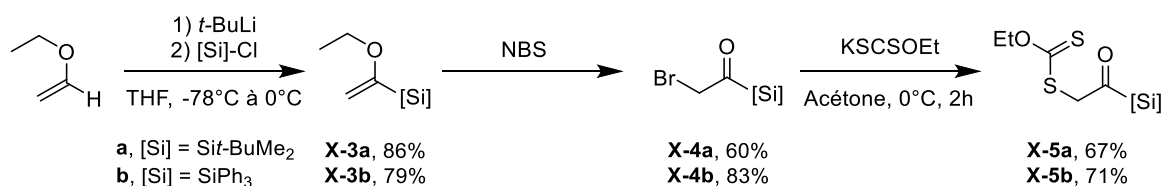


Schéma X.11 – Synthèse du xanthate

L'emploi du bromé **X-4a** par l'équipe de Landais dans une réaction radicalaire à trois composants permet de s'assurer de la faisabilité de l'addition du radical en alpha du groupement carbonyle sur une oléfine non activée.¹³

Le choix du groupement silyle pour ce projet a été fait en se basant sur une réaction de compétition entre les deux xanthates **X-5a** et **X-5b** (Schéma X.12). Le groupement

¹¹ A. Tsubouchi, K. Onishi, T. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14268–14269.

¹² J. S. Nowick, R. L. Danheiser, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4113–4134.

¹³ V. Liautard, F. Robert, Y. Landais, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2658–2661.

triphénylsilyle, légèrement électroattracteur semble faciliter l'étape d'addition du radical sur l'oléfine.

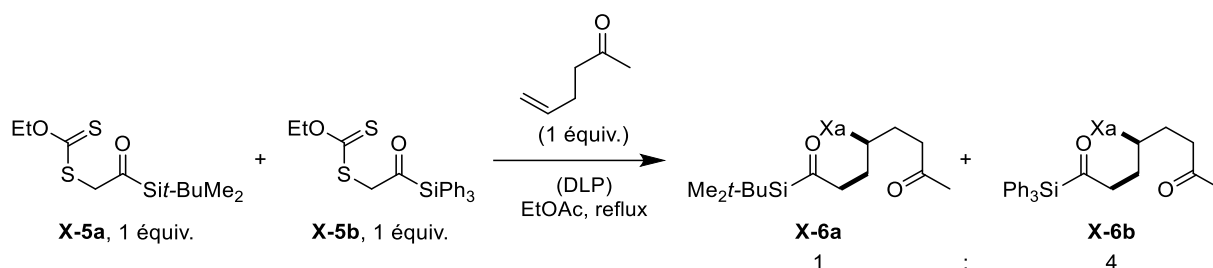


Schéma X.12 – Réaction de compétition

Enfin, ce xanthate a pu être additionné sur une grande variété d'oléfines avec un rendement moyen (l'addition nécessite en général au moins 3 à 4 additions de DLP) (Schéma X.13).

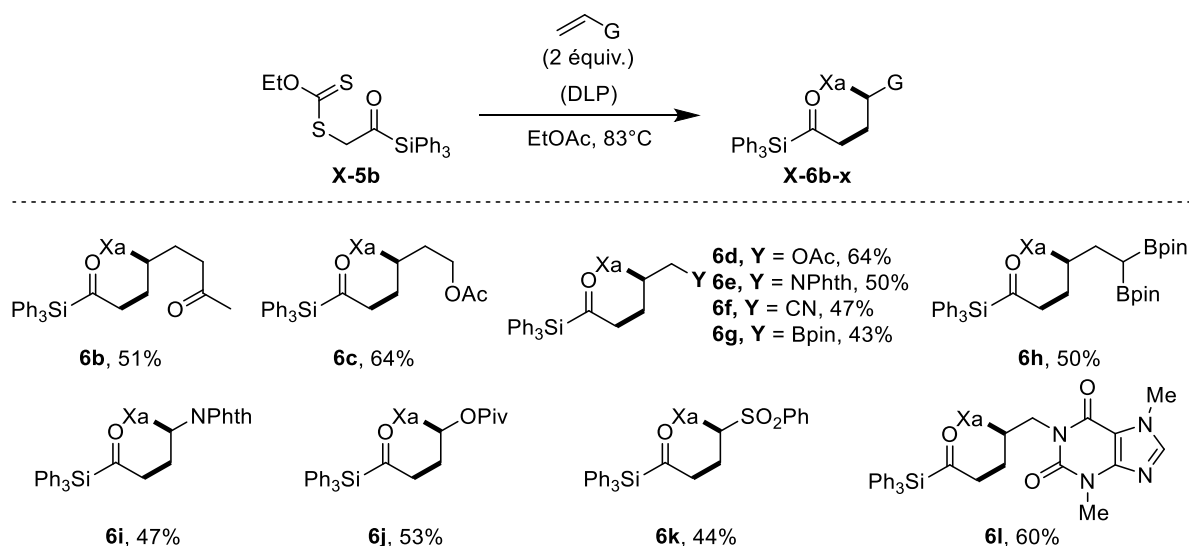


Schéma X.13 – Résultats d'addition

Des tentatives de fonctionnalisation des produits obtenus (en particulier en exploitant la présence de groupement xanthyle) sont en cours de développement.

X.3.2. Synthèse d'acylboronates

X.3.2.1. Intérêt du projet

Les acylboronates constituent une classe de composés particulièrement intéressants pour leurs applications sur des systèmes biologiques et dans la construction d'hétérocycles borylés. Les groupes de Bode et Yudin sont les contributeurs principaux dans ce domaine qui a connu

une large expansion depuis les premières synthèses d'acylboronates.¹⁴ La majeure partie de ces composés se divisent en deux familles aux réactivités similaires : les acyltrifluoroborate de potassium (KATs) et les acylboronates de MIDA. Il faut cependant noter que d'autres ligands peuvent être employés sur le bore.¹⁵ Ces composés ont d'abord été obtenu par lithiation/borylation, entre autres à partir de N,O-acétals de benzotriazole-alcoyle (Schéma **X.14**, voie **A**).¹⁶ L'addition d'un organométallique sur le composé **X-7** permet également d'accéder aux KATs, une approche par couplage pallado-catalysée de ce composé avec un acide boronique a ensuite été décrite (Voie **B**).¹⁷ L'oxydation d' α -hydroxyboronates par la periodinane de Dess-Martin ou une combinaison d'hydroxylamine et de nitrite de sodium conduit à la formation d'acylboronates (Voie **C**).¹⁸ Enfin, le clivage oxydant, en une ou deux étapes, de la double liaison d'un alcénylboronates conduit à la formation du groupement carbonyle en alpha du bore (Voie **D**).¹⁹ D'autre voies existent mais de manière générale, des réactifs peu chimiosélectifs sont employés (composé organométalliques ou oxydants forts).²⁰

¹⁴ Pour des revues sur les acylboronates, voir : (a) F. K. Scharnagl, S. K. Bose, T. B. Marder, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1738–1752. (b) A. Šterman, I. Sosič, S. Gobec, Z. Časar, *ACS Omega* **2020**, *5*, 17868–17875. (c) D. Wu, J. Taguchi, M. Tanriver, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 16847–16858. (d) A. Holownia, C. N. Apte, A. K. Yudin, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5346–5360.

¹⁵ (a) M. Yamashita, Y. Suzuki, Y. Segawa, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9570–9571. (b) Y. Segawa, Y. Suzuki, M. Yamashita, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16069–16079. (c) J. Monot, A. Solov'yev, H. Bonin-Dubarle, É. Derat, D. P. Curran, M. Robert, L. Fensterbank, M. Malacria, E. Lacôte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9166–9169. (d) M. Sajid, G. Kehr, C. G. Daniliuc, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1118–1121. (e) H. Noda, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3958–3966.

¹⁶ (a) G. A. Molander, J. Raushel, N. M. Ellis, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4304–4306. (b) A. M. Dumas, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2138–2141. (c) S. M. Liu, D. Mazunin, V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5336–5339.

¹⁷ (a) G. Erős, Y. Kushida, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7604–7607. (b) S. M. Liu, D. Wu, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2378–2381. (c) A. Schuhmacher, S. J. Ryan, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 3918–3922.

¹⁸ (a) Z. He, A. K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13770–13773. (b) J. Taguchi, T. Takeuchi, R. Takahashi, F. Masero, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7299–7303.

¹⁹ (a) J. Taguchi, T. Ikeda, R. Takahashi, I. Sasaki, Y. Ogasawara, T. Dai, N. Kato, Y. Yamamoto, J. W. Bode, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13847–13851. (b) M. L. Lepage, S. Lai, N. Peressin, R. Hadjerci, B. O. Patrick, D. M. Perrin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15257–15261.

²⁰ (a) A. Holownia, C.-H. Tien, D. B. Diaz, R. T. Larson, A. K. Yudin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15148–15153. (b) D.-H. Tan, Y.-H. Cai, Y.-F. Zeng, W.-X. Lv, L. Yang, Q. Li, H. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13784–13788.

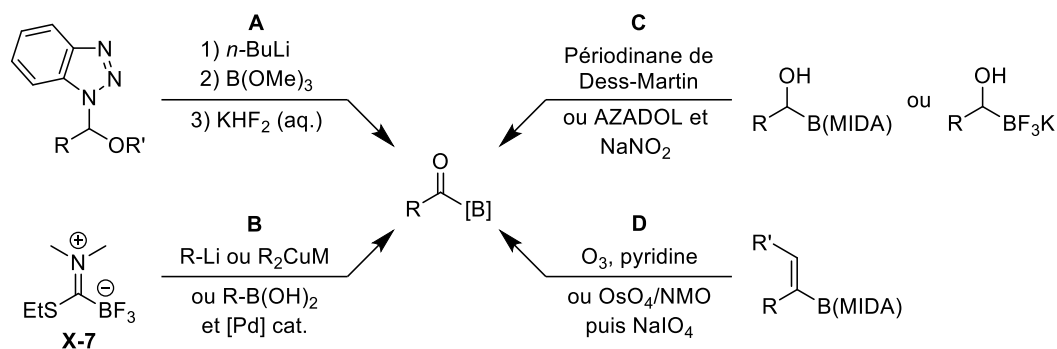
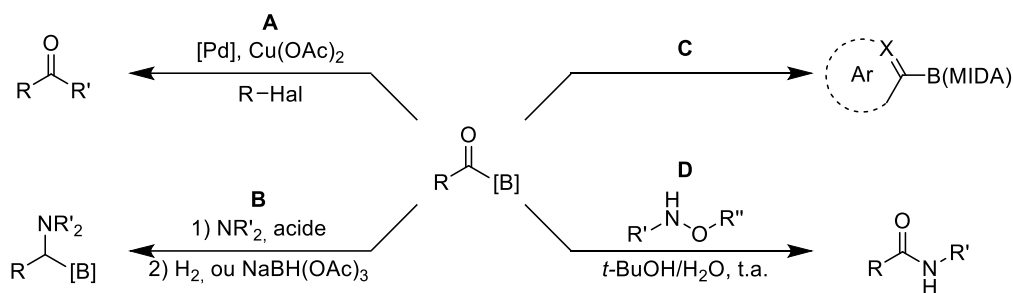


Schéma X.14 – Synthèse d'acyl boronates

Les acylboronates peuvent être employés de manières variées et ont démontré leur utilité en synthèse et en chimie biologique (Schéma X.15). Ils peuvent être utilisés dans des couplages pallado-catalysés avec des composés halogénés en tant que donneurs de groupement acyle (Voie A).²¹ L'ajout d'une amine en conditions acides va conduire à l'iminium par condensation sur le carbonyle. Cet iminium peut ensuite être réduit pour fournir un ester boronique α -aminé (Voie B).²² Par la fonction carbonyle, il est également possible de construire de nombreux hétérocycles borylés (Voie C).^{20,23} Enfin, l'application la plus importante de ces composés repose sur leur capacité à être couplés avec des hydroxylamines pour former des amides (Voie D).²⁴ Cette réaction se déroule à température ambiante et emploie l'eau comme solvant, elle peut être effectuée dans des conditions physiologiques. De plus cette réaction est chimiosélective, un acylboronate peut être couplé sur un peptide complexe portant un unique motif hydroxylamine et ne réagira qu'avec ce site.



²¹ A. Trofimova, A. Holownia, C.-H. Tien, M. J. Širvinskas, A. K. Yudin, *Org. Lett.* **2021**, 23, 3294–3299.

²² (a) D. B. Diaz, C. C. G. Scully, S. K. Liew, S. Adachi, P. Trinchera, J. D. St. Denis, A. K. Yudin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 12659–12663. (b) T. Shiro, A. Schuhmacher, M. K. Jackl, J. W. Bode, *Chem. Sci.* **2018**, 9, 5191–5196. (c) A. Šterman, J. Košmrlj, N. Žigart, S. Gobec, I. Sosič, Z. Časar, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 2396–2402.

²³ S. Adachi, S. K. Liew, C. F. Lee, A. Lough, Z. He, J. D. St. Denis, G. Poda, A. K. Yudin, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5594–5597.

²⁴ (a) A. M. Dumas, G. A. Molander, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5683–5686. (b) H. Noda, G. Erös, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5611–5614. (c) H. Noda, J. W. Bode, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4328–4332. (d) A. O. Gálvez, C. P. Schaack, H. Noda, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1826–1829. (e) M. Tanriver, Y.-C. Dzung, S. Da Ros, E. Lam, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, jacs.1c07354.

Schéma X.15 – Intérêt des acyle boronates

X.3.2.2. Résultats

L'incorporation du motif acylboronate dans une molécule nécessite en général des substrats préfonctionnalisés et, dans certains cas, l'usage d'une base forte. Le groupement carbonyle devrait suffisamment stabiliser un radical en alpha, il devrait donc être possible d'obtenir des bibliothèques d'acylboronates à l'aide du xanthate **X-9** (Schéma X.16). Le composé bromé **X-8** a déjà été décrit par le groupe de Yudin pour la synthèse d'hétérocycles et sa synthèse sur grande échelle (82 mmol) est fiable et reproductible.^{23,25} Le déplacement du brome par le sel de xanthate se fait aisément et le xanthate **X-9** est ainsi obtenu sous forme d'un solide blanc.

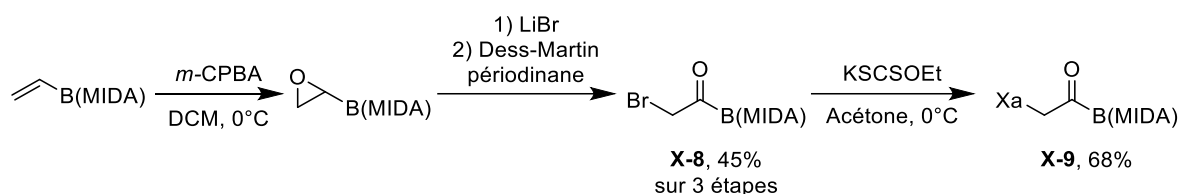
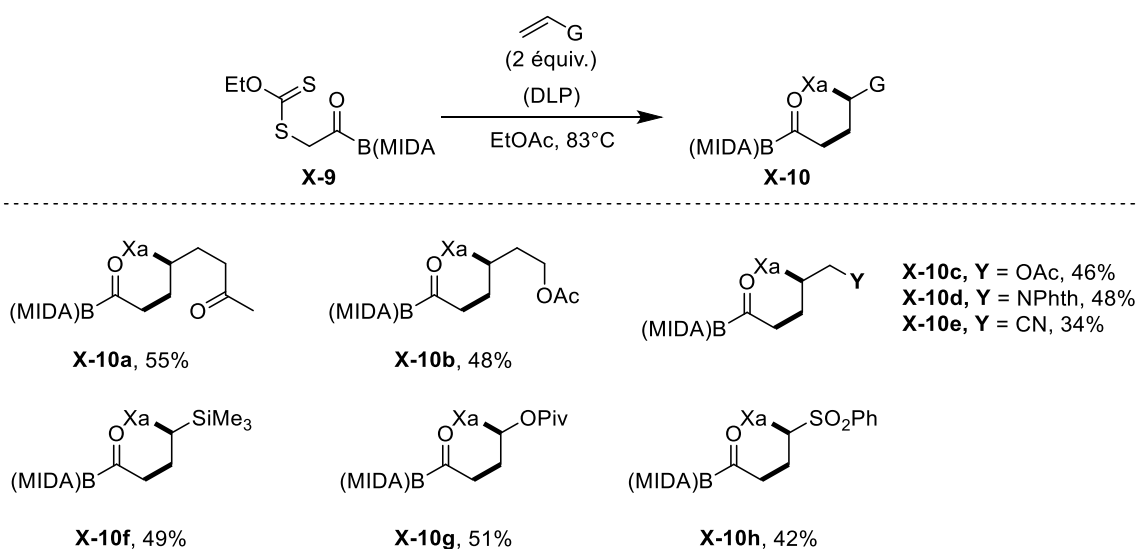


Schéma X.16 – Synthèse du xanthate

Comme dans le cas des acylsilanes, l'addition sur des oléfines non activées fonctionne mais les rendements restent moyens (Schéma X.17). Les réactions sont relativement lentes et nécessitent plusieurs additions de DLP (entre 3 et 4). La diversité des fonctionnalités introduites reste néanmoins intéressante.



²⁵ F. C. Lee, C.-H. Tien, S. Adachi, A. K. Yudin *Org. Synth.* **2020**, 97, 157-171.

Schéma X.17 – Exemples d'additions

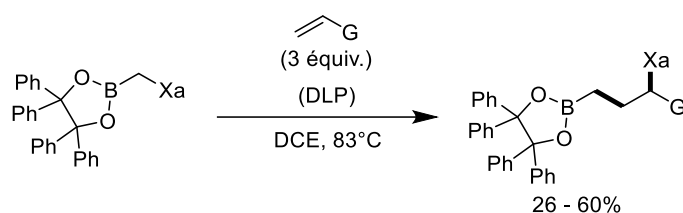
Par ailleurs, l'emploi de certains produits (tel que **X-10g**) dans la formation d'hétérocycles borylés devrait permettre d'étendre le champ d'application de ces acylboronates.

En conclusion, il reste encore beaucoup de domaines où la chimie des xanthates pourrait trouver une application. Que ce soit dans la préparation de précurseurs pour des transformations plus complexes (la formation de cyclopentènes par la formation d'un carbène vinylique), ou bien dans l'incorporation de fonctionnalités intéressantes sur des oléfines (les groupements acylsilanes et acylboronates). Les alliances entre la chimie des xanthates et les transformations ioniques sont infinies et ne demandent qu'à être testées.

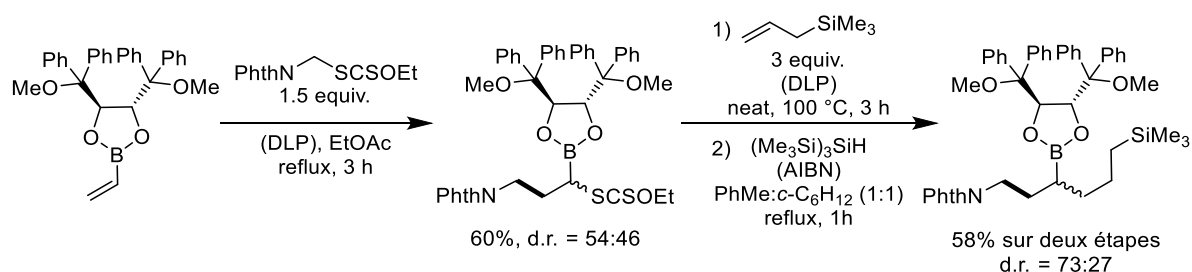
Conclusion

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans la continuité des travaux du laboratoire sur la chimie par transfert de xanthate, en particulier sur l'emploi de cette chimie pour la synthèse des esters boroniques. Cette chimie permet la construction intermoléculaire de liaisons C-C par réaction entre un xanthate et une oléfine. Jusqu'ici, lorsqu'un ester boronique a été intégré au produit final, il provenait de l'oléfine.

Le processus d'addition-transfert de xanthate repose majoritairement sur la différence de stabilité entre le radical initial et les radical adduit. Le groupement boryle stabilise un radical adjacent, il est donc assez naturel d'employer des xanthates α -borylés car le radical généré lors de l'initiation est stabilisé par la lacune portée par le bore. Contrairement aux attentes initiales, la synthèse d'esters boroniques primaires selon ce procédé est difficile et les rendements obtenus sont plutôt faibles (Chapitre III). L'addition du radical initial sur une oléfine est trop lente et d'autres réactions parasites ont lieu entre temps.

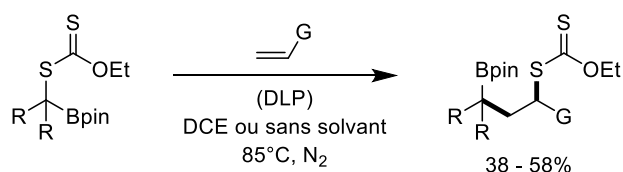


L'addition d'une chaîne alkyle en alpha du bore semble changer suffisamment les cinétiques des réactions mises en œuvre pour favoriser l'addition. Le Dr. Qi Huang a ainsi synthétisé de nombreux esters boroniques secondaires. Les précurseurs ayant eux même été obtenu lors d'une première addition sur un boronate vinylique, suivie d'un changement de diol porté par le bore. Les tentatives de contrôle du centre chiral au pied du bore ont été plutôt décevantes et seul un faible excès a été obtenu (Chapitre IV).

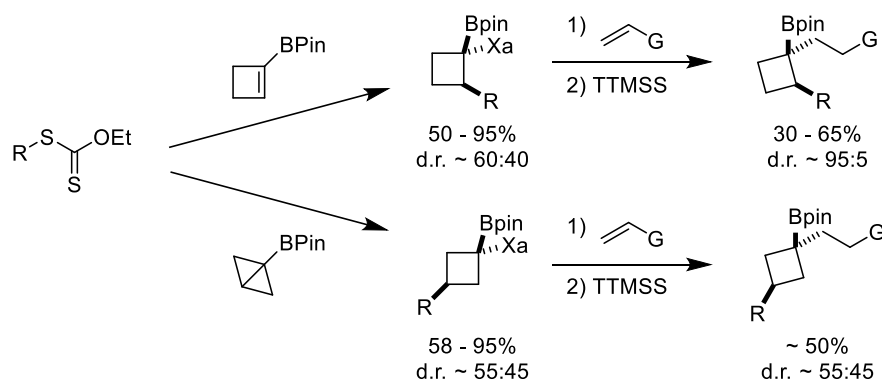


Au vu des résultats encourageants dans la synthèse d'esters boroniques secondaires, il semblait que la synthèse des dérivés tertiaires par la même méthode se déroulerait aussi bien voire mieux. Les rendements obtenus ont cependant été décevants, les additions étant lentes et

le radical initial probablement trop stabilisé (Chapitre V). L'usage d'autres diol sur le bore afin de modifier la stabilisation du radical par le bore n'a pas permis d'améliorer les résultats.

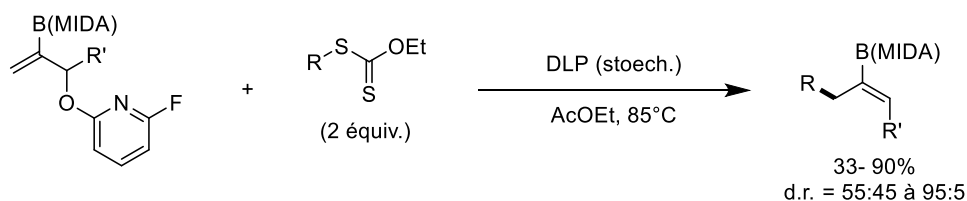


Une solution alternative a été trouvée par l'utilisation de la tension de cycle. En effet, les radicaux cyclobutyle sont moins stables que leurs équivalents non cycliques. Il a ainsi été possible de constituer une librairie de xanthates de cyclobutyle α -borylés par addition sur le cyclobuténylBpin et sur le bicyclo[1.1.0]butylBpin. Ces xanthates ont été réduits pour donner une première famille d'esters cyclobutylboroniques monosubstitués, avec une excellente diastéréosélectivité lorsque les substituants sont en position 2. Ces xanthates ont également été employés dans une seconde réaction d'addition qui a cette fois-ci permis la synthèse d'ester cyclobutylboroniques disubstitués avec une bonne diastéréosélectivité et des rendements moyens (Chapitre VI). L'emploi de cette stratégie dans le cas des cyclopropanes a fonctionné pour la première addition mais la seconde s'est révélée inefficace.



Dans le cas de la synthèse d'esters boroniques secondaires, la présence de la chaîne alkyle en α du bore améliore largement les rendements de l'addition. On peut espérer que des hétéroatomes placés en α du bore pourraient favoriser également l'addition. Bien que la synthèse des xanthates correspondants ait dans la plupart des cas échoué, le xanthate permettant l'introduction du groupement *gem*-silylboryle a été obtenu avec succès et additionné sur des oléfines non activées (Chapitre VII). Les rendements sont cependant décevants, le radical est probablement trop encombré ce qui ralentit l'addition et favorise les réactions parasites.

Jusqu'ici, l'addition d'un xanthate sur une oléfine borylée s'accompagnait de son transfert, ce qui permettait d'accéder à des esters boroniques d'alkyle. Il y a 10 ans, une réaction d'allylation qui repose sur la rupture d'une liaison C-O a été développée au sein du laboratoire. Au cours de cette thèse, cette réaction d'allylation a été employée pour la synthèse d'esters boroniques alcéniques. Par la modification des substituants portés par le bore, il est possible de réguler la stabilité du radical adduit et donc de contrôler mieux l'étape de fragmentation. L'allylation radicalaire de divers xanthate a permis la synthèse d'alcènes borylés de géométrie (Z) par une méthode convergente (Chapitre **VIII**).



Cette réaction d'allylation à partir d'éthers allyliques a été largement explorée mais quelques substrats se sont montrés jusqu'ici capricieux. C'est le cas des alcènes halogénés et silylés. La synthèse des agents allylants halogénés a été résolue à partir des dérivés borylés tandis que celle des agents allylants silylés a été résolue par l'utilisation d'un piège à fluorure lors de l'installation du groupement partant radicalaire. Les rendements et les diastéréosélectivités obtenues dans ce cas sont cependant moins bons que prévu. La fonctionnalisation des alcènes silylés semble également problématique (Chapitre **IX**).

Enfin, certains projets, qu'ils aient été juste supervisés ou bien testés pour établir leur faisabilité, ont permis d'étendre les combinaisons entre chimie des xanthates et réactions ioniques (Chapitre **X**).

La chimie radicalaire a dépassé cette image de chimie incontrôlable ces dernières années et a même pris une place de premier plan auprès des chimistes organiciens. Comme il a été possible de le voir tout le long du manuscrit, un contrôle subtil des cinétiques des réactions radicalaires permet de résoudre certains des problèmes rencontrés en chimie ionique.

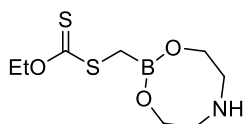
Le point de convergence de tous ces projets reste la chimie des xanthates et son aptitude à rallonger le temps de vie effectif des radicaux actifs en solution. Que cela permette une addition sur une oléfine non-activée ou bien une fragmentation, les structures obtenues sont souvent complexes et difficilement accessibles par d'autres moyens. L'emploi de la chimie des xanthates a démontré toute sa puissance pour la synthèse de composés organoborés dans des

conditions douces. Il reste cependant encore beaucoup à explorer pour connecter la chimie des xanthates avec d'autres pans de la chimie du bore.

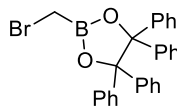
Partie Expérimentale

I. Summary of Described Compounds

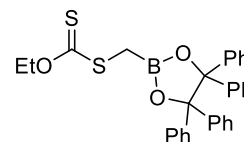
Chapitre III : Synthèse d'esters boroniques primaires



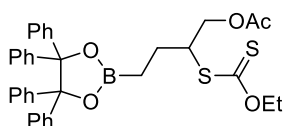
III-1c, p. 269



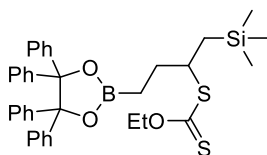
III-12, p. 270



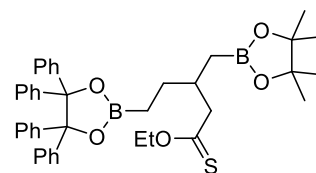
III-1d, p. 271



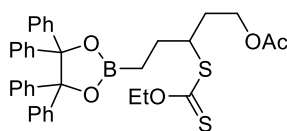
III-13a, p. 272



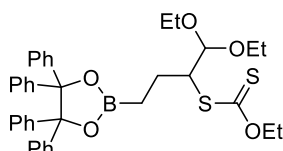
III-13b, p. 273



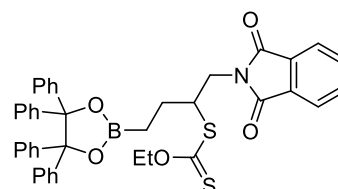
III-13c, p. 274



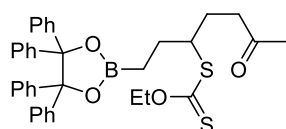
III-13d, p. 275



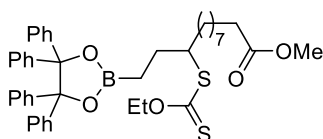
III-13e, p. 276



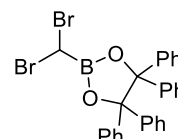
III-13f, p. 277



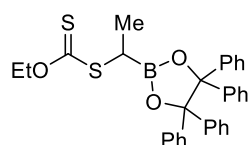
III-13f, p. 278



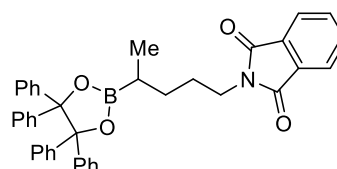
III-13g, p. 279



III-15, p. 280

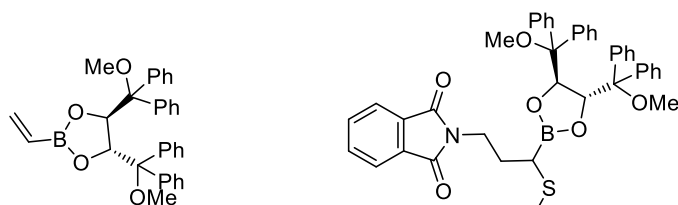


III-17, p. 281

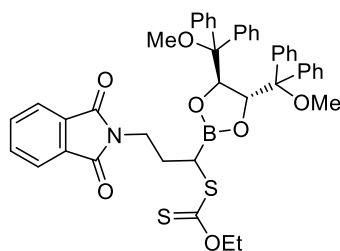


III-19, p. 282

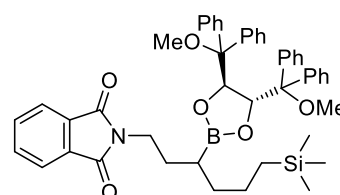
Chapitre IV : Synthèse d'esters boroniques secondaires



IV-40, p. 284

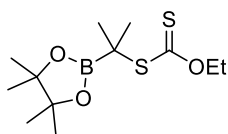


IV-41, p. 285

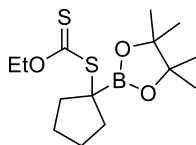


IV-43, p. 286

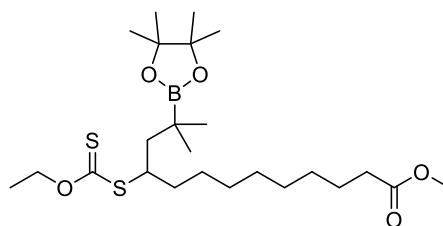
Chapitre V : Synthèse d'esters boroniques tertiaires



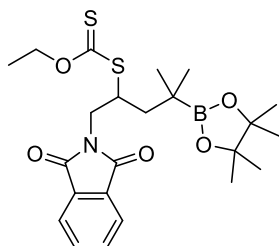
V-8a, p. 289



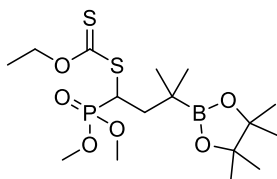
V-8b, p. 290



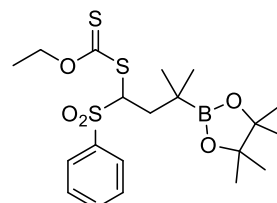
V-11a, p. 291



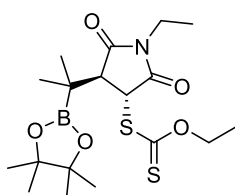
V-11b, p. 292



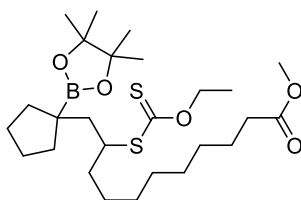
V-11c, p. 293



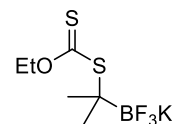
V-11d, p. 294



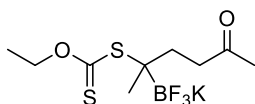
V-11e, p. 295



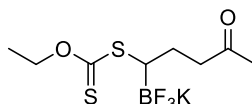
V-11f, p. 296



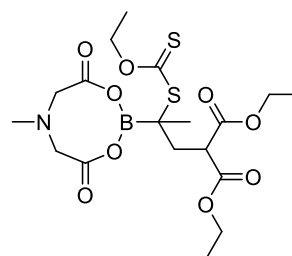
V-12, p. 297



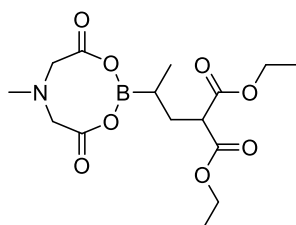
V-13a, p. 298



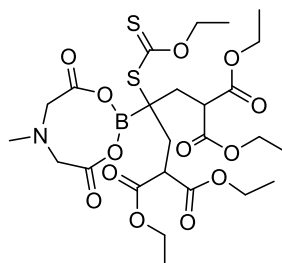
V-13b, p. 299



V-14, p. 300

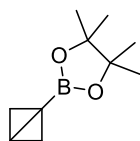


V-15, p. 301

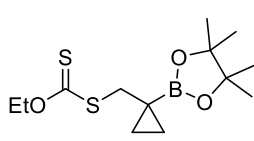


V-17, p. 302

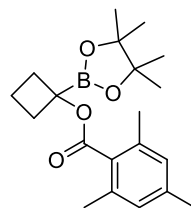
Chapitre VI : Synthèse d'esters cyclobutylboroniques



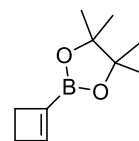
VI-13, p. 305



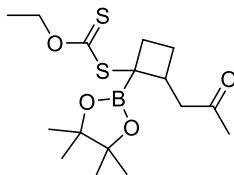
VI-15, p. 305



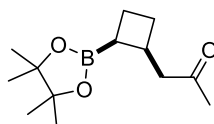
VI-16, p. 306



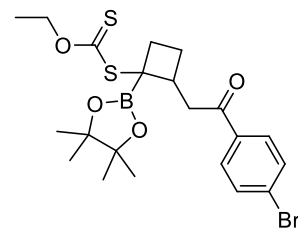
VI-17, p. 307



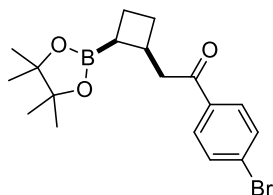
VI-20a, p. 308



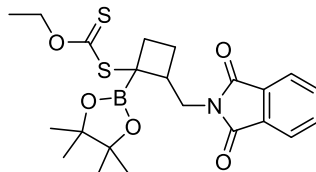
VI-21a, p. 309



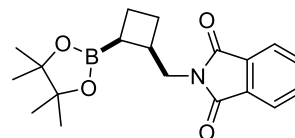
VI-20b, p. 310



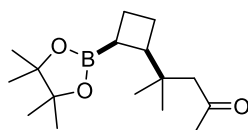
VI-21b, p. 311



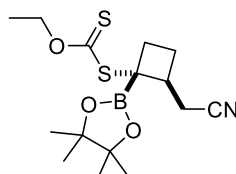
VI-20c, p. 312



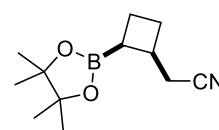
VI-21c, p. 313



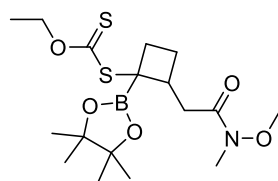
VI-21d, p. 314



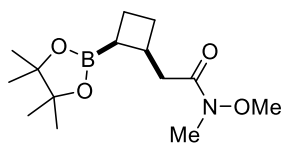
VI-20e, p. 315



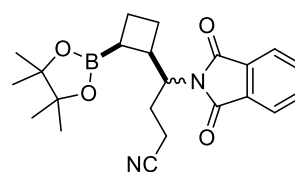
VI-21e, p. 316



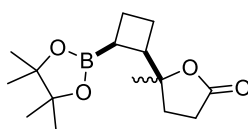
VI-20f, p. 317



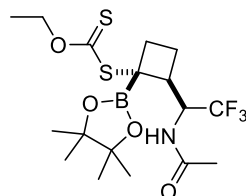
VI-21f, p. 318



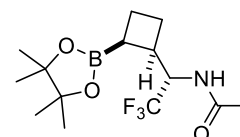
VI-21g, p. 319



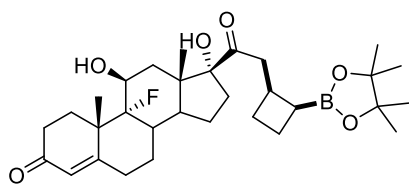
VI-21h, p. 320



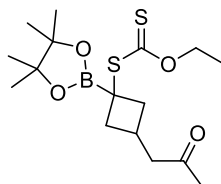
VI-20i, p. 321



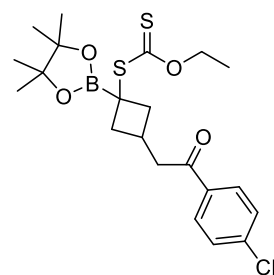
VI-21i, p. 322



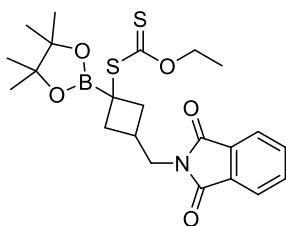
VI-21j, p. 323



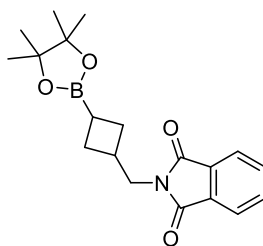
VI-22a, p. 325



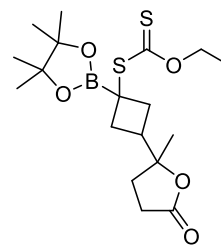
VI-22b, p. 326



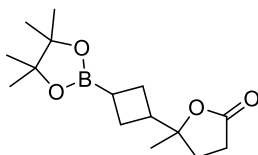
VI-22c, p. 327



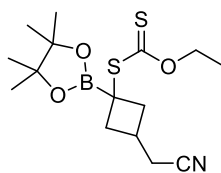
VI-23c, p. 328



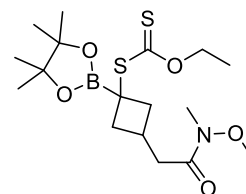
VI-22d, p. 329



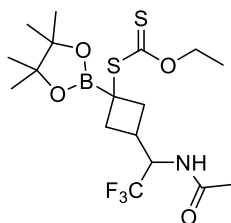
VI-23d, p. 330



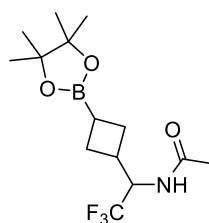
VI-22e, p. 331



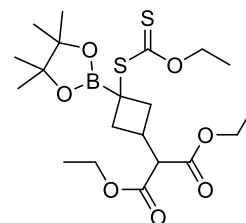
VI-22f, p. 332



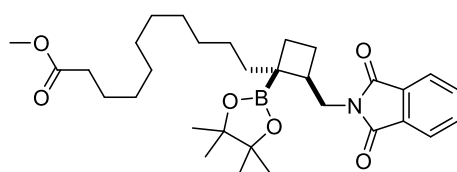
VI-22g, p. 333



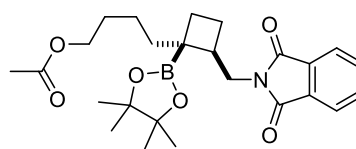
VI-23g, p. 334



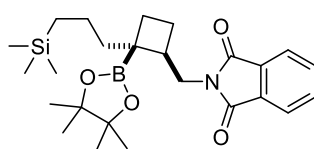
VI-22h, p. 335



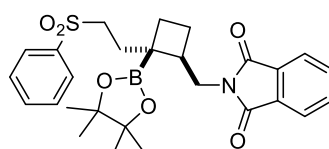
VI-25a, p. 337



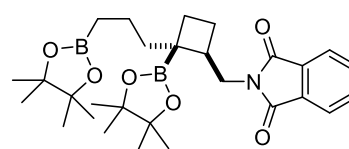
VI-25b, p. 339



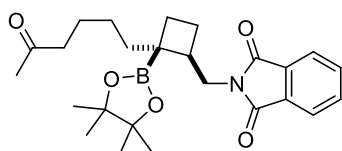
VI-25c, p. 341



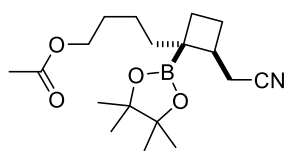
VI-25d, p. 343



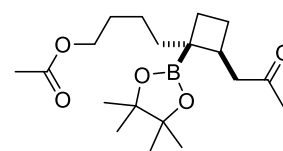
VI-25e, p. 344



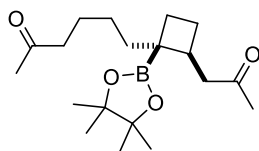
VI-25f, p. 345



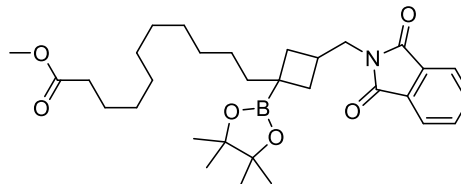
VI-25g, p. 346



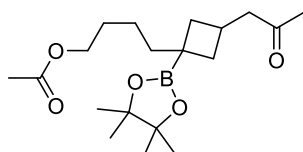
VI-25h, p. 347



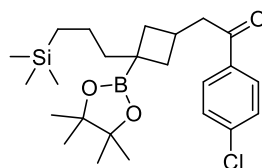
VI-25i, p. 348



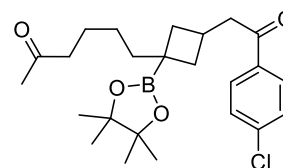
VI-27a, p. 349



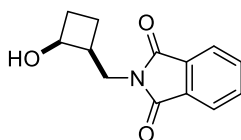
VI-27b, p. 351



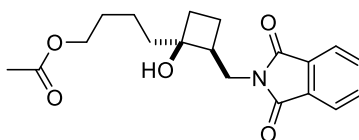
VI-27c, p. 352



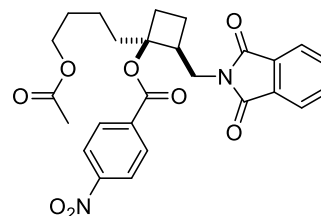
VI-27d, p. 353



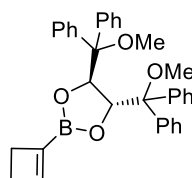
VI-28, p. 354



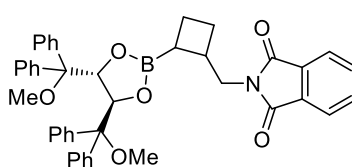
VI-29, p. 355



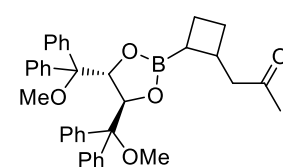
VI-30, p. 356



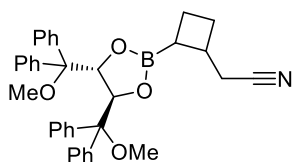
VI-33, p. 357



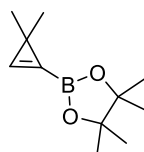
VI-35a, p. 358



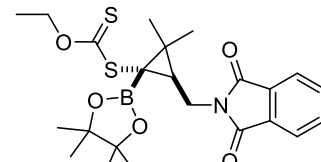
VI-35b, p. 360



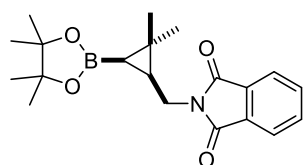
VI-35c, p. 361



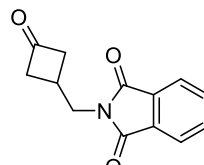
VI-37, p. 362



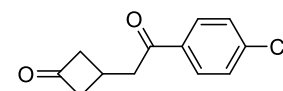
VI-39, p. 363



VI-40, p. 364

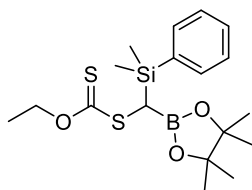


VI-41a, p. 365

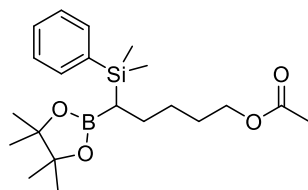


VI-41b, p. 366

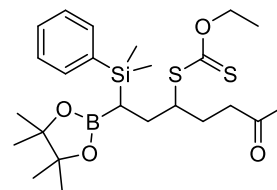
Chapitre VII : Hétéroatome en alpha du bore



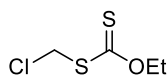
VII-12, p. 367



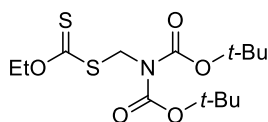
VII-15a, p. 368



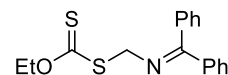
VII-16, p. 369



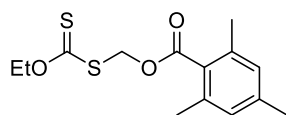
VII-9, p. 370



VII-20b, p. 370

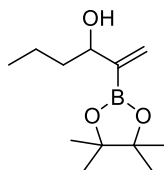


VII-20c, p. 371

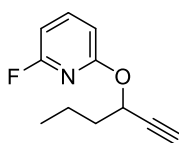


VII-26, p. 372

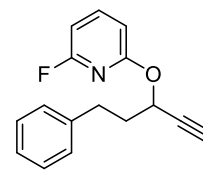
Chapitre VIII : Synthèse de boronates alcéniques



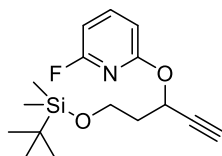
VIII-34a, p. 376



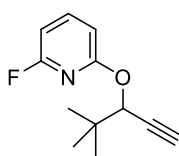
VIII-37a, p. 377



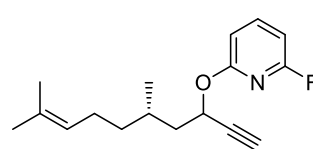
VIII-37b, p. 378



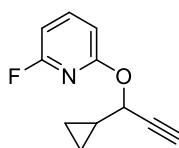
VIII-37c, p. 379



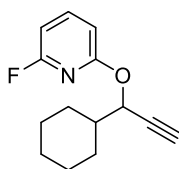
VIII-37d, p. 380



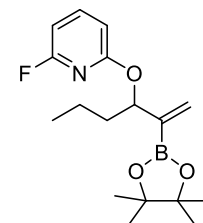
VIII-37e, p. 381



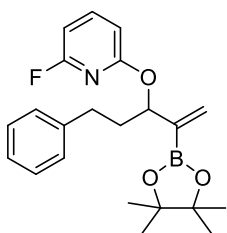
VIII-37f, p. 382



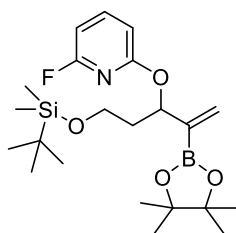
VIII-37g, p. 383



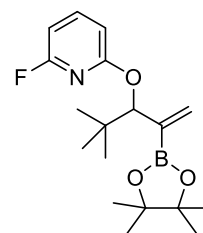
VIII-35a, p. 384



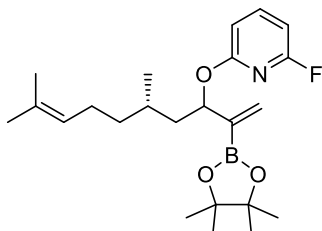
VIII-35b, p. 385



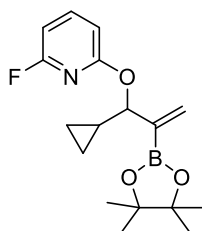
VIII-35c, p. 386



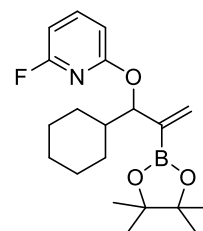
VIII-35d, p. 387



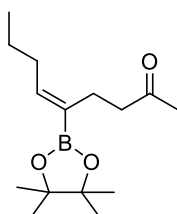
VIII-35e, p. 388



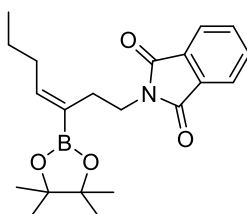
VIII-35f, p. 389



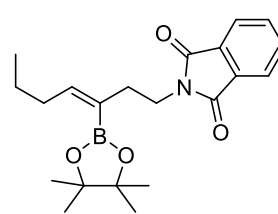
VIII-35g, p. 390



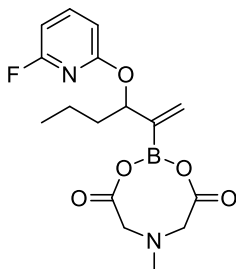
VIII-38a, p. 391



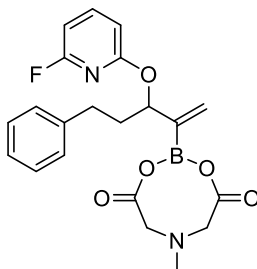
VIII-38b-(Z), p. 392



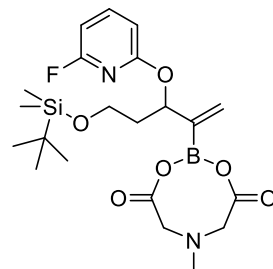
VIII-38b-(E), p. 393



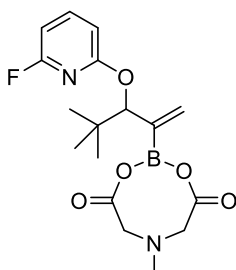
VIII-39a, p. 394



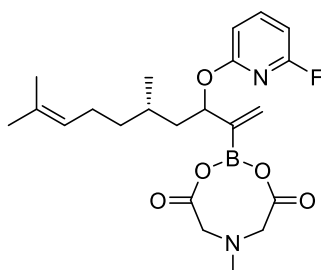
VIII-39b, p. 395



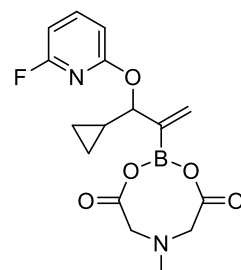
VIII-39c, p. 396



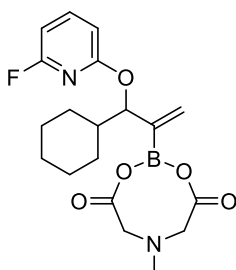
VIII-39d, p. 397



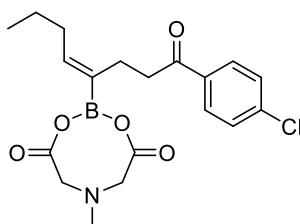
VIII-39e, p. 398



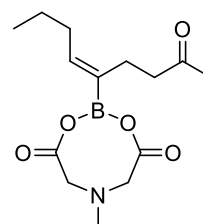
VIII-39f, p. 399



VIII-39g, p. 400

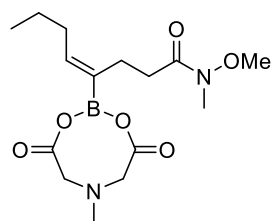


VIII-40a, p. 401

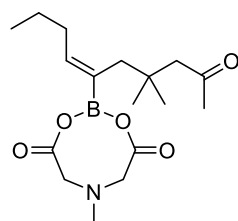


VIII-40b, p. 402

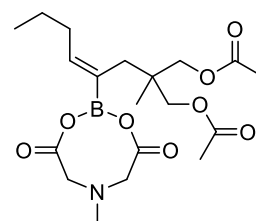
General Information



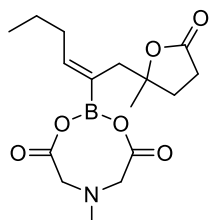
VIII-40c, p. 403



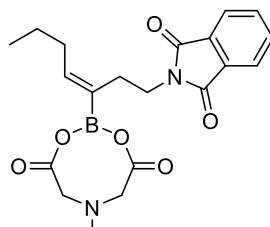
VIII-40d, p. 404



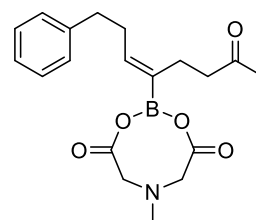
VIII-40e, p. 405



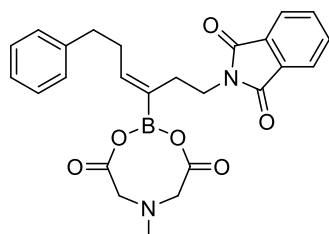
VIII-40f, p. 406



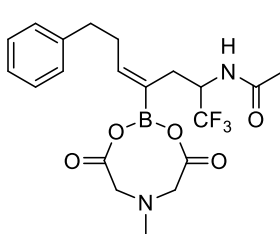
VIII-40g, p. 407



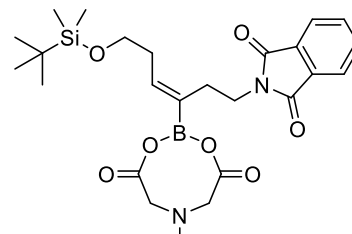
VIII-40h, p. 408



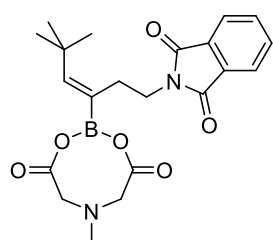
VIII-40i, p. 409



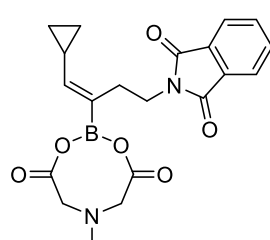
VIII-40j, p. 410



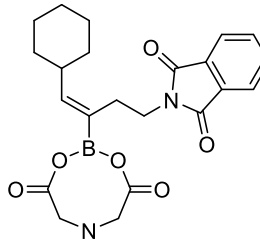
VIII-40k, p. 411



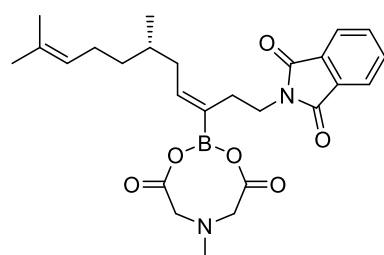
VIII-40l, p. 412



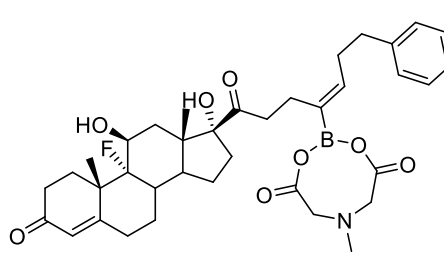
VIII-40m, p. 413



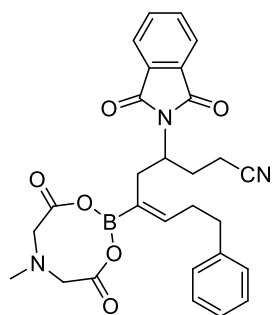
VIII-40n, p. 414



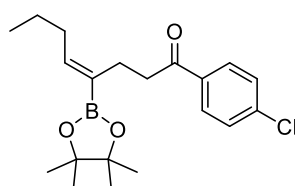
VIII-40o, p. 415



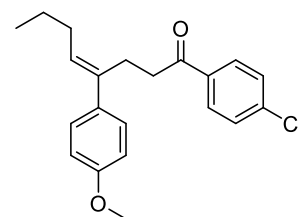
VIII-40p, p. 416



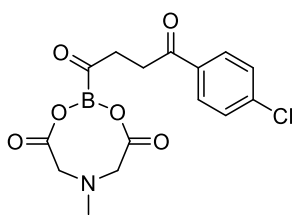
VIII-40q, p. 417



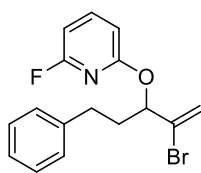
VIII-38c, p. 418



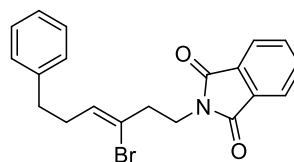
VIII-44, p. 419



VIII-45, p. 421

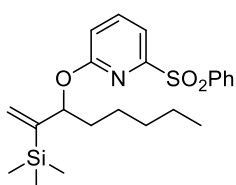


VIII-46, p. 422

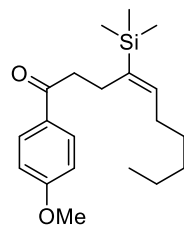


VIII-47, p. 423

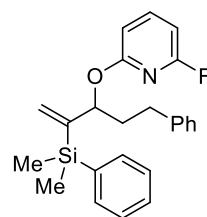
Chapitre IX : Synthèse de silanes alkényles



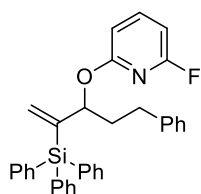
IX-6, p. 425



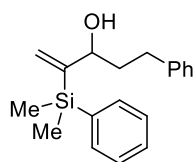
IX-7a, p. 426



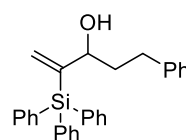
IX-3d, p. 427



IX-3e, p. 428



IX-2d, p. 429



IX-2e, p. 430

II. General Information

Important remarks

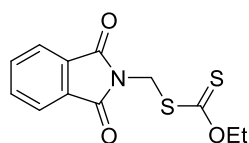
Only the molecules prepared during this PhD are included in this experimental part. All molecules synthesized by collaborators or students from the laboratory are thus not included (in chapter III and IV, chapter VII, chapter IX and X).

Moreover, only fully characterized molecules are included in this experimental part and some compounds belonging to ongoing or explorative works are not all reported (in particular in chapter X).

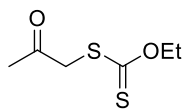
II.1 General techniques

All reagents from suppliers were used without further purification unless stated otherwise. Solvents used were of technical quality. When dry solvents were required, they were obtained from a *MBraun* solvent drying system, *MB-SPS-800*. Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on alumina plates precoated with silica gel (Merck silica gel, 60 F₂₅₄). Products spots were visualized by the quenching of UV fluorescence when applicable (max = 254 nm and/or 366 nm) and/or by staining with vanillin and/or KMnO₄ in basic water followed by heating. Most products were purified by flash chromatography on Kieselgel 60 (40-63 μ m). Petroleum ether refers to the fraction of petroleum boiling between 40 °C and 60 °C. Preparative TLC was performed on glass plates coated with silica gel (Merck PLC silica gel, 60 F₂₅₄). Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum Two. Absorption maxima (ν_{max}) are reported in wavenumbers (cm⁻¹). Nuclear magnetic resonance spectra were recorded at ambient temperature on a Bruker Avance DPX 400 spectrometer. Proton magnetic resonance spectra (¹H NMR) were recorded at 400 MHz and coupling constants (*J*) are reported to \pm 0.5 Hz. The following abbreviations were utilized to describe peak patterns when appropriate: br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet and m = multiplet. Carbon magnetic resonance spectra (¹³C NMR) were recorded at 101 MHz. Chemical shifts (H, C) are quoted in parts per million (ppm) and are referenced to the residual solvent peak (CDCl₃: δ_{H} = 7.26 and δ_{C} = 77.2). **Carbons exhibiting significant line broadening brought about by boron substituents were not reported (quadrupolar relaxation).** High-resolution mass spectra were recorded by electrospray ionization in positive mode (ESI+) on a timsTOF mass spectrometer (Bruker, France). The quoted masses are accurate to \pm 5 ppm. New compounds were named using the program *Chemdraw* by *Cambridgesoft*.

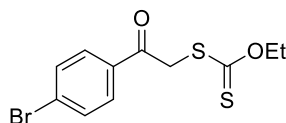
II.2 List of xanthates used in this manuscript

**Xa-1**

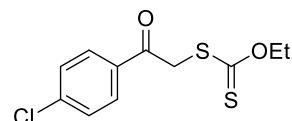
Org. Lett., **2015**,
17, 3058

**Xa-2**

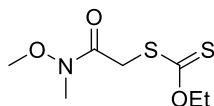
Org. Lett., **2011**,
13, 2658

**Xa-3**

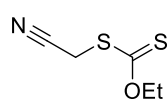
Org. Lett., **2014**,
16, 302

**Xa-4**

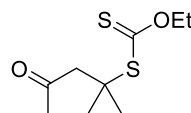
Chem. Comm., **2011**,
47, 12185

**Xa-5**

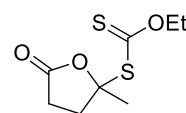
Org. Lett., **2011**,
13, 2658

**Xa-6**

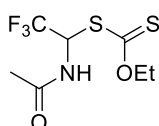
Org. Lett., **2011**,
13, 2658

**Xa-7**

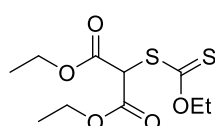
Synlett, **2003**,
3, 382

**Xa-8**

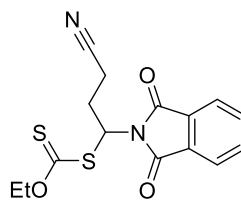
Synlett, **2006**,
10, 1485

**Xa-9**

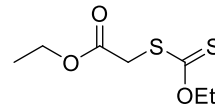
Org. Synth., **2007**,
84, 32

**Xa-10**

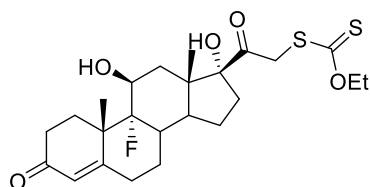
Chem. Comm., **2006**,
47, 4964

**Xa-11**

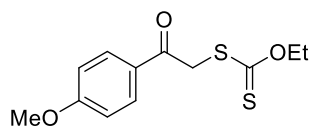
Tetrahedron, **2010**,
66, 6656

**Xa-13**

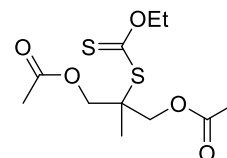
Org. Lett., **2011**,
13, 2658

**Xa-12**

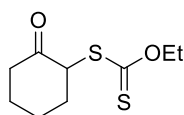
Org. Lett., **2012**,
14, 5118

**Xa-14**

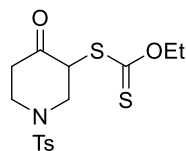
Chem. Comm., **2011**,
47, 12185

**Xa-15**

Org. Lett., **2018**,
20, 3531

**Xa-16**

*J. Chem. Soc., Perkin
Trans. 1*, **1985**, 1623

**Xa-17**

Org. Lett., **2014**,
16, 302

The xanthates above have all already been reported in the literature. The analytic data and the procedures to make them can be found in the reference below. The term **Xa-1-17** will be used in this experimental part to refer to any xanthate of this list.

III. Synthèse d'esters boroniques primaires¹

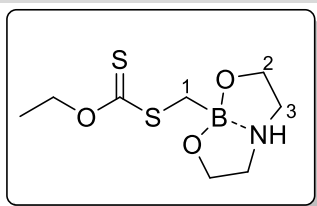
III.1 General procedures

General procedure A for the radical addition of the benzopinacolato boronic ester

In a solution of xanthate (1.0 equiv) and olefin (3.0 equiv) in degased 1,2-dichloroethane (1 M according to xanthate) at 83°C was added portionwise dilauroyl peroxide (DLP) (10 mol % according to xanthate) every hour until total consumption of the starting olefin. The reaction mixture was then cooled down to room temperature and purified by flash chromatography on silica gel.

¹ Compounds **III-1a**, **III11a-h** have been prepared by Dr. Qi Huang. For an exhaustive experimental part see : Q. Huang, J. Michalland, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16936–16942.

III.2 Description of prepared compounds

S-((1,3,6,2-dioxazaborocan-2-yl)methyl) O-ethyl carbonodithioate (**III-1c**)

Chemical Formula: $C_8H_{16}BNO_3S_2$
Molecular Weight: 249,15

To a mixture of triisopropyl borate (1.11 mL, 4.80 mmol, 1.20 equiv.), methylxanthate **III-10²** (545 mg, 4.0 mmol, 1.0 equiv) and tetrahydrofuran (20 mL) at -78°C was slowly added a LDA solution (0.63 M solution in THF, 7.0 mL, 4.4 mmol, 1.1 equiv.) over 10 min. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h, then the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was then diluted with ethyl acetate (30 mL), and a solution of saturated NH_4Cl was added. The mixture was stirred an additional hour at r.t.. The aqueous layers were extracted with EtOAc, and the combined organic layers were concentrated under vacuum. To the crude mixture was added Et_2O (4 mL), diethanolamine (378 mg, 3.6 mmol, 0.9 equiv.) and the reaction was stirred for 2h at r.t.. The resulting solid was filtered and washed with ether to afford the title compound as a white solid (746 mg, 2.99 mmol, 83% yield based on the DEA).

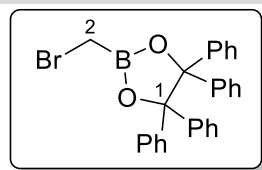
^1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 5.84 (s, 1H, N-H), 4.63 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.08 – 3.86 (m, 4H, H-C(2)), 3.39 – 3.20 (m, 2H, H-C(3)), 2.89 – 2.70 (m, 2H, H-C(3)), 2.41 (s, 2H, H-C(1)), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl_3) 70.4 (OCH_2CH_3), 63.2 (2C, C(2)), 51.6 (2C, C(3)), 14.1 (OCH_2CH_3). (BCH_2 not observed).

No clear signal in HRMS was obtained for this compound.

² This xanthate synthesis has already been described, see : S. Kakaiei, N. Chen, J. Xu, *Tetrahedron* **2013**, 69, 302–309.

2-(Bromomethyl)-4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolane (III-12)



Chemical Formula: $C_{27}H_{22}BBrO_2$
Molecular Weight: 469,19

2-(Bromomethyl)-4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolane was prepared according to a modified literature procedure.³

To a mixture of triisopropyl borate (5.08 mL, 22.0 mmol, 1.10 equiv), dibromomethane (1.68 mL, 24.0 mmol, 1.20 equiv) and tetrahydrofuran (30 mL) was added *n*-butyllithium (2.27 M solution in *n*-hexane, 8.81 mL, 20.0 mmol, 1.00 equiv) at -78 °C (external temperature) over 30 min. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h, then the reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. After the mixture was cooled at 0 °C (external temperature), to the reaction mixture was added methanesulfonic acid (1.30 mL, 20.0 mmol, 1.00 equiv), then the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was partly removed under reduced pressure, until approximately 10 mL were left (the diisopropoxybromomethyl-borane is lacrymogenic !). The mixture was then dissolved in toluene (40 mL) and benzopinacol (7.32 g, 20.0 mmol, 1.00 equiv) was added. The solution was brought to reflux and stirred for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and a beige powder was obtained. The solid was washed with water, then with cold diethyl ether. The resulting white powder (8.55 g, 18.2 mmol, 91% yield) was considered pure enough to be engaged in the next reaction.

A small portion was recrystallized in ethanol for full characterization.

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.21 – 7.15 (m, 8H, CH_{Ph}), 7.13 – 7.06 (m, 12H, CH_{Ph}), 3.02 (s, 2H, H-C(2)).

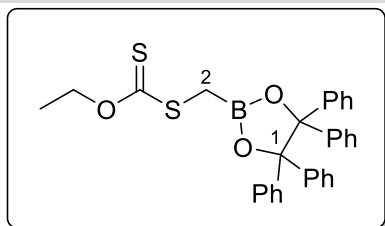
¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 142.1 (4C, $C_{Ph, quat}$), 128.6 (8C, CH_{Ph}), 127.4 (8C, CH_{Ph}), 127.3 (4C, CH_{Ph}), 97.0 (2C, H-C(1)). (BCH_2 not observed).

IR (ν , cm^{-1} , neat) 3090, 3058, 3026, 1951, 1887, 1808, 1600, 1492, 1445, 1416, 1398, 1342, 1284, 1221, 1175, 1146, 1001, 964, 907, 884, 858, 748, 695, 616.

HRMS (ESI+) calculated for $C_{27}H_{22}BBrNaO_2^+ [M+Na]^+$: 491.0788, Found: 491.0792.

M.p.: 142-144 °C.

³ Murai, N.; Yonaga, Y.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1278.

***O*-Ethyl *S*-((4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl) carbonodithioate (III-1d)**Chemical Formula: C₃₀H₂₇BO₃S₂

Molecular Weight: 510,47

Under N₂, at 0 °C, to a solution of 2-(bromomethyl)-4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolane **III-12** (4.69 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv) in *N,N*-dimethylformamide (30 mL) was added portionwise potassium *O*-ethyl xanthate salt (1.68 g, 10.5 mmol, 1.05 equiv) over 5 min. The suspension was stirred for 30 minutes at 0 °C. Water was then added and the product precipitated. The resulting solid was washed with water, then with cold ethanol to give a white powder. The solid could then be recrystallized in ethyl acetate to give small needles that turned into powder (3.65 g, 7.16 mmol, 72% yield) (89% yield obtained on a 3 mmol scale).

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.16 – 7.10 (m, 8H, CH_{Ph}), 7.10 – 7.02 (m, 12H, CH_{Ph}), 4.67 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.02 (s, 2H, H-C(2)), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

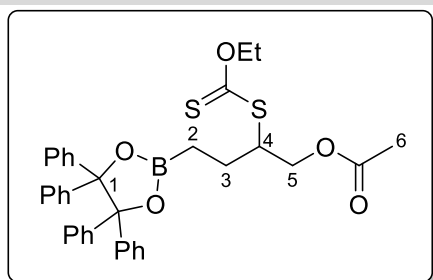
¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 216.0 (C=S), 142.1 (4C, C_{Ph, quat}), 128.6 (8C, CH_{Ph}), 127.4 (8C, CH_{Ph}), 127.2 (4C, CH_{Ph}), 97.0 (2C, H-C(1)), 70.4 (OCH₂CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃) (BCH₂ not observed).

IR (ν, cm⁻¹, neat) 3090, 3058, 3035, 2981, 2896, 1962, 1887, 1808, 1721, 1600, 1492, 1445, 1389, 1342, 1286, 1219, 1176, 1112, 1048, 1002, 964, 907, 884, 859, 752, 696, 659, 627.

HRMS (ESI+) calculated for C₃₀H₂₇BNaO₃S₂⁺ [M+Na]⁺: 533.1387, Found: 533.1388.

M.p.: 145-147 °C.

2-((Ethoxycarbonothioyl)thio)-4-(4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butyl acetate (III-13a)



Chemical Formula: $C_{35}H_{35}BO_5S_2$

Molecular Weight: 610,59

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out in a 5 mL vial with xanthate **III-1d** (255 mg, 0.50 mmol) and allyl acetate (150 mg, 1.50 mmol), and needed 4 h for the reaction to go to completion (monitored by TLC). Flash chromatography on silica gel (gradient of petroleum ether/ethyl acetate: 95/5 to 90/10) afforded the desired product **III-13a** as a colorless oil (84 mg, 0.14 mmol, 27% yield).

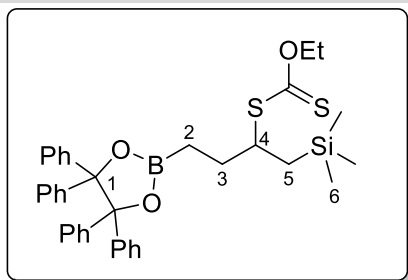
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.15 – 7.11 (m, 8H, CH_{Ph}), 7.09 – 7.06 (m, 12H, CH_{Ph}), 4.69 – 4.59 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.41 – 4.29 (m, 2H, H-C(5)), 4.16 – 4.10 (m, 1H, H-C(4)), 2.27 – 2.15 (m, 1H, H-C(3)), 2.06 (s, 3H, H-C(6)), 2.05 – 1.94 (m, 1H, H-C(3)), 1.54 – 1.37 (m, 5H, 3H OCH_2CH_3 and 2H H-C(2)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 213.5 (C=S), 170.9 (C=O), 142.6 (2C, $C_{Ph, quat}$), 142.5 (2C, $C_{Ph, quat}$), 128.6 (8C, CH_{Ph}), 127.4 (8C, CH_{Ph}), 127.1 (4C, CH_{Ph}), 96.2 (2C, C(1)), 70.3 (OCH_2CH_3), 65.7 (C(5)), 51.6 (C(4)), 25.2 (C(3)), 21.0 (C(6)), 13.9 (OCH_2CH_3) (B $\underline{C}H_2$ not observed).

IR (ν , cm^{-1} , neat) 3671, 3059, 2986, 2250, 1740, 1600, 1492, 1445, 1378, 1328, 1220, 1174, 1110, 1047, 965, 906, 885, 857, 728, 695, 659, 648, 628.

HRMS (ESI+) calculated for $C_{35}H_{35}BNaO_5S_2^+$ $[M+Na]^+$: 633.1911, Found: 633.1916.

***O*-Ethyl *S*-(4-(4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(trimethylsilyl)-butan-2-yl) carbonodithioate (**III-13b**)**



Chemical Formula: $C_{36}H_{41}BO_3S_2Si$

Molecular Weight: 624,74

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out in a 5mL vial with xanthate **III-1d** (255 mg, 0.50 mmol) and allyltrimethylsilane (171 mg, 1.50 mmol), and needed 5 h for the reaction to go to completion (monitored by NMR). Flash chromatography on silica gel (gradient of petroleum ether/diethyl ether: 0 to 2% diethyl ether) afforded 190 mg of a mixture of **95** and other side products (1:1 ratio approximately). Preparative TLCs eluted with petroleum ether/diethyl ether (98/2) provided compound **III-13b** as a colorless oil (97 mg, 0.15 mmol, 30% yield, 5-10 mol % impurities left).

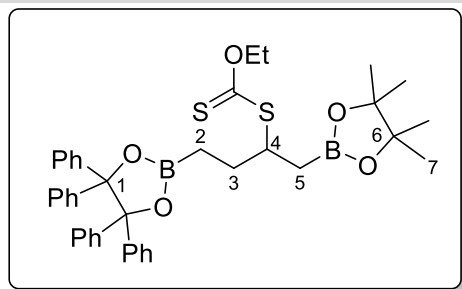
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.16 – 7.12 (m, 8H, CH_{Ph}), 7.09 – 7.06 (m, 12H, CH_{Ph}), 4.65 (qd, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.08 – 3.97 (m, 1H, H(C(4))), 2.22 – 2.11 (m, 1H, H(C(3))), 2.08 – 1.96 (m, 1H, H(C(3))), 1.44 – 1.36 (m, 5H, 3H OCH_2CH_3 and 2H H-C(2)), 1.23 – 1.08 (m, 2H, H-C(5)), 0.09 (s, 9H, H-C(6)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 214.9 (C=S), 142.6 (4C, $C_{Ph, quat}$), 128.6 (8C, CH_{Ph}), 127.3 (8C, CH_{Ph}), 127.0 (4C, CH_{Ph}), 96.0 (2C, C(1)), 69.6 (OCH_2CH_3), 50.8 (C(4)), 31.4 (C(3)), 23.0 (C(5)), 14.0 (OCH_2CH_3), -0.53 (3C, C(6)) (BCH_2 not observed).

IR (ν , cm^{-1} , neat) 3058, 2951, 1733, 1600, 1492, 1445, 1376, 1329, 1283, 1248, 1211, 1175, 1144, 1110, 1049, 1002, 966, 885, 840, 750, 696, 659.

HRMS (ESI+) calculated for $C_{36}H_{41}BNaO_3S_2Si^+ [M+Na]^+$: 647.2252, Found: 647.2258.

***O*-Ethyl *S*-(1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butan-2-yl) carbonodithioate (III-13c)**



Chemical Formula: $C_{39}H_{44}B_2O_5S_2$
Molecular Weight: 678,52

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out in a 5 mL vial with xanthate **III-1d** (255 mg, 0.50 mmol) and allyl boronic acid pinacol ester (252 mg, 1.50 mmol), and needed 4 h for the reaction to go to completion (monitored by TLC). Flash chromatography on silica gel (gradient of petroleum ether/ethyl acetate: 98/2 to 94/6) afforded the desired product **III-13c** as a colorless oil (137 mg, 0.20 mmol, 40% yield).

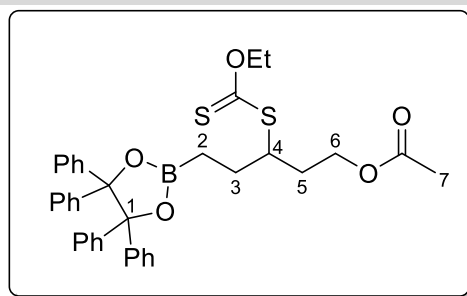
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.16 – 7.04 (m, 20H, CH_{Ph}), 4.64 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.09 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-C(4)), 2.18 – 2.02 (m, 2H, H-C(3)), 1.44 – 1.33 (m, 7H, 3H OCH_2CH_3 , 2H H-C(2) and 2H H-C(5)), 1.23 (s, 12H, H-C(7)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 214.9 (C=S), 142.7 (2C, $C_{Ph, quat}$), 142.6 (2C, $C_{Ph, quat}$), 128.6 (4C, CH_{Ph}), 128.6 (4C, CH_{Ph}), 127.3 (8C, CH_{Ph}), 127.0 (2C, CH_{Ph}), 127.0 (2C, CH_{Ph}), 96.0 (2C, C(1)), 83.6 (2C, C(6)), 69.6 (OCH_2CH_3), 49.9 (C(4)), 30.6 (C(3)), 24.9 (4C, C(7)), 13.9 (OCH_2CH_3) (2x BCH_2 not observed).

IR (ν , cm^{-1} , neat) 3058, 3026, 2977, 2929, 2249, 1955, 1637, 1600, 1493, 1445, 1363, 1326, 1282, 1210, 1172, 1141, 1110, 1048, 1002, 965, 907, 884, 846, 750, 730, 695, 659, 628.

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{39}H_{44}B_2NaO_5S_2^+$ [$M+Na$]⁺: 701.2708, Found: 701.2715.

3-((Ethoxycarbonothioyl)thio)-5-(4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pentyl acetate (III-13d)



Chemical Formula: $C_{36}H_{37}BO_5S_2$
Molecular Weight: 624,62

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out in a 5 mL vial with xanthate **III-1d** (255 mg, 0.50 mmol) and 3-butenyl acetate (171 mg, 1.50 mmol), and needed 3 h for the reaction to go to completion (monitored by TLC). Flash chromatography on silica gel (gradient of petroleum ether/ethyl acetate: 92/8) afforded the desired product **III-13d** as a colorless oil (139 mg, 0.22 mmol, 44% yield).

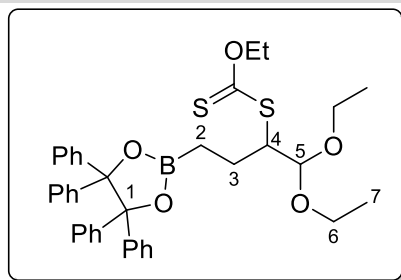
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.14 – 7.05 (m, 20H, CH_{Ph}), 4.63 (qd, $J = 7.1, 2.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.25 – 4.18 (m, 2H, H-C(6)), 3.99 (tt, $J = 8.2, 5.4$ Hz, 1H, H-C(4)), 2.21 – 2.10 (m, 2H, 1H H-C(3) and 1H H-C(5)), 2.10 – 2.02 (m, 2H, 1H H-C(3) and 1H H-C(5)), 2.01 (s, 3H, H-C(7)), 1.51 – 1.37 (m, 5H, 3H OCH_2CH_3 and 2H H-C(2)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 214.3 (C=S), 171.1 (C=O), 142.6 (2C, $C_{Ph, quat}$), 142.6 (2C, $C_{Ph, quat}$), 128.6 (8C, CH_{Ph}), 127.4 (8C, CH_{Ph}), 127.1 (4C, CH_{Ph}), 96.1 (2C, C(1)), 70.1 (OCH_2CH_3), 62.2 (C(6)), 50.5 (C(4)), 33.4 (C(5)), 28.8 (C(3)), 21.1 (C(7)), 13.9 (OCH_2CH_3) (BCH_2 not observed).

IR (ν , cm^{-1} , neat) 3671, 3058, 3025, 2980, 1738, 1600, 1492, 1445, 1378, 1328, 1283, 1223, 1174, 1110, 1048, 1002, 966, 908, 886, 857, 751, 697, 659, 629.

HRMS (ESI+) calculated for $C_{36}H_{37}BNaO_5S_2^+ [M+Na]^+$: 647.2086, Found: 647.2073.

S-(1,1-Diethoxy-4-(4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butan-2-yl) O-ethyl carbonodithioate (III-13e)



Chemical Formula: $C_{37}H_{41}BO_5S_2$

Molecular Weight: 640,66

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out in a 5 mL vial with xanthate **III-1d** (255 mg, 0.50 mmol) and 3-butenal diethyl acetal (195 mg, 1.50 mmol), and needed 3 h for the reaction to go to completion (monitored by TLC). Flash chromatography on silica gel (gradient of petroleum ether/ethyl acetate: 98/2 to 97/3) afforded the desired product **III-13e** as a colorless oil (85 mg, 0.13 mmol, 26% yield).

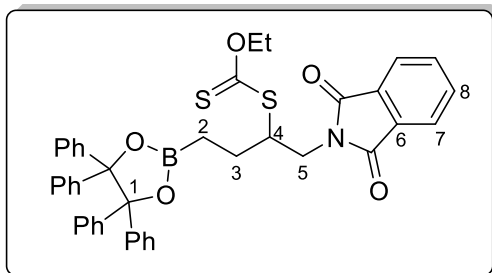
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.16 – 7.12 (m, 8H, CH_{Ph}), 7.09 – 7.05 (m, 12H, CH_{Ph}), 4.72 – 4.57 (m, 3H, 2H OCH_2CH_3 and H-C(5)), 4.21 – 4.13 (m, 1H, H-C(4)), 3.79 – 3.67 (m, 2H, H-C(6)), 3.65 – 3.51 (m, 2H, H-C(6)), 2.42 – 2.31 (m, 1H, H-C(3)), 2.05 – 1.93 (m, 1H, H-C(3)), 1.59 – 1.47 (m, 1H, H-C(2)), 1.44 – 1.38 (m, 4H, 1H H-C(2) and 3H OCH_2CH_3), 1.24 – 1.18 (m, 6H, H-C(7)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 215.6 (C=S), 142.7 (4C, $C_{Ph, quat}$), 128.7 (8C, CH_{Ph}), 127.3 (8C, CH_{Ph}), 127.0 (4C, CH_{Ph}), 104.2 (C(5)), 96.1 (2C, C(1)), 70.1 (OCH_2CH_3), 64.7 (C(6)), 63.9 (C(6)), 56.7 (C(4)), 22.3 (C(3)), 15.4 (C(7)), 15.3 (C(7)), 14.0 (OCH_2CH_3) (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , neat) 2975, 1492, 1446, 1380, 1330, 1282, 1219, 1174, 1110, 1053, 1002, 886, 751, 700, 660, 629.

HRMS (ESI+) calculated for $C_{37}H_{41}BNaO_5S_2^+ [M+Na]^+$: 663.2381, Found: 663.2383.

***S*-(1-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butan-2-yl) *O*-ethyl carbonodithioate (**III-13f**)**



Chemical Formula: $C_{41}H_{36}BNO_5S_2$

Molecular Weight: 697,67

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out in a 5 mL RBF with xanthate **III-1d** (255 mg, 0.50 mmol) and *N*-allylphthalimide (281 mg, 1.50 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion (20 mol % was added initially then 10 mol %) (monitored by TLC). Flash chromatography on silica gel (gradient of petroleum ether/ethyl acetate: 0 to 20% ethyl acetate) afforded the desired product **III-13f** as a colorless oil (173 mg, 0.25 mmol, 49% yield).

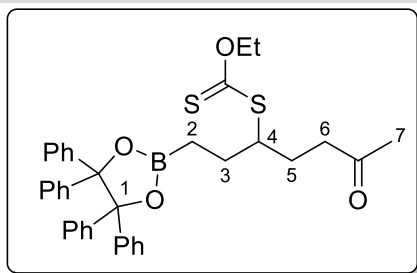
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.85 – 7.79 (m, 2H, H-C(7)), 7.72 – 7.66 (m, 2H, H-C(8)), 7.16 – 6.99 (m, 20H, CH_{Ph}), 4.56 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.39 – 4.27 (m, 1H, H-C(4)), 4.09 – 3.94 (m, 2H, H-C(5)), 2.25 – 2.12 (m, 1H, H-C(3)), 2.06 – 1.93 (m, 1H, H-C(3)), 1.61 – 1.39 (m, 2H, H-C(2)), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 213.1 (C=S), 168.2 (2C, C=O), 142.6 (2C, $C_{Ph, quat}$), 142.5 (2C, $C_{Ph, quat}$), 134.1 (2C, C(8)), 132.0 (2C, C(6)), 128.6 (4C, CH_{Ph}), 128.6 (4C, CH_{Ph}), 127.4 (4C, CH_{Ph}), 127.3 (4C, CH_{Ph}), 127.1 (4C, CH_{Ph}), 123.5 (2C, C(7)), 96.1 (2C, C(1)), 70.2 (OCH_2CH_3), 51.7 (C(4)), 41.3 (C(5)), 26.3 (C(3)), 13.8 (OCH_2CH_3) (BCH_2 not observed).

IR (ν , cm^{-1} , neat) 3058, 3026, 2926, 1773, 1716, 1600, 1493, 1468, 1445, 1391, 1332, 1285, 1219, 1175, 1110, 1047, 1002, 966, 908, 887, 858, 751, 699, 660, 628.

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{41}H_{36}BNNaO_5S_2^+ [M+Na]^+$: 720.2020, Found: 720.2024.

O-Ethyl S-(6-oxo-1-(4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)heptan-3-yl)carbonodithioate (III-13g)



Chemical Formula: $C_{36}H_{37}BO_4S_2$

Molecular Weight: 608,62

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out in a 5 mL RBF with xanthate **III-1d** (255 mg, 0.50 mmol) and 5-hexen-2-one (147 mg, 1.50 mmol), and needed 3 h for the reaction to go to completion (monitored by TLC). Flash chromatography on silica gel (gradient of petroleum ether/ethyl acetate: 95/5 to 90/10) afforded the desired product **III-13g** as a colorless oil (183 mg, 0.30 mmol, 60% yield).

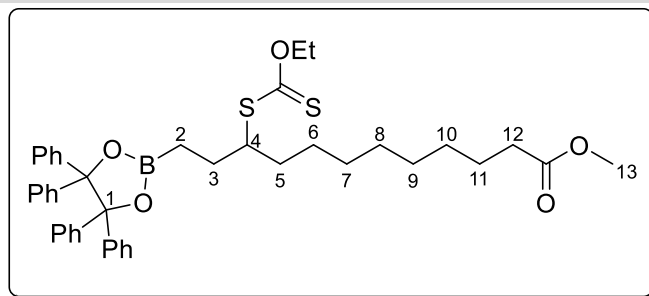
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.15 – 7.11 (m, 8H, CH_{Ph}), 7.09 – 7.06 (m, 12H, CH_{Ph}), 4.65 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.88 (tt, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 1H, H-C(4)), 2.67 – 2.58 (m, 2H, H-C(6)), 2.18 – 2.07 (m, 5H, 1H H-C(3), 1H H-C(5) and 3H H-C(7)), 2.05 – 1.97 (m, 1H, H-C(3)), 1.96 – 1.85 (m, 1H, H-C(5)), 1.47 – 1.37 (m, 5H, 3H OCH_2CH_3 and 2H H-C(2)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 214.7 (C=S), 208.1 (C=O), 142.6 (2C, $C_{Ph, quat}$), 142.5 (2C, $C_{Ph, quat}$), 128.6 (8C, CH_{Ph}), 127.4 (8C, CH_{Ph}), 127.1 (4C, CH_{Ph}), 96.1 (2C, C(1)), 70.1 (OCH_2CH_3), 53.3 (C(4)), 40.9 (C(6)), 30.2 (C(7)), 29.1 (C(3)), 28.2 (C(5)), 13.9 (OCH_2CH_3) (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , neat) 3059, 2983, 2927, 2251, 1714, 1600, 1492, 1445, 1377, 1328, 1265, 1215, 1174, 1110, 1048, 1002, 966, 906, 857, 728, 696, 659, 648, 618.

HRMS (ESI+) calculated for $C_{36}H_{37}BNaO_4S_2^+ [M+Na]^+$: 631.2119, Found: 631.2106.

Methyl 10-((ethoxycarbonothioyl)thio)-12-(4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)dodecanoate (III-13h)



Chemical Formula: $C_{42}H_{49}BO_5S_2$
Molecular Weight: 708,78

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out in a 5mL RBF with xanthate **III-1d** (255 mg, 0.50 mmol) and methyl 10-undecenoate **27** (297 mg, 1.50 mmol), and needed 4 h for the reaction to go to completion (monitored by TLC). Flash chromatography on silica gel (gradient of petroleum ether/ethyl acetate: 95/5 to 93/7) afforded the desired product **III-13h** as a colorless oil (204 mg, 0.29 mmol, 58% yield).

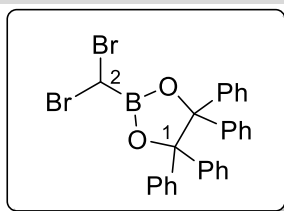
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.17 – 7.03 (m, 20H, CH_{Ph}), 4.63 (td, $J = 7.1, 2.6$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.86 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-C(4)), 3.66 (s, 3H, H-C(13)), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-C(12)), 2.17 – 2.06 (m, 1H, H-C(3)), 2.04 – 1.94 (m, 1H, H-C(3)), 1.78 – 1.66 (m, 2H, H-C(5)), 1.65 – 1.57 (m, 2H, H-C(11)), 1.51 – 1.34 (m, 7H, 2H H-C(2), 2H H-C(10) and 3H OCH_2CH_3), 1.34 – 1.25 (br, 8H, H-C(6-9)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 215.2 (C=S), 174.5 (C=O), 142.7 (2C, $C_{Ph, quat}$), 142.6 (2C, $C_{Ph, quat}$), 128.6 (8C, CH_{Ph}), 127.4 (8C, CH_{Ph}), 127.1 (4C, CH_{Ph}), 96.1 (2C, C(1)), 69.8 (OCH_2CH_3), 53.7 (C(4)), 51.6 (C(13)), 34.3 (C(5)), 34.2 (C(12)), 29.6 (C(6-9)), 29.5 (C(6-9)), 29.3 (C(6-9)), 29.3 (C(6-9)), 28.6 (C(3)), 27.0 (C(10)), 25.1 (C(11)), 14.0 (OCH_2CH_3) (BCH_2 not observed).

IR (ν , cm^{-1} , neat) 2928, 2854, 2346, 1737, 1493, 1446, 1378, 1329, 1213, 1174, 1111, 1051, 1002, 752, 701, 660.

HRMS (ESI+) calculated for $C_{42}H_{49}BNaO_5S_2^+ [M+Na]^+$: 731.3007, Found: 731.3013.

2-(Dibromomethyl)-4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolane (III-15)



Chemical Formula: $C_{27}H_{21}BBr_2O_2$

Molecular Weight: 548,08

2-(Dibromomethyl)-4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolane was prepared according to a modified literature procedure.⁴

At 0 °C, to a solution of diisopropylamine (2.85 mL, 20.0 mmol, 1.18 equiv) in 20 mL of dry diethyl ether was carefully added *n*-butyllithium (8.50 mL, 20.0 mmol, 2.35 M solution in hexanes, 1.18 equiv) and was kept at the same temperature for 30 min. Then tetrahydrofuran (14 mL) was added and the mixture was cooled to -100 °C. A solution of dibromomethane (1.60 mL, 22.0 mmol, 1.30 equiv) in tetrahydrofuran (10 mL) was added over 35 minutes and was kept for 1 h at this temperature. Trimethyl borate (0.93 mL, 22.0 mmol, 1.30 equiv) was then added at once. After 40 min at -100 °C, hydrobromic acid (4.70 mL, 41.4 mmol, 48% solution in water, 2.44 equiv) was added at once and the mixture was allowed to reach room temperature. The solid was filtered and washed with diethyl ether. The filtrates were concentrated under reduced pressure and were then dissolved in toluene (40 mL). Benzopinacol (6.20 g, 17 mmol, 1.00 equiv) was added into the solution above and the mixture was stirred at 70°C for 14 h. The solvent was removed under reduced pressure and a beige powder was obtained. The solid was washed three times with cold diethyl ether to give a white powder (7.32 g, 13.2 mmol, 66% yield) that was considered pure enough to be engaged in the next reaction.

A small portion was recrystallized in ethyl acetate for full characterization to give colorless crystals (unstable under sunlight in solution, stable at room temperature in its solid form).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.21 – 7.15 (m, 8H, CH_{Ph}), 7.13 – 7.08 (m, 12H, CH_{Ph}), 5.49 (s, 1H, H-C(2)).

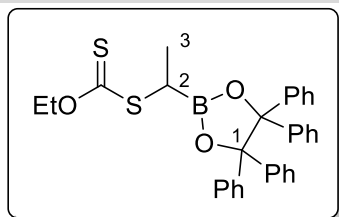
¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 141.6 (4C, $C_{Ph, quat}$), 128.6 (8C, CH_{Ph}), 127.5 (8C, CH_{Ph}), 127.5 (4C, CH_{Ph}), 97.9 (2C, C(1)), (BCH not observed).

IR (ν , cm^{-1} , neat) 3090, 3058, 3027, 2246, 1952, 1888, 1807, 1599, 1492, 1445, 1401, 1357, 1285, 1221, 1175, 1142, 1113, 1081, 1034, 1000, 961, 906, 881, 750, 730, 693, 658, 622.

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{27}H_{21}Br_2NaO_2^+$ [$M+Na$]⁺: 568.9894, Found: 568.9888.

M.p.: 121-123 °C (decomposition).

⁴ Hoffman, R. W.; Landmann B. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 1039.

***O*-Ethyl *S*-(1-(4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethyl) carbonodithioate (III-17)**Chemical Formula: C₃₁H₂₉BO₃S₂

Molecular Weight: 524,50

To a solution of **102** (273 mg, 0.5 mmol, 1.00 equiv) in 2 mL of dry tetrahydrofuran under argon was added over 5 minutes at -78 °C a solution of methylmagnesium bromide (0.175 mL, 2.85 M solution in diethyl ether, 0.5 mmol, 1.00 equiv). The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 18 h. Then water was added and the mixture was extracted with diethyl ether, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting solid 2-(1-bromoethyl)-4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolane **III-16** (215 mg, 0.44 mmol, 89% yield) was considered pure enough to be engaged in the next step.

Under N₂, at 0 °C, to a solution of 2-(1-bromoethyl)-4,4,5,5-tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolane **III-16** (215 mg, 0.44 mmol, 1.00 equiv) in *N,N*-dimethylformamide (1.5 mL) was added portionwise potassium *O*-ethyl xanthate salt (85 mg, 0.44 mmol, 1.05 equiv) over 5 min. The suspension was stirred for 15 min at 0 °C. Water was then added and the product precipitated. The resulting solid was filtered, then dissolved in dichloromethane and the organic phase was washed 2 times with water. The organic layer was dried over Na₂SO₄, concentrated under reduced pressure. The resulting solid was recrystallized in ethyl acetate to give compound **III-17** as a white powder (165 mg, 0.53 mmol, 72% yield).

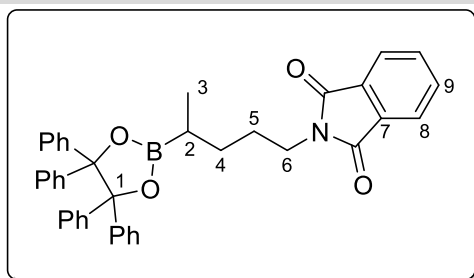
¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.14 – 7.05 (m, 20H, CH_{Ph}), 4.66 (qd, *J* = 7.1, 6.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.69 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-C(2)), 1.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-C(3)), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 215.1 (C=S), 142.2 (2C, C_{Ph, quat}), 142.1 (2C, C_{Ph, quat}), 128.6 (4C, CH_{Ph}), 128.6 (4C, CH_{Ph}), 127.4 (8C, CH_{Ph}), 127.2 (4C, CH_{Ph}), 97.0 (2C, C(1)), 70.2 (OCH₂CH₃), 16.1 (C(3)), 14.0 (OCH₂CH₃) (BCH not observed).

IR (ν, cm⁻¹, neat) 2986, 2324, 1493, 1446, 1345, 1220, 1177, 1111, 1047, 883, 752, 700, 659.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₃₁H₂₉BNaO₃S₂⁺ [M+Na]⁺: 547.1543, Found: 547.1538.

2-(4-(4,4,5,5-Tetraphenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pentyl)isoindoline-1,3-dione (III-19)



Chemical Formula: $C_{39}H_{34}BNO_4$

Molecular Weight: 591,51

According to the general procedure A, the reaction was carried out with xanthate **III-17** (153 mg, 0.29 mmol) and *N*-allylphthalimide (164 mg, 0.87 mmol), and needed 4 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (gradient of petroleum ether/ethyl acetate = 90/10 to 85/15) afforded the desired product **III-18** as a colorless oil (167 mg, 0.23 mmol, 81% yield, dr = 55:45 according to crude 1H NMR).

According to the general procedure D, the reaction was carried out with xanthate **III-18** (167 mg, 0.23 mmol) and TTMSS (64 mg, 0.25 mmol) in toluene/cyclohexane (1 mL), and needed 2 h for the reaction to go to completion (petroleum ether/ethyl acetate = 4:1 for TLC plate and anisaldehyde as stain). Flash chromatography on silica gel (gradient of petroleum ether/ethyl acetate = 90/10 to 85/15) afforded the desired product **III-19** as a colorless oil (90 mg, 0.15 mmol, 66% yield).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.87 – 7.81 (m, 2H, H-C(8)), 7.73 – 7.67 (m, 2H, H-C(9)), 7.15 – 7.02 (m, 20H, CH_{Ph}), 3.77 – 3.68 (m, 2H, H-C(6)), 1.94 – 1.76 (m, 3H, 2H H-C(5) and 1H H-C(4)), 1.60 – 1.48 (m, 2H, 1H H-C(2) and 1H H-C(4)), 1.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-C(3)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.5 (2C, C=O), 142.8 (2C, $C_{Ph, quat}$), 142.7 (2C, $C_{Ph, quat}$), 133.9 (2C, C(9)), 132.4 (2C, C(7)), 128.6 (4C, CH_{Ph}), 128.6 (4C, CH_{Ph}), 127.3 (8C, CH_{Ph}), 127.0 (2C, CH_{Ph}), 127.0 (2C, CH_{Ph}), 123.3 (2C, C(8)), 96.0 (2C, C(1)), 38.4 (C(6)), 30.3 (C(4)), 28.1 (C(5)), 15.8 (C(3)) (BCH not observed).

IR (ν , cm^{-1} , neat) 3058, 2950, 1773, 1712, 1600, 1492, 1466, 1445, 1394, 1368, 1327, 1234, 1174, 1066, 1035, 966, 907, 884, 752, 720, 702, 660.

HRMS (ESI $^{+}$) calculated for $C_{39}H_{34}BNNaO_4^{+}$ [$M+Na$] $^{+}$: 614.2473, Found: 614.2468.

IV. Synthèse d'esters boroniques secondaires¹

IV.1 General procedures

General procedure A for the radical addition

In a 5 mL vial equipped with a stirring bar was charged with xanthate (1.0 equiv), olefin (2.0-3.0 equiv) and dilauroyl peroxide (DLP, 20 mol % according to xanthate) (several drops of 1,2-dichloroethane can be added to dissolve the reactants). Then the vial was filled with argon and sealed with a cap. The vial was then put into an oil bath of 100 °C and heated for 1 h. Another amount of DLP (10-20 mol % according to xanthate) was added every hour until total consumption of the starting xanthate. The reaction mixture was then cooled down to room temperature and purified by flash chromatography on silica gel.

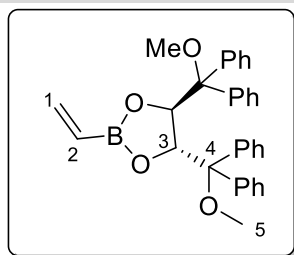
General procedure B for the reduction of xanthate

A solution of xanthate (1.0 equiv) and tris(trimethylsilyl)silane (TTMSS, 1.1 equiv) in toluene/cyclohexane (1:1, 0.25 M according to xanthate) was refluxed under nitrogen for 10 min. Then AIBN was added portionwise (10 mol % according to xanthate) every hour until total consumption of the starting xanthate. The reaction mixture was then cooled down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream (CAUTION: manipulate under well ventilated fume foods due to the strong smell!). Flash chromatography on silica gel of the residue gave the desired product.

¹ All compounds not described in this part have been prepared by Dr. Qi Huang. For an exhaustive experimental part see : Q. Huang, J. Michalland, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16936–16942.

IV.2 Description of prepared compounds

(4*R*,5*R*)-4,5-Bis(methoxydiphenylmethyl)-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane (IV-40)



Chemical Formula: C₃₂H₃₁BO₄
Molecular Weight: 490,41

To a solution of trimethyl borate (617 mg, 0.66 mL, 5.94 mmol, 1.35 equiv) in THF (5.28 mL) was added dropwise vinylmagnesium bromide (1.0 M THF solution in THF, 5.28 mL, 5.28 mmol, 1.20 equiv) at -78 °C. The resulting suspension was stirred for 30 min at -78 °C and then allowed to warm up to rt for 2 h. 1 N HCl (100 mL) was then added. After stirring for 30 min, the mixture was extracted three times with diethyl ether (10 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was then removed under reduced pressure but not allowed to become completely concentrated (to around 5 mL).

To the resulting crude mixture was added (2*R*,3*R*)-1,4-dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutane-2,3-diol (obtained from (2*R*,3*R*) diethyl tartrate)² (2,00 g, 4.40 mmol, 1.00 equiv), and 3 Å molecular sieves (1.6 g). The solution was then stirred at 70 °C (external temperature) for 20 h, allowed to cooled down to room temperature, then filtered on a short pad of Celite® 545 and abundantly rinsed with THF. The filtrates were concentrated under reduced pressure to afford **IV-40** (2.01 g, 4.10 mmol, 93% yield) as a white solid.

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.39 – 7.26 (m, 20H, CH_{Ph}), 5.79 – 5.70 (m, 2H, H-C(1)), 5.54 – 5.42 (m, 1H, H-C(2)), 5.37 (s, 2H, H-C(3)), 3.01 (s, 6H, H-C(5)).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 141.5 (2C, C_{Ph,quat}), 141.2 (2C, C_{Ph,quat}), 136.8 (C(1)), 129.8 (4C, CH_{Ph}), 128.6 (4C, CH_{Ph}), 127.9 (4C, CH_{Ph}), 127.6 (2C, CH_{Ph}), 127.4 (6C, CH_{Ph}), 83.5 (2C, C(4)), 77.8 (2C, C(3)), 52.0 (2C, C(6)) (B_{CH} not observed).

IR (ν, cm⁻¹, neat) 3672, 3059, 2970, 2833, 1618, 1494, 1446, 1394, 1372, 1325, 1255, 1221, 1199, 1076, 1034, 966, 909, 759, 732, 700, 637.

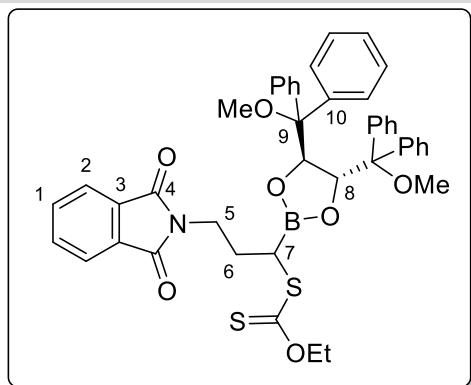
HRMS (ESI+) calculated for C₃₂H₃₁BNaO₄⁺ [M+Na]⁺: 513.2208, Found: 513.2200.

M.p.: 68-70 °C.

[α]_D²⁰ -1.3 (c 1.00, CHCl₃)

² Xie, J.; Hu, X.; Shan, Z.; Zhou, Z. *Aust. J. Chem.* **2014**, *68*, 995.

***S*-(1-((4*R*,5*R*)-4,5-Bis(methoxydiphenylmethyl)-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propyl) *O*-ethyl carbonodithioate (IV-41)**



Chemical Formula: C₄₄H₄₂BNO₇S₂

Molecular Weight: 771,75

A solution of xanthate **Xa-1** (1.27 g, 4.50 mmol, 1.50 equiv) and olefin **IV-40** (1.47 g, 3.00 mmol, 1.00 equiv) in ethyl acetate (4.5 mL) was refluxed under nitrogen for 10 min. Then dilauroyl peroxide (DLP) was added portionwise (10 mol % according to xanthate) every hour until total consumption of the starting olefin. The reaction needed 2 h to go to completion. The reaction mixture was then cooled down to room temperature, concentrated under reduced pressure and flash chromatography on silica gel (gradient of petroleum ether/toluene = 15:85 to pure toluene then toluene/ethyl acetate = 95:5) afforded the desired product **IV-41** as a white powder (1.39 g, 1.80 mmol, 60% yield, dr = 54:46).

The yield should be improvable by reducing the xanthate to olefin ratio to 1.1:1 since the leftover xanthate was the main impurity and a substantial amount of product was lost in successive purification attempts.

Description of the diastereomers (dr = 54:46):

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.84 – 7.78 (m, 4H, *H*2), 7.71 – 7.65 (m, 4H, *H*1), 7.43 – 7.26 (m, 40H, *CH*_{Ph}), 5.45 (s, 2H, 1st dia, *H*8), 5.43 (s, 2H, 2nd dia, *H*8), 4.58 – 4.47 (m, 4H, *OCH*₂CH₃), 3.55 – 3.27 (m, 4H, *H*5), 3.05 (s, 6H, 1st dia, *OCH*₃), 3.03 (s, 6H, 2nd dia, *OCH*₃), 3.04 – 3.00 (m, 2H, *H*7), 1.79 – 1.60 (m, 4H, *H*6), 1.37 – 1.30 (m, 6H, *OCH*₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 215.3 (2C, *S*(*C**S*)OEt), 168.1 (1st dia, *C*4), 168.0 (2nd dia, *C*4), 141.2 (2C, 2nd dia, *C*10), 141.1 (2C, 1st dia, *C*10), 141.1 (2C, 2nd dia, *C*10), 141.0 (2C, 1st dia, *C*10), 133.9 (2C, 2nd dia, *C*1), 133.8 (2C, 1st dia, *C*1), 132.4 (2C, 1st dia, *C*3), 132.4 (2C, 2nd dia, *C*3), 129.8 (4C, *CH*_{Ph}), 129.8 (4C, *CH*_{Ph}), 128.6 (4C, *CH*_{Ph}), 128.5 (4C, *CH*_{Ph}), 128.1 (4C, *CH*_{Ph}), 128.1 (4C, *CH*_{Ph}), 127.8 (4C, *CH*_{Ph}), 127.8 (4C, *CH*_{Ph}), 127.8 (4C, *CH*_{Ph}), 127.7 (4C, *CH*_{Ph}), 123.2 (2C, 2nd dia, *C*2), 123.2 (2C, 1st dia, *C*2), 83.4 (2C, *C*9, 1st dia), 83.4 (2C, *C*9, 2nd dia), 78.3 (4C, *C*8), 70.5 (*OCH*₂CH₃, 2nd dia), 70.3 (*OCH*₂CH₃, 1st dia), 52.0 (2C, *OCH*₃, 2nd dia), 51.9 (2C, *OCH*₃, 1st dia), 36.7 (*C*5, 2nd dia), 36.5 (*C*5, 1st dia), 30.2 (*C*6, 2nd dia), 30.0

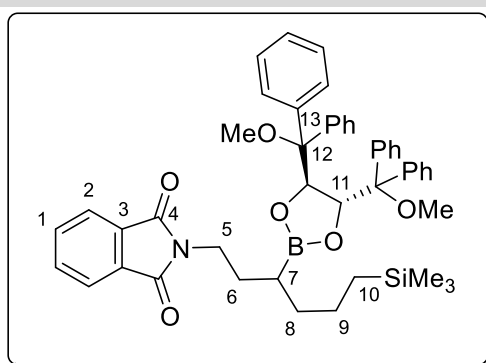
(C6, 1st dia), 13.9 (OCH₂CH₃, 2nd dia), 13.8 (OCH₂CH₃, 1st dia) (BCH not observed).

IR (ν , cm⁻¹, neat) 3470, 3058, 2980, 2939, 2833, 2252, 1772, 1712, 1600, 1494, 1467, 1446, 1394, 1370, 1345, 1288, 1217, 1144, 1109, 1076, 1046, 1008, 966, 906, 873, 758, 726, 699, 636.

HRMS (ESI+) calculated for C₄₄H₄₂BNNaO₇S₂⁺ [M+Na]⁺: 794.2388, Found: 794.2381.

M.p.: 93-96 °C.

2-(3-((4*R*,5*R*)-4,5-Bis(methoxydiphenylmethyl)-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6-(trimethylsilyl)hexyl)isoindoline-1,3-dione (IV-43)



Chemical Formula: C₄₇H₅₂BNO₆Si
Molecular Weight: 765,83

Method 1: According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **IV-41** (154 mg, 0.20 mmol) and allyltrimethylsilane (69 mg, 0.60 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion (vanillin as stain). Flash chromatography on impregnated silica gel (petroleum ether/diethyl ether = 9:1) afforded the desired product as a white solid (142 mg, 0.16 mmol, 80% yield).

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **IV-42** (142 mg, 0.16 mmol) and TTMSS (44 mg, 0.18 mmol) in toluene/cyclohexane (0.6 mL), and needed 1 h for the reaction to go to completion (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5 for TLC plate and vanillin as stain). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 92:8) afforded the desired product **IV-43** as a colorless oil (90 mg, 0.12 mmol, 73% yield, dr = 73:27).

Method 2: In a dry, sealed tube under argon was charged xanthate **IV-41** (154 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv), allyltrimethylsilane (69 mg, 0.60 mmol, 3.0 equiv) and dry 1,2-dichloroethane (0.2 mL). The solution was cooled down to 0 °C. Then triethylborane (0.10 mL, 1.0 M solution in hexanes, 0.10 mmol, 0.50 equiv) was added directly to the mixture and air was pushed into the tube through a syringe containing calcium chloride beads to ensure dryness. The reaction was followed by TLC (vanillin as stain) and 0.50 equiv of triethylborane was added every hour and it took 5 h for the total consumption of xanthate. The reaction mixture was brought to room

temperature, diluted with diethyl ether, then water was added and the mixture was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (gradient of petroleum ether/ethyl acetate = 0 to 20%) afforded the desired product **IV-43** as a colorless oil (43 mg, 0.06 mmol, 28% yield, dr = 73:27).

^1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 7.85 – 7.78 (m, 2H, H_2), 7.72 – 7.65 (m, 2H, H_1), 7.40 – 7.21 (m, 20H, CH_{Ph}), 5.35 – 5.31 (m, 2H, H_{11}), 3.49 – 3.20 (m, 2H, H_5), 3.08 – 3.02 (m, 6H, OCH_3), 1.48 – 1.18 (m, 2H, $2H_6$ and $1H_8$), 1.13 – 0.95 (m, 2H, $1H_8$ and $1H_9$), 0.92 – 0.76 (m, 1H, $1H_9$), 0.58 – 0.46 (m, 1H, H_7), 0.34 – 0.20 (m, 2H, H_{10}), -0.07 – -0.11 (m, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).
 ^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl_3) 168.3 (4C, C_4 , 1st dia and 2nd dia), 141.7 (2C, C_{13} , 1st dia), 141.7 (2C, C_{13} , 1st dia), 141.7 (2C, C_{13} , 2nd dia), 141.6 (2C, C_{13} , 2nd dia), 133.8 (4C, C_1 , 1st dia and 2nd dia), 132.5 (2C, C_3 , 1st dia), 132.4 (2C, C_3 , 2nd dia), 130.0 (4C, CH_{Ph} , 1st dia), 129.9 (4C, CH_{Ph} , 2nd dia), 128.6 (8C, CH_{Ph}), 127.9 (8C, CH_{Ph}), 127.6 (4C, CH_{Ph}), 127.4 (6C, CH_{Ph} , 1st dia), 127.4 (4C, CH_{Ph} , 2nd dia), 123.1 (2C, C_2 , 1st dia), 123.1 (2C, C_2 , 1st dia), 83.5 (2C, C_{12} , 2nd dia), 83.5 (2C, C_{12} , 1st dia), 77.4 (2C, C_{11} , 2nd dia), 77.2 (2C, C_{11} , 1st dia), 51.9 (2C, OCH_3 , 2nd dia), 51.8 (2C, OCH_3 , 1st dia), 37.5 (C_5 , 1st dia), 37.4 (C_5 , 2nd dia), 33.9 (C_8 , 1st dia), 33.8 (C_8 , 2nd dia), 29.3 (C_6 , 1st dia), 28.9 (C_6 , 1st dia), 22.9 (C_9 , 2nd dia), 22.6 (C_9 , 1st dia), 17.0 (C_{10} , 2nd dia), 16.9 (C_{10} , 1st dia), -1.5 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, 1st dia), -1.5 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, 2nd dia) (BCH not observed).

IR (ν , cm^{-1} , neat) 3058, 3025, 2949, 2834, 1772, 1713, 1600, 1494, 1446, 1392, 1365, 1246, 1188, 1076, 1033, 1015, 967, 910, 862, 837, 758, 701, 637.

HRMS (ESI+) calculated for $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{BNNaO}_6\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 788.3549, Found: 788.3548.

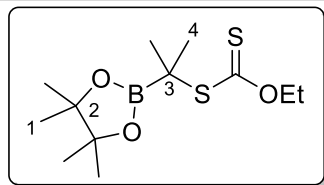
V. Synthèse d'esters boroniques tertiaires

V.1 General procedures

General procedure A for the addition of a α -xanthyl tertiary boronate

A 5 mL vial equipped with a stirring bar was charged with xanthate (1.0 equiv.), olefin (3.0-6.0 equiv.) and dilauroyl peroxide (DLP, 10 mol % according to xanthate) (several drops of 1,2-dichloroethane or ethyl acetate can be added to dissolve the reactants). Then the vial was filled with argon and sealed with a cap. The vial was then heated at 83°C for 1 h. Another amount of DLP (10 mol % according to xanthate) was added every hour until total consumption of the starting xanthate. The reaction mixture was then cooled down to room temperature and purified by flash chromatography on silica gel.

V.2 Description of prepared compounds

***O*-ethyl *S*-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propan-2-yl) carbonodithioate (V-8a)**Chemical Formula: C₁₂H₂₃BO₃S₂

Molecular Weight: 290,24

Under a small N₂ flux, at room temperature, to a solution of isopropyl boronic acid pinacol ester (1.36 g, 8.00 mmol, 1.00 equiv.) in DCE (24 mL) was added bromine (0.52 mL, 10.0 mmol, 1.25 equiv.). The fumehood light was turned on and the solution was stirred for 2h at room temperature. Cycles of addition/evaporation of dichloromethane (3x20mL) was then performed to finally give the desired product 2-(2-bromopropan-2-yl)boronic acid pinacol ester with a quantitative yield.

Under N₂, at 0 °C, to the crude mixture of 2-(2-bromopropan-2-yl)boronic acid pinacol ester¹ (2.08 g, 8.00 mmol, 1.00 equiv.) in acetone (24 mL) was added portionwise potassium *O*-ethyl xanthate salt (1.34 g, 8.40 mmol, 1.05 equiv.) over 5 min. The suspension was stirred for 1 h at 0 °C. The acetone was partly removed by rotary evaporation (until around 5 mL were left). Water was then added and the solution was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was then removed under reduced pressure to give the desired product **V-8a** as a yellow oil (1.96 g, 6.74 mmol, 84% yield over 2 steps), which was used without further purification and stored in the freezer.

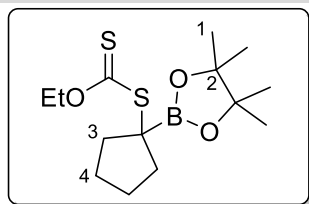
¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 4.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.44 (s, 6H, H-C(4)), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.27 (s, 12H, H-C(1)).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 215.2 (C=S), 84.1 (2C, C(2)), 69.5 (OCH₂CH₃), 25.0 (4C, C(1)), 24.2 (2C, C(4)), 13.9 (OCH₂CH₃). (BCMe₂Xa not observed).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2978, 2932, 2864, 1464, 1384, 1370, 1336, 1321, 1212, 1139, 1107, 1047, 966, 857.

HRMS (ESI) calculated for C₁₂H₂₄BO₃S₂⁺ [M+H]⁺: 291.1254, Found: 291.1254.

¹ Analytical data were in accordance with: B. Potter, E. K. Edelstein, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3286-3289.

***O*-ethyl *S*-(1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopentyl) carbonodithioate (V-8b)**

Chemical Formula: C₁₄H₂₅BO₃S₂
Molecular Weight: 316,28

Under a small N₂ flux, at room temperature, to a solution of cyclopentyl boronic acid pinacol ester² (856 mg, 5.80 mmol, 1.00 equiv.) in DCE (18 mL) was added bromine (0.37 mL, 7.30 mmol, 1.25 equiv.). The fumehood light was turned on and the solution was stirred for 2h at room temperature. Cycles of addition/evaporation of dichloromethane (3x20 mL) was then performed to finally give the desired product (1-bromocyclopentyl)boronic acid pinacol ester and unidentified side products.

Under N₂, at 0 °C, to the crude mixture of (1-bromocyclopentyl)boronic acid pinacol ester (5.80 mmol) in acetone (18 mL) was added portionwise potassium *O*-ethyl xanthate salt (972 mg, 6.09 mmol, 1.05 equiv.) over 5 min. The suspension was stirred for 1 h at 0 °C. The acetone was partly removed by rotary evaporation (until around 5 mL were left). Water was then added and the solution was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was then removed under reduced pressure to give the desired product **V-8b** as a yellow oil (623 mg, 1.97 mmol, 34% yield over 2 steps), which was used without further purification and stored in the freezer.

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 4.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.19 – 2.06 (m, 2H, H-C(3)), 1.96 – 1.85 (m, 2H, H-C(3)), 1.80 – 1.64 (m, 4H, H-C(4)), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.27 (s, 12H, H-C(1)).

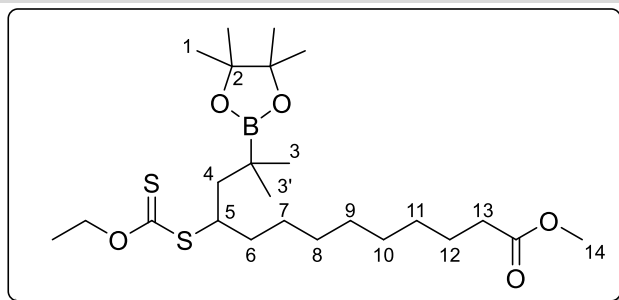
¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 216.1 (C=S), 84.0 (2C, C(2)), 69.6 (OCH₂CH₃), 35.3 (2C, C(3)), 25.3 (2C, C(4)), 24.9 (4C, C(1)), 13.9 (OCH₂CH₃). (B-C not observed).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2964, 2867, 1446, 1351, 1315, 1269, 1208, 1139, 1110, 1050, 1005, 983, 954, 855.

HRMS (ESI) calculated for C₁₄H₂₆BO₃S₂⁺ [M+H]⁺: 317.1411, Found: 317.1415.

² M. D. Aparece, C. Gao, G. J. Lovinger, J. P. Morken *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 592-595.

methyl 10-((ethoxycarbonothioyl)thio)-12-methyl-12-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)tridecanoate (V-11a)



Chemical Formula: $C_{24}H_{45}BO_5S_2$
Molecular Weight: 488,55

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out neat with xanthate **V-8a** (145 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), methyl 10-undecenoate (297 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) and needed 6 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether = 100:0 to 90:10) afforded the desired product **V-11a** as a colorless oil (92 mg, 0.19 mmol, 38% yield).

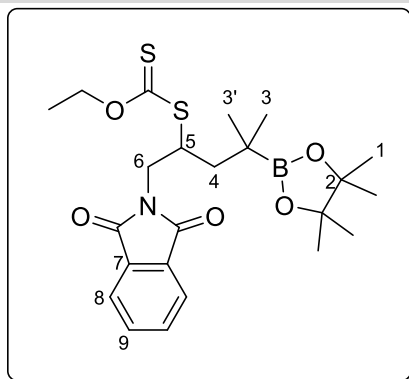
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 4.62 (qd, $J = 7.1, 4.6$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.73 (dtd, $J = 9.9, 6.4, 4.9$ Hz, 1H, H-C(5)), 3.66 (s, 3H, H-C(14)), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-C(13)), 1.75 (dd, $J = 14.3, 10.0$ Hz, 1H, H-C(4)), 1.67 – 1.58 (m, 4H, 2H H-C(12) and 2H H-C(6)), 1.55 (dd, $J = 14.3, 5.1$ Hz, 1H, H-C(4)), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 5H, 3H OCH_2CH_3 and 2H H-C(11)), 1.31 – 1.26 (m, 8H, H-C(7-10)), 1.25 (s, 6H, H-C(1)), 1.23 (s, 6H, H-C(1)), 0.96 (s, 3H, H-C(3)), 0.93 (s, 3H, H-C(3')).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 214.8 (C=S), 174.4 (C=O), 83.3 (2C, C(2)), 69.5 (OCH_2CH_3), 51.6 (C(14)), 49.5 (C(5)), 44.4 (C(4)), 36.6 (C(6)), 34.2 (C(13)), 29.6 (C(7-10)), 29.5 (C(7-10)), 29.3 (C(7-10)), 29.2 (C(7-10)), 26.9 (C(11)), 26.1 (C(3)), 25.0 (3C, 2C C(1) and C(12)), 24.8 (2C, C(1)), 24.6 (C(3')), 13.9 (OCH_2CH_3). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2928, 2856, 1739, 1459, 1360, 1309, 1209, 1138, 1111, 1050, 967, 849, 673.

HRMS (ESI) calculated for $C_{24}H_{46}BNO_5S_2^+ [M+H]^+$: 489.2874, Found: 489.2876.

S-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pentan-2-yl) O-ethyl carbonodithioate (V-11b)



Chemical Formula: C₂₃H₃₂BNO₅S₂
Molecular Weight: 477,44

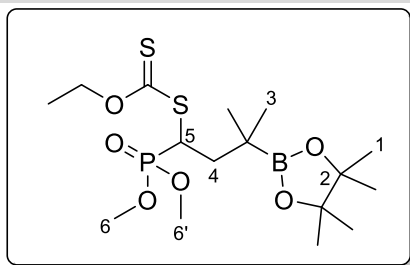
According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **V-8a** (145 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), N-allylphthalimide (281 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) in dichloroethane (0.5 mL) and needed 5 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 90:10 to 70:30) afforded the desired product **V-11b** as a light-yellow oil (101 mg, 0.21 mmol, 42% yield).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.97 – 7.78 (m, 2H, H-C(8)), 7.78 – 7.49 (m, 2H, H-C(9)), 4.53 (dq, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 4.44 (dq, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 4.19 – 4.09 (m, 1H, H-C(5)), 3.95 (dd, J = 13.8, 8.0 Hz, 1H, H-C(6)), 3.87 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H, H-C(6)), 1.81 (dd, J = 14.5, 10.7 Hz, 1H, H-C(4)), 1.57 (dd, J = 14.5, 4.1 Hz, 1H, H-C(4)), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.21 (s, 6H, H-C(1)), 1.20 (s, 6H, H-C(1)), 0.99 (s, 3H, H-C(3)), 0.91 (s, 3H, H-C(3')).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 212.7 (C=S), 168.3 (2C, C=O), 134.1 (2C, C(9)), 132.1 (2C, C(7)), 123.4 (2C, C(8)), 83.4 (2C, C(2)), 70.0 (OCH₂CH₃), 47.5 (C(5)), 42.8 (C(6)), 41.5 (C(4)), 26.3 (C(3)), 25.0 (2C, C(1)), 24.8 (2C, C(1)), 24.1 (C(3')), 13.7 (OCH₂CH₃). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2928, 2858, 1773, 1714, 1467, 1428, 1389, 1359, 1312, 1215, 1136, 1111, 1045, 967, 850, 715, 679.

HRMS (ESI) calculated for C₂₃H₃₃BNO₅S₂⁺ [M+H]⁺: 478.1888, Found: 478.1900.

S-(1-(dimethoxyphosphoryl)-3-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butyl) O-ethyl carbonodithioate (V-11c)Chemical Formula: $C_{16}H_{32}BO_6PS_2$

Molecular Weight: 426,33

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **V-8a** (145 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), dimethyl vinylphosphonate (204 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) in dichloroethane (0.5 mL) and needed 3 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 85:15 to 35:65) afforded the desired product **V-11c** as a yellow oil (83 mg, 0.19 mmol, 39% yield).

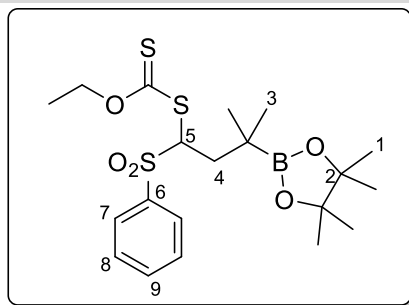
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 4.64 (qd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.20 (ddd, $J = 17.1, 12.4, 3.3$ Hz, 1H, H-C(5)), 3.77 (dd, $J = 10.7, 0.6$ Hz, 6H, H-C(6 and 6')), 2.00 (ddd, $J = 14.6, 12.4, 5.7$ Hz, 1H, H-C(4)), 1.86 (ddd, $J = 14.6, 7.9, 3.2$ Hz, 1H, H-C(4)), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.24 (s, 6H, H-C(1)), 1.20 (s, 6H, H-C(1)), 0.98 (s, 3H, H-C(3)), 0.91 (s, 3H, H-C(3)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 211.7 (C=S), 83.4 (2C, C(2)), 70.8 (OCH_2CH_3), 53.9 (d, $J = 6.6$ Hz, C(6)), 53.6 (d, $J = 7.1$ Hz, C(6')), 42.6 (d, $J = 148.8$ Hz, C(5)), 38.0 (C(4)), 26.8 (C(3)), 25.0 (2C, C(1)), 24.8 (2C, C(1)), 23.1 (C(3)), 13.9 (OCH_2CH_3). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2960, 1472, 1368, 1314, 1228, 1137, 1035, 849, 823, 679, 538.

HRMS (ESI) calculated for $C_{16}H_{32}BNaO_6PS_2^+ [M+Na]^+$: 449.1363, Found: 449.1371.

***O*-ethyl *S*-(3-methyl-1-(phenylsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butyl) carbonodithioate (V-11d)**



Chemical Formula: $C_{20}H_{31}BO_5S_3$
Molecular Weight: 458,45

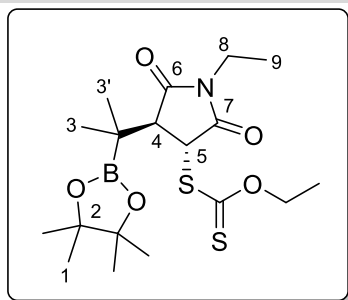
According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **V-8a** (145 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), phenyl vinyl sulfone (252 mg, 1.5 mmol, 3.0 equiv.) in dichloroethane (0.5 mL) and needed 3 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5 to 75:25) afforded the desired product **V-11d** as an amorphous solid (134 mg, 0.29 mmol, 58% yield).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 8.01 – 7.94 (m, 2H, H-C(8)), 7.67 – 7.59 (m, 1H, H-C(9)), 7.55 – 7.47 (m, 2H, H-C(7)), 5.21 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H, H-C(5)), 4.48 (dq, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 4.31 (dq, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 2.20 – 2.01 (m, 2H, H-C(4)), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.22 (s, 6H, H-C(1)), 1.19 (s, 6H, H-C(1)), 1.00 (s, 3H, H-C(3)), 0.90 (s, 3H, H-C(3)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 208.8 (C=S), 136.8 (C(6)), 134.0 (C(9)), 130.3 (2C, C(8)), 128.8 (2C, C(7)), 83.6 (2C, C(2)), 70.9 (C(5)), 69.9 (OCH_2CH_3), 36.1 (C(4)), 26.6 (C(3)), 25.0 (2C, C(1)), 24.8 (2C, C(1)), 23.3 (C(3)), 13.7 (OCH_2CH_3). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2963, 2863, 1731, 1476, 1441, 1365, 1313, 1231, 1145, 1132, 1110, 1084, 1041, 1000, 848, 746, 688, 592, 553.

HRMS (ESI) calculated for $C_{20}H_{32}BO_5S_3^+ [M+H]^+$: 459.1499, Found: 459.1509.

***O*-ethyl *S*-(1-ethyl-2,5-dioxo-4-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propan-2-yl)pyrrolidin-3-yl) carbonodithioate (V-11e)**Chemical Formula: C₁₈H₃₀BNO₅S₂

Molecular Weight: 415,37

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **V-8a** (174 mg, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), N-ethylmaleimide (63 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) in dichloroethane (0.6 mL) and needed 1 h for the reaction to go to completion (*polymerization is observed and the unreacted xanthate can be recovered*). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 90:10 to 70:30) afforded the desired product **V-11e** as a light-yellow oil (81 mg, 0.20 mmol, 39% yield).

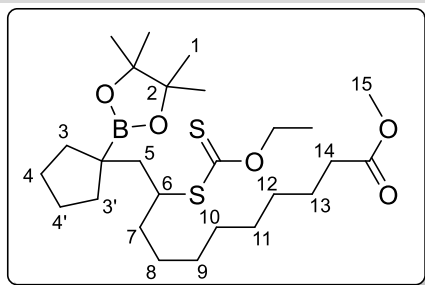
¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 4.63 (qd, *J* = 7.1, 3.4 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-C(4)), 3.58 (qd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 2H, H-C(8)), 3.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-C(5)), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.25 (s, 12H, H-C(1)), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-C(9)), 1.16 (s, 3H, H-C(3)), 0.97 (s, 3H, H-C(3')).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 210.5 (C=S), 177.1 (C(7)), 173.8 (C(6)), 83.9 (2C, C(2)), 70.9 (OCH₂CH₃), 53.8 (C(4)), 47.8 (C(5)), 34.4 (C(8)), 24.8 (2C, C(1)), 24.7 (2C, C(1)), 23.4 (C(3)), 20.3 (C(3')), 13.8 (OCH₂CH₃), 13.0 (C(9)). (B-C not observed).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2966, 2934, 1776, 1702, 1474, 1442, 1400, 1373, 1351, 1321, 1225, 1133, 1111, 1046, 1014, 967, 852, 805, 758, 686, 674.

HRMS (ESI) calculated for C₁₈H₃₁BNO₅S₂⁺ [M+H]⁺: 416.1731, Found: 416.1741.

methyl 10-((ethoxycarbonothioyl)thio)-11-(1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopentyl)undecanoate (V-11f)



Chemical Formula: $C_{26}H_{47}BO_5S_2$
Molecular Weight: 514,59

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out neat with xanthate **V-8b** (158 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), methyl 10-undecenoate (594 mg, 3.0 mmol, 6.0 equiv.) and needed 6 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether = 100:0 to 90:10) afforded the desired product **V-11f** as a colorless oil (104 mg, 0.20 mmol, 40% yield).

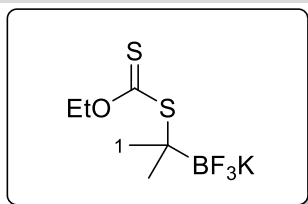
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 4.67 – 4.57 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.75 – 3.68 (m, 1H, H-C(6)), 3.66 (s, 3H, H-C(15)), 2.33 – 2.26 (m, 2H, H-C(14)), 1.86 – 1.73 (m, 3H, 1H H-C(5), 1H H-C(3) and 1H H-C(3')), 1.71 – 1.56 (m, 9H, 1H H-C(5), 2H H-C(7), 4H H-C(4,4') and 2H H-C(13)), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 3H OCH_2CH_3 , 2H H-C(12) and 1H H-C(3)), 1.27 (brs, 9H, 8H H-C(8-11) and 1H H-C(3')), 1.25 (s, 6H, H-C(1)), 1.23 (s, 6H, H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 214.9 (C=S), 174.5 (C=O), 83.2 (2C, C(2)), 69.5 (OCH_2CH_3), 51.6 (C(15)), 50.5 (C(6)), 42.2 (C(5)), 36.3 (C(7)), 36.2 (C(3)), 35.3 (C(3')), 34.2 (C(14)), 29.6 (C(8-11)), 29.5 (C(8-11)), 29.3 (C(8-11)), 29.3 (C(8-11)), 27.0 (C(12)), 25.1 (2C, C(1)), 25.1 (C(4)), 25.0 (C(4')), 24.9 (3C, 2C C(1) and 1C C(13)), 14.0 (OCH_2CH_3). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2928, 2854, 1739, 1443, 1380, 1370, 1304, 1206, 1166, 1141, 1110, 1048, 1006, 963, 853, 688.

HRMS (ESI) calculated for $C_{26}H_{48}BO_5S_2^+ [M+H]^+$: 515.3031, Found: 515.3044.

O-ethyl S-(2-(trifluoroboranyl)propan-2-yl) carbonodithioate, potassium salt (V-12)



Chemical Formula: $C_6H_{11}BF_3KOS_2$
Molecular Weight: 270,18

In a 25 mL flask at rt, to a solution of **V-8a** (580 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) in methanol (8 mL) and water (4 mL) was added potassium hydrogenfluoride (703 mg, 9.00 mmol, 4.5 equiv.). The mixture was vigorously stirred for 30 minutes, then the volatiles were removed by rotary evaporation. Hot acetone (20 mL) was then added and the resulting suspension filtered, the salts were then washed two more times with warm acetone (2x20 mL). The collected acetone extracts were then concentrated under reduced pressure and the product precipitated by addition of diethyl ether. After filtration and washing of the solid with diethyl ether, the title product **V-12** was obtained as a white solid (535 mg, 1.98 mmol, 99% yield).

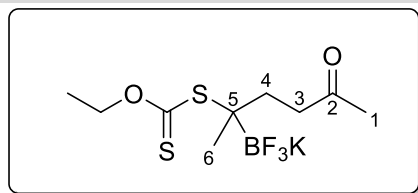
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, DMSO- d_6) 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.35 (s, 6H, H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, DMSO- d_6) δ 68.3 (OCH_2CH_3), 24.1 (2C, C(1)), 13.8 (OCH_2CH_3). (B-C not observed, C=S out of range (>220ppm)).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2988, 2922, 1621, 1455, 1357, 1231, 1204, 1114, 1041, 976, 896, 858, 812, 614.

HRMS (ESI) calculated for $C_6H_{11}BF_3OS_2^-$ [M-K] $^-$: 231.0302, Found: 231.0298.

O-ethyl S-(5-oxo-2-(trifluoroboranyl)hexan-2-yl) carbonodithioate, potassium salt (V-13a)



Chemical Formula: $C_9H_{15}BF_3KO_2S_2$

Molecular Weight: 326,24

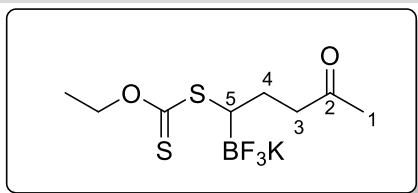
A 25 mL RBF equipped with a stirring bar and a condenser was charged with xanthate **Xa-2** (1.43 g, 8.0 mmol, 2.0 equiv.), potassium isopropenyltrifluoroborate (592 mg, 4.0 mmol, 1.0 equiv.) and ethyl acetate (8 mL). The mixture was brought to 83°C under nitrogen. Then dilauroyl peroxide (DLP) was added from the condenser (319 mg, 0.80 mmol, 0.20 equiv.) and the reaction was stirred for 1 h (total consumption of the olefin by TLC). The reaction mixture was then cooled down to room temperature, concentrated and purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 80:20) to afford the desired product **V-13a** as a white solid (883 mg, 2.70 mmol, 68% yield).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, Acetone- d_6) δ 4.72 – 4.50 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.73 (ddd, J = 16.7, 11.5, 5.1 Hz, 1H, H-C(3)), 2.57 (ddd, J = 16.6, 11.2, 4.8 Hz, 1H, H-C(3)), 2.33 – 2.19 (m, 1H, H-C(4)), 2.05 (d, J = 0.4 Hz, 3H, H-C(1)), 1.95 (ddd, J = 13.5, 11.2, 5.1 Hz, 1H, H-C(4)), 1.48 (s, 3H, H-C(6)), 1.41 (td, J = 7.1, 0.4 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, Acetone- d_6) δ 209.8 (C=S), 206.1 (C(2)), 68.8 (OCH_2CH_3), 42.8 (C(3)), 32.2 (C(4)), 29.8 (C(1)), 24.2 (C(6)), 14.2 (OCH_2CH_3). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2980, 2935, 2870, 1697, 1444, 1418, 1360, 1213, 1115, 984, 858.

HRMS (ESI) calculated for $C_9H_{15}BF_3O_2S_2^-$ [M-K] $^-$: 287.0564, Found: 287.0569.

O-ethyl S-(4-oxo-1-(trifluoroboranyl)pentyl) carbonodithioate, potassium salt (V-13b)

Chemical Formula: $C_8H_{13}BF_3KO_2S_2$
Molecular Weight: 312,21

A 25 mL RBF equipped with a stirring bar and a condenser was charged with xanthate **Xa-2** (713 mg, 4.0 mmol, 2.0 equiv.), potassium vinyltrifluoroborate (268 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv.) and acetonitrile (4 mL). The mixture was brought to 83°C under nitrogen. Then dilauroyl peroxide (DLP) was added from the condenser (159 mg, 0.4 mmol, 0.2 equiv.). Another amount of DLP (10 mol % according to xanthate) was added every hour until total consumption of the starting olefin (2h, 0.4 equiv. of DLP overall). The reaction mixture was then diluted with acetonitrile (20 mL) and washed with *n*-hexane (3x20 mL, to remove any leftover xanthate and DLP residue). The acetonitrile layer was then concentrated to dryness and 3mL of acetone were added. The mixture was refluxed for 30 seconds then cooled down to room temperature, petroleum ether (20 mL) was then added slowly. The resulting solid was then filtered to afford the desired product **V-13b** as a white powder (504 mg, 1.61 mmol, 81% yield).

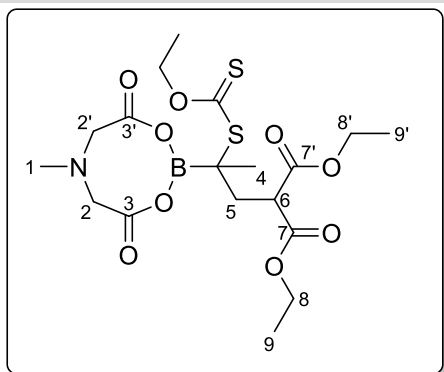
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, Acetone-*d*₆) 4.66 – 4.48 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.79 (m, 1H, H-C(5)), 2.57 (m, 2H, H-C(3)), 2.03 (s, 3H, H-C(1)), 2.02 – 1.94 (m, 1H, H-C(4)), 1.87 – 1.78 (m, 1H, H-C(4)), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, Acetone-*d*₆) 209.4 (C(2)), 205.8 (C=S), 69.3 (OCH₂CH₃), 43.3 (C(3)), 29.7 (C(1)), 27.3 (C(4)), 14.1 (OCH₂CH₃). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2980, 2935, 1703, 1446, 1374, 1353, 1250, 1196, 1172, 1149, 1109, 1002, 945, 830, 765, 735.

HRMS (ESI) calculated for $C_8H_{13}BF_3O_2S_2^-$ [M-K]⁻: 273.0408, Found: 273.0407.

diethyl 2-(2-((ethoxycarbonothioyl)thio)-2-(6-methyl-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-yl)propyl)malonate (V-14)



Chemical Formula: $C_{18}H_{28}BNO_9S_2$

Molecular Weight: 477,35

Entry 1: A 25 mL RBF equipped with a stirring bar and a condenser was charged with xanthate **Xa-10** (1.68 g, 6.0 mmol, 3.0 equiv), isoprenyl MIDA boronate (1.0 equiv) and dichloroethane (6 mL). The mixture was brought to 83°C under nitrogen. Then dilauroyl peroxide (DLP) was added from the condenser (238 mg, 0.60 mmol, 0.3 equiv.). Another amount of DLP (10 mol % according to xanthate) was added every hour until total consumption of the starting olefin (6 hours, 1.8 equiv. of DLP overall). The reaction mixture was then cooled down to room temperature, concentrated and purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 95:5 to 80:20) to afford the desired product **V-14** as a colorless oil (222 mg, 0.46 mmol, 23% yield).

Entry 2: Following the same procedure in chlorobenzene on a 1.0 mmol scale, the yield was improved to 49%.

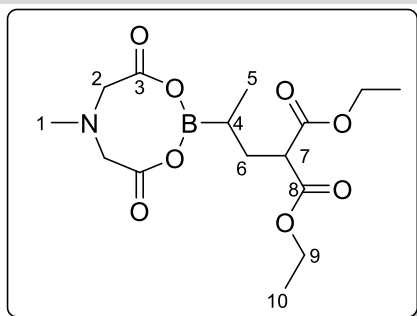
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 4.73 – 4.55 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.26 – 4.10 (m, 4H, H-C(8 and 8')), 3.99 – 3.90 (m, 4H, H-C(2 and 2')), 3.82 (dd, $J = 6.6, 4.4$ Hz, 1H, H-C(6)), 3.36 (s, 3H, H-C(1)), 2.82 (dd, $J = 15.0, 4.5$ Hz, 1H, H-C(5)), 2.73 (dd, $J = 15.0, 6.6$ Hz, 1H, H-C(5)), 1.60 (s, 3H, H-C(4)), 1.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.27 (td, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 6H, H-C(9 and 9')).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 211.9 (C=S), 170.5 (C(7 or 7')), 170.1 (C(7 or 7')), 166.6 (C(3 or 3')), 166.4 (C(3 or 3')), 71.1 (OCH_2CH_3), 63.9 (C(2 or 2')), 63.7 (C(2 or 2')), 62.0 (C(8 or 8')), 61.9 (C(8 or 8')), 48.9 (C(6)), 47.2 (C(1)), 35.3 (C(5)), 21.7 (C(4)), 14.2 (C(9 or 9')), 14.1 (C(9 or 9')), 13.7 (OCH_2CH_3). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 3193, 2981, 1730, 1444, 1370, 1222, 1153, 1112, 1027, 828, 656, 548.

HRMS (ESI) calculated for $C_{18}H_{28}BNNaO_9S_2^+ [M+Na]^+$: 500.1191, Found: 500.1206.

diethyl 2-(2-(6-methyl-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-yl)propyl)malonate (V-15)

Chemical Formula: C₁₅H₂₄BNO₈

Molecular Weight: 357,17

Following the previous procedure (synthesis of **V-14**, entry 1), compound **V-15** was isolated as the main product with impurities as a colorless oil (472 mg, 1.31 mmol, 66% yield, ~15-20% impurities).

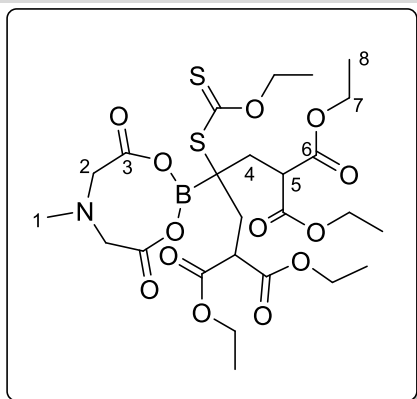
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 4.22 – 4.11 (m, 4H, H-C(9)), 3.96 (dd, J = 16.7, 3.3 Hz, 2H, H-C(2)), 3.83 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H-C(2)), 3.75 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H-C(2)), 3.57 (dd, J = 10.9, 4.0 Hz, 1H, H-C(7)), 3.05 (s, 3H, H-C(1)), 2.01 (ddd, J = 13.8, 10.9, 2.8 Hz, 1H, H-C(6)), 1.61 (ddd, J = 13.8, 11.2, 4.0 Hz, 1H, H-C(6)), 1.25 (td, J = 7.2, 3.4 Hz, 6H, H-C(10)), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-C(5)), 0.83 – 0.77 (m, 1H, H-C(4)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 170.2 (C(8)), 170.1 (C(8)), 167.7 (C(3)), 167.6 (C(3)), 63.2 (C(2)), 62.8 (C(2)), 61.7 (C(9)), 61.6 (C(9)), 50.0 (C(7)), 45.9 (C(1)), 31.2 (C(6)), 14.2 (C(10)), 14.2 (2C, C(5) and C(10)). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3475, 2966, 1731, 1457, 1369, 1338, 1243, 1152, 1025, 986, 893, 851, 753, 709.

HRMS (ESI) calculated for C₁₅H₂₅BNO₈⁺ [M+H]⁺: 358.1668, Found: 358.1677.

tetraethyl 3-((ethoxycarbonothioyl)thio)-3-(6-methyl-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-yl)pentane-1,1,5,5-tetracarboxylate (V-17)



Chemical Formula: $C_{25}H_{38}BNO_{13}S_2$
Molecular Weight: 635,50

Following the previous procedure (synthesis of **V-14**, *entry 1*), compound **V-17** was isolated as the secondary side product as a light-yellow oil (50 mg, 0.079 mmol, 4% yield).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.25 – 4.04 (m, 8H, H-C(7)), 3.99 – 3.88 (m, 4H, 2H H-C(5) and 2H H-C(2)), 3.82 (m, 2H, H-C(2)), 3.55 (s, 3H, H-C(1)), 2.82 (dd, $J = 15.5, 5.0$ Hz, 2H, H-C(4)), 2.72 (dd, $J = 15.4, 5.7$ Hz, 2H, H-C(4)), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.32 – 1.21 (m, 12H, H-C(8)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 210.5 (C=S), 170.4 (2C, C(6)), 170.1 (2C, C(6)), 166.2 (2C, C(3)), 71.8 (OCH_2CH_3), 64.2 (2C, C(2)), 62.1 (2C, C(7)), 62.0 (2C, C(7)), 48.5 (2C, C(5)), 47.4 (C(1)), 32.2 (2C, C(4)), 14.1 (2C, C(8)), 14.1 (2C, C(8)), 13.4 (OCH_2CH_3). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2981, 2930, 1713, 1450, 1372, 1347, 1236, 1180, 1037, 957, 844, 762.

Despite many attempts, no HRMS measurement of the mass of compound **V-17** was obtained.

VI. Synthèse d'esters cyclobutylboroniques

VI.1 General procedures

General procedure A for the radical addition to form cyclobutyl boronates

A 5 mL vial equipped with a stirring bar was charged with xanthate (1.5 equiv.), cyclobutene **VI-17** or bicyclobutane **VI-13** (1.0 equiv.) and ethyl acetate (1M according to xanthate, preferably degassed). Then the vial was filled with argon, sealed with a cap and heated to 83°C. Then dilauroyl peroxide (DLP) was added (10 mol % according to xanthate) and the vial was backfilled with argon and sealed. The reaction was kept at 83°C for 1 hour. Another portion of DLP (10 mol % according to xanthate) was added every hour until total consumption of the starting olefin (or BCB). The reaction mixture was then cooled down to room temperature and purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure B for the reduction of a xanthate

A solution of xanthate (1.0 equiv.) and tris(trimethylsilyl)silane (TTMSS, 1.1 equiv.) in toluene/cyclohexane (1:1, 0.25 M according to xanthate) was refluxed under nitrogen for 10 min. Then AIBN was added portionwise (10 mol % according to xanthate) every hour until total consumption of the starting xanthate. The reaction mixture was then cooled down to room temperature and volatiles were removed by rotary evaporation (CAUTION: manipulate under well ventilated fume foods due to the strong smell!). Flash chromatography on silica gel of the crude material gave the desired product.

General procedure C for the addition of a α -xanthyl cyclobutylboronate

A 5 mL vial equipped with a stirring bar was charged with xanthate (1.0 equiv.), olefin (3.0-6.0 equiv.) and dilauroyl peroxide (DLP, 10 mol % according to xanthate) (several drops of 1,2-dichloroethane or ethyl acetate can be added to dissolve the reactants). Then the vial was filled with argon and sealed with a cap. The vial was then heated at 83°C for 1 h. Another amount of DLP (10 mol % according to xanthate) was added every hour until total consumption of the starting xanthate. The reaction mixture was then cooled down to room temperature and purified by flash chromatography on silica gel.

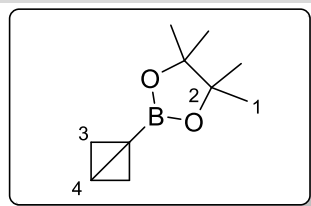
General procedure D for the consecutive addition/reduction

It is to be noted that this method is just the combination of methods A and B (or C and B) performed without an intermediate purification. It is to be employed when the xanthate is used as the limiting reagent (if one wants a doable purification of the final mixture).

A 5 mL vial equipped with a stirring bar was charged with xanthate (1.0 equiv.), olefin (6.0 equiv.) and dilauroyl peroxide (DLP, 10 mol % according to xanthate) (several drops of 1,2-dichloroethane or ethyl acetate can be added to dissolve the reactants). Then the vial was filled with argon, sealed with a cap and heated to 83°C. Another portion of DLP (10 mol % according to xanthate) was added every hour until total consumption of the starting xanthate. *An NMR can be performed at this stage, given that the tube content is brought back in the mixture.* The solvent was then removed by rotary evaporation.

Then tris(trimethylsilyl)silane (TTMSS, 1.1 equiv.) and toluene/cyclohexane (1:1, 0.25 M according to xanthate) was added to the crude material. The vial was filled with argon, sealed with a cap and heated to 105°C. Then AIBN was added portionwise (10 mol % according to xanthate) every hour until total consumption of the starting xanthate. The reaction mixture was then cooled down to room temperature and volatiles were removed by rotary evaporation (CAUTION: manipulate under a well ventilated fumehood due to the strong smell!). Flash chromatography on silica gel of the crude material gave the desired product.

VI.2 Description of prepared compounds

2-(bicyclo[1.1.0]butan-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (VI-13)Chemical Formula: C₁₀H₁₇BO₂

Molecular Weight: 180,05

First attempts at the synthesis of VI-13 provided the title compound, albeit with low yield, the slow addition of the solution of iPrOBpin seems to have a crucial impact on the results.

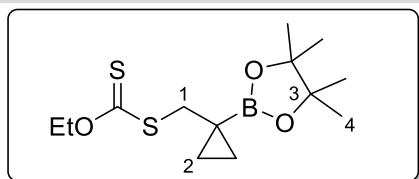
According to the reported procedure¹, compound **VI-13** was synthesized on a 55 mmol scale with a 42% yield.

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 1.81 – 1.74 (m, 1H, H-C(4)), 1.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H-C(3)), 1.25 (s, 12H, H-C(1)), 0.61 – 0.56 (m, 2H, H-C(3)).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 83.3 (2C, C(2)), 33.4 (2C, C(3)), 24.8 (4C, C(1)), 8.6 (C(4)). (B-C not observed).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2977, 2934, 2874, 1504, 1493, 1440, 1370, 1340, 1304, 1215, 1134, 1110, 967, 878, 846, 780, 725.

HRMS (ESI) calculated for C₁₀H₁₈BO₂⁺ [M+H]⁺: 181.1394, Found: 181.1399.

O-ethyl S-((1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl)methyl)carbonodithioate (VI-15)Chemical Formula: C₁₃H₂₃BO₃S₂

Molecular Weight: 302,25

To a solution of **VI-13** (90 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) in acetonitrile (3 mL) was added a freshly prepared solution of potassium *O*-ethyl xanthate (120 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) and HBr (53 mg, 0.65 mmol, 1.3 equiv.) in acetonitrile (2 mL). The reaction mixture was stirred for 7 days, then diethyl ether (15 mL) and NH₄Cl (aq. sat., 20 mL) were added. The aqueous layer was extracted twice with Et₂O (2x 25 mL). the combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered and then concentrated under vacuum. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether: 100:0 to 95:5) afforded the cyclopropane **VI-15** (10 mg, 0.03 mmol, 7%) as a colorless oil.

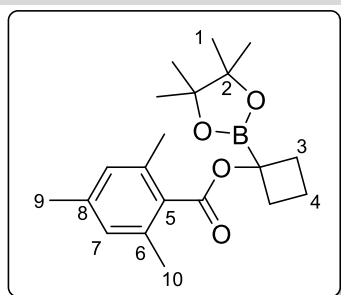
¹ L. Guo, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 212–216.

^1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 4.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.19 (s, 2H, H-C(1)), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.21 (s, 12H, H-C(4)), 0.87 – 0.75 (m, 2H, H-C(2)), 0.68 – 0.57 (m, 2H, H-C(2)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl_3) 216.0 (C=S), 83.6 (2C, C(3)), 69.6 (OCH_2CH_3), 43.1 (C(1)), 24.8 (2C, C(4)), 24.6 (2C, C(4)), 13.8 (OCH_2CH_3), 12.6 (2C, C(2)). (B-C not observed).

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{BO}_3\text{S}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 303.1254, Found: 303.1260.

1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl 2,4,6-trimethylbenzoate (VI-16)



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BO}_4$
Molecular Weight: 344,26

According to the reported procedure²:

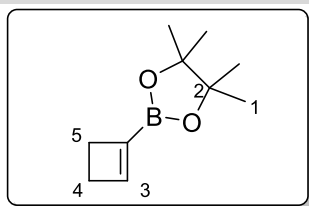
A flame dried flask was charged with 2,4,6-trimethylbenzoic acid (1.61 g, 9.8 mmol, 1.5 equiv.) and cesium carbonate (423 mg, 1.3 mmol, 20 mol%). Then, anhydrous acetonitrile (30 mL) was added, followed by bicyclo[1.1.0]butyl pinacol boronic ester **VI-13** (1.17 g, 6.51 mmol, 1.0 equiv.). After stirring at room temperature for 72 h, the mixture was diluted with EtOAc (100 mL). Saturated aq. NH_4Cl (150 mL) was added, and the mixture was extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography with PE/EtOAc (95:5) as eluent to give the corresponding product **VI-16** (1.51 g, 4.38 mmol, 67% yield).

^1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 6.82 (s, 2H, H-C(7)), 2.55 – 2.43 (m, 2H, H-C(3)), 2.33 (s, 6H, H-C(10)), 2.29 – 2.20 (m, 5H, 2H H-C(3) and 3H H-C(9)), 1.97 – 1.69 (m, 2H, H-C(4)), 1.31 (s, 12H, H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl_3) 171.1 (C=O), 139.2 (C(8)), 135.6 (2C, C(6)), 130.0 (C(5)), 128.4 (2C, C(7)), 83.8 (2C, C(2)), 31.4 (2C, C(3)), 24.7 (4C, C(1)), 21.1 (C(9)), 19.7 (2C, C(10)), 14.6 (C(4)). (B-C not observed).

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BNaO}_4^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 367.2051, Found: 367.2053.

² L. Guo, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 212–216.

2-(cyclobut-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (VI-17)Chemical Formula: C₁₀H₁₇BO₂

Molecular Weight: 180,05

To a 1.26 M solution of 1-bromocyclobutene³ in Et₂O (15.5 mL, 19.5 mmol, 1.00 equiv.) at -78°C was added dropwise a 1.5 M solution of *t*BuLi (26.0 mL, 39.0 mmol, 2.00 equiv.). The resulting mixture was stirred for 1.5 h at -78°C. Then *i*PrOBpin (5.96 mL, 29.2 mmol, 1.50 equiv.) was added in one portion, followed by the addition of Et₂O (40 mL), the cooling bath was removed and the mixture was stirred for 1 h. The reaction was then cooled down to 0°C and a 1M solution of HCl (29.2 mL, 1.50 equiv.) was added, the resulting mixture was stirred at rt for 1 h. Water (60 mL) was then added and the organic layer was collected, the aqueous layer extracted with Et₂O (3x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether : 100:0 to 98:2) afforded the cyclobutene **VI-17** (1.70 g, 9.44 mmol, 48%) as a colorless oil.

The reaction was performed initially performed on a smaller scale (2.00 mmol of the starting cyclobutene) and the product was obtained in higher yield (278 mg, 1.54 mmol, 77% yield).

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 6.88 – 6.83 (m, 1H, H-C(3)), 2.66 – 2.62 (m, 4H, 2H H-C(4) and 2H H-C(5)), 1.28 (s, 12H, H-C(1)).

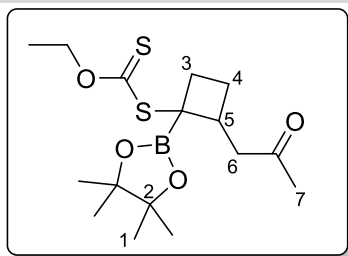
¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 153.9 (C(3)), 83.4 (2C, C(2)), 32.2 (C(5)), 31.2 (C(4)), 24.9 (4C, C(1)). (B-C not observed).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3203, 2978, 2935, 1726, 1596, 1451, 1374, 1341, 1142, 1080, 982, 851, 673, 649.

Despite many attempts, no HRMS measurement of the mass of compound **VI-17** was obtained.

³ (a) J. Brioché, M. Michalak, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6296-6299. (b) L. P. Jayathilaka, M. Deb, R. F. Standaert *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3659-3662.

***O*-ethyl *S*-(2-(2-oxopropyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) carbonodithioate (VI-20a)**



Chemical Formula: C₁₆H₂₇BO₄S₂

Molecular Weight: 358,32

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-2** (134 mg, 0.75 mmol) and cyclobutene **VI-17** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100/0 to 88/12) afforded the desired product **VI-20a** as a colorless oil (124 mg, 0.35 mmol, 69% yield, d.r. = 58:42).

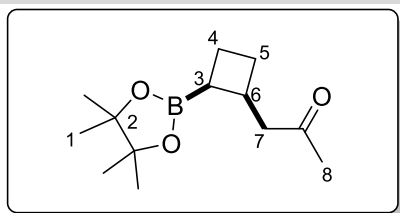
The reaction was performed in a flask on a larger scale (2.50 mmol of the starting cyclobutene) and the product was obtained in slightly lower yield (519 mg, 1.45 mmol, 58% yield, d.r. = 60:40).

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 4.65 – 4.42 (m, 2H, OCH₂CH₃, *major* and *minor*), 3.37 – 3.26 (m, 1H, H-C(5), *minor*), 2.96 – 2.87 (m, 1H, H-C(5), *major*), 2.87 – 2.79 (m, 1H, H-C(6), *major*), 2.73 – 2.63 (m, 2H *major* (H-C(6) and H-C(3)), , 2H *minor*, H-C(6)), 2.39 – 2.22 (m, 1H *major* H-C(4), 2H *minor* (H-C(4) and H-C(3))), 2.12 (s, 3H, H-C(7), *minor*), 2.10 (s, 3H, H-C(7), *major*), 2.09 – 2.00 (m, 1H *major* H-C(3), 1H *minor* H-C(3)), 1.87 – 1.74 (m, 1H, H-C(4), *major* and *minor*), 1.42 – 1.36 (m, 3H, OCH₂CH₃, *major* and *minor*), 1.32 (s, 6H, H-C(1), *major*), 1.30 (s, 6H, H-C(1), *major*), 1.28 (s, 6H, H-C(1), *minor*), 1.27 (s, 6H, H-C(1), *minor*).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 215.4 (C=S, *minor*), 215.3 (C=S, *major*), 207.9 (C=O, *minor*), 207.1 (C=O, *major*), 84.4 (2C, C(2), *major*), 84.2 (2C, C(2), *minor*), 69.9 (OCH₂CH₃, *minor*), 69.5 (OCH₂CH₃, *major*), 48.0 (C(6), *major*), 45.9 (C(6), *minor*), 39.2 (C(5), *major*), 35.7 (C(5), *minor*), 30.6 (C(3), *major*), 30.4 (C(7), *minor*), 30.2 (C(7), *major*), 26.7 (C(3), *minor*), 26.2 (C(4), *major*), 25.5 (2C, C(1), *major*), 25.5 (C(4), *minor*), 25.3 (2C, C(1), *major*), 24.9 (2C, C(1), *minor*), 24.8 (2C, C(1), *minor*), 13.9 (OCH₂CH₃, *major*), 13.9 (OCH₂CH₃, *minor*). (B-C not observed).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2974, 2934, 1713, 1442, 1370, 1349, 1321, 1213, 1142, 1111, 1051, 965, 850, 649.

HRMS (ESI) calculated for C₁₆H₂₈BO₄S₂⁺ [M+H]⁺: 359.1517, Found: 359.1526.

1-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)propan-2-one (VI-21a)Chemical Formula: $C_{13}H_{23}BO_3$

Molecular Weight: 238,13

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-20a** (108 mg, 0.30 mmol) and TTMSS (81 mg, 0.33 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100/0 to 88/12) afforded the desired product **VI-21a** as a colorless oil (63 mg, 0.26 mmol, 88% yield, d.r. > 95:5).

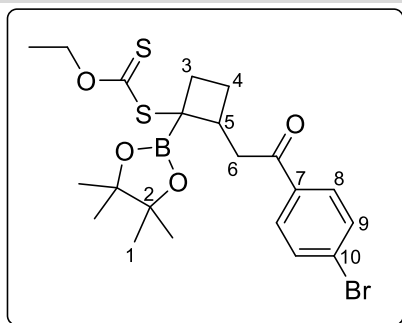
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 2.91 – 2.81 (m, 1H, H-C(6)), 2.76 (dd, J = 16.7, 7.3 Hz, 1H, H-C(7)), 2.53 (dd, J = 16.5, 8.0 Hz, 1H, H-C(7)), 2.20 – 2.14 (m, 1H, H-C(4)), 2.09 (s, 3H, H-C(8)), 2.07 – 2.02 (m, 2H, H-C(3) and H-C(5)), 1.95 – 1.85 (m, 1H, H-C(5)), 1.78 – 1.71 (m, 1H, H-C(4)), 1.25 (s, 12H, H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 209.0 (C=O), 83.1 (2C, C(2)), 49.0 (C(7)), 32.5 (C(6)), 30.1 (C(8)), 28.3 (C(4)), 25.1 (2C, C(1)), 25.0 (2C, C(1)), 20.6 (C(5)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2975, 2936, 1711, 1411, 1380, 1370, 1312, 1224, 1141, 972, 859, 696.

HRMS (ESI) calculated for $C_{13}H_{24}BO_3^+ [M+H]^+$: 239.1813, Found: 239.1815.

S-(2-(2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) O-ethyl carbonodithioate (VI-20b)



Chemical Formula: $C_{21}H_{28}BBrO_4S_2$
Molecular Weight: 499,29

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-3** (239 mg, 0.75 mmol) and cyclobutene **VI-17** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100/0 to 95/5) afforded the desired product **VI-20b** as a light-yellow oil (197 mg, 0.40 mmol, 79% yield, d.r. = 67:33).

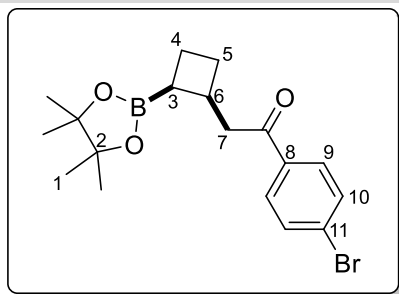
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.86 – 7.71 (m, 2H, H- C_{Ar}), 7.64 – 7.51 (m, 2H H- C_{Ar}), 4.65 – 4.43 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.51 – 3.33 (m, 1H H-C(6) *major*, 1H H-C(5) *minor*), 3.29 – 3.15 (m, 1H H-C(6) *major*, 1H H-C(6) *minor*), 3.14 – 2.99 (m, 1H H-C(5) *major*, 1H H-C(6) *minor*), 2.76 – 2.65 (m, 1H H-C(4), *major*), 2.42 – 2.27 (m, 2H *minor* (H-C(4) and H-C(3)), 1H *major*), 2.22 – 2.05 (m, 1H H-C(4) *major*, 1H H-C(4) *minor*), 1.93 – 1.81 (m, 1H H-C(3) *major*, 1H H-C(3) *minor*), 1.42 – 1.36 (m, OCH_2CH_3 , 3H), 1.32 – 1.21 (m, 12H, H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 215.8 (C=S, *minor*), 215.5 (C=S, *major*), 198.2 (C=O, *minor*), 197.5 (C=O, *major*), 135.7 (C_{Ar} , *major and minor*), 132.0 (2C, CH_{Ar} , *major*), 132.0 (2C, CH_{Ar} , *minor*), 129.9 (2C, CH_{Ar} , *minor*), 129.6 (2C, CH_{Ar} , *major*), 128.3 (C_{Ar} , *minor*), 128.3 (C_{Ar} , *major*), 84.4 (2C, C(2), *major*), 84.2 (2C, C(2), *minor*), 70.0 (OCH_2CH_3 , *minor*), 69.6 (OCH_2CH_3 , *major*), 43.1 (C(6), *major*), 40.9 (C(6), *minor*), 39.7 (C(5), *major*), 36.3 (C(5), *minor*), 30.5 (C(4), *major*), 26.6 (C(4), *minor*), 26.2 (C(3), *major*), 25.5 (2C, C(1), *major*), 25.4 (C(4), *minor*), 25.3 (2C, C(1), *major*), 24.9 (2C, C(1), *minor*), 24.9 (2C, C(1), *minor*), 13.9 (OCH_2CH_3 , *major*), 13.9 (OCH_2CH_3 , *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2972, 2932, 1686, 1585, 1362, 1319, 1215, 1142, 1114, 1055, 1004, 830.

HRMS (ESI) calculated for $C_{21}H_{29}BBrO_4S_2^+ [M+H]^+$: 499.0778, Found: 499.0782.

1-(4-bromophenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)ethan-1-one (VI-21b)



Chemical Formula: $C_{18}H_{24}BBrO_3$

Molecular Weight: 379,10

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-20b** (135 mg, 0.27 mmol) and TTMSS (74 mg, 0.30 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100/0 to 95/5) afforded the desired product **VI-21b** as a light-yellow oil (63 mg, 0.21 mmol, 79% yield, d.r. > 95:5).

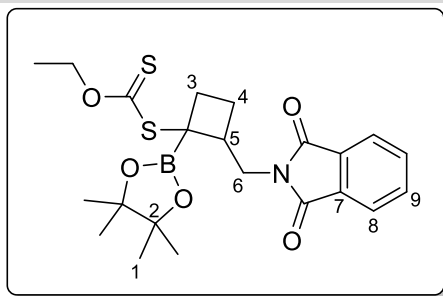
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.85 – 7.75 (m, 2H, H-C(9)), 7.63 – 7.53 (m, 2H, H-C(10)), 3.43 – 3.23 (m, 1H, H-C(7)), 3.09 – 2.89 (m, 2H, 1H H-C(6) and 1H H-C(7)), 2.26 – 2.16 (m, 1H, H-C(5)), 2.16 – 2.01 (m, 2H, 1H H-C(3) and 1H H-C(4)), 1.98 – 1.86 (m, 1H, H-C(4)), 1.86 – 1.75 (m, 1H, H-C(5)), 1.21 – 1.09 (m, 12H, H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 199.0 (C=O), 136.2 (C(8)), 131.8 (2C, C(10)), 129.6 (2C, C(9)), 127.8 (C(11)), 83.1 (2C, C(2)), 43.6 (C(7)), 32.5 (C(6)), 28.3 (C(5)), 25.0 (2C, C(1)), 24.9 (2C, C(1)), 20.7 (C(4)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2963, 1686, 1586, 1381, 1313, 1213, 1143, 1070, 1003, 841.

HRMS (ESI) calculated for $C_{18}H_{25}BBrO_3^+ [M+H]^+$: 379.1075, Found: 379.1078.

S-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl O-ethyl carbonodithioate (VI-20c)



Chemical Formula: $C_{22}H_{28}BNO_5S_2$
Molecular Weight: 461,40

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with phtalimido methyl xanthate **Xa-1** (211 mg, 0.75 mmol) and cyclobutene **VI-17** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (toluene/ethyl acetate = 98.5:1.5) afforded the desired product **VI-20c** as a light-yellow oil (164 mg, 0.36 mmol, 71% yield, d.r. = 60:40).

The reaction was performed in a flask on a larger scale (3.44 mmol of the starting cyclobutene) and the product was obtained in similar yield (1.07 g, 2.33 mmol, 68% yield, d.r. = 56:44).

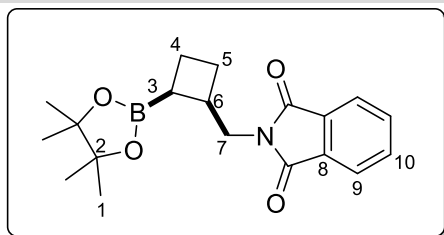
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.88 – 7.78 (m, 2H, H-C(8), *major and minor*), 7.74 – 7.65 (m, 2H, H-C(9), *major and minor*), 4.71 – 4.40 (m, 2H, OCH_2CH_3 , *major and minor*), 4.12 – 3.88 (m, 2H *major*, 1H *minor*, H-C(6)), 3.78 (dd, $J = 13.6, 5.3$ Hz, 1H, H-C(6), *minor*), 3.42 – 3.31 (m, 1H, H-C(5), *minor*), 3.00 – 2.84 (m, 1H, H-C(5), *major*), 2.72 – 2.61 (m, 1H, H-C(4), *major*), 2.37 – 2.24 (m, 2H, H-C(4), *minor*), 2.24 – 1.90 (m, 3H *major* (1H, H-C(4), 2H, H-C(3)), 2H, H-C(3), *minor*), 1.48 – 1.39 (m, 3H, OCH_2CH_3 , *major and minor*), 1.35 (s, 12H, H-C(1), *major*), 1.27 (s, 6H, H-C(1), *anti*), 1.24 (s, 6H, H-C(1), *minor*).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 215.0 (C=S, *minor*), 214.9 (C=S, *major*), 168.5 (2C, C=O, *minor*), 168.4 (2C, C=O, *major*), 134.0 (2C, C(9), *major*), 134.0 (2C, C(9), *minor*), 132.2 (2C, C(7), *minor*), 132.2 (2C, C(7), *major*), 123.3 (2C, C(8), *major*), 123.2 (2C, C(8), *minor*), 84.5 (2C, C(2), *major*), 84.2 (2C, C(2), *minor*), 70.0 (OCH_2CH_3 , *minor*), 69.7 (OCH_2CH_3 , *major*), 43.0 (C(5), *major*), 41.2 (C(6), *major*), 40.0 (C(6), *minor*), 38.0 (C(5), *minor*), 29.3 (C(4), *major*), 26.4 (C(4), *minor*), 25.5 (2C, C(1), *major*), 25.2 (2C, C(1), *major*), 24.9 (2C, C(1), *minor*), 24.8 (2C, C(1), *minor*), 24.2 (C(3), *major*), 23.2 (C(3), *minor*), 13.9 (OCH_2CH_3 , *major*), 13.8 (OCH_2CH_3 , *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2975, 2932, 1772, 1713, 1433, 1393, 1361, 1326, 1217, 1142, 1111, 1053, 964, 846, 719.

HRMS (ESI) calculated for $C_{22}H_{29}BNO_5S_2$: 462.1575, Found: 462.1579.

2-((2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (VI-21c)



Chemical Formula: $C_{19}H_{24}BNO_4$
Molecular Weight: 341,21

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-20c** (122 mg, 0.26 mmol) and TTMSS (72 mg, 0.29 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100/0 to 80/20) afforded the desired product **VI-21c** as a light-yellow foam (78 mg, 0.22 mmol, 82% yield, d.r. = 92:8).

In the description below the main diastereoisomer is the one in *syn* configuration (the xanthate and methyl phthalimido group are on the same side of the cycle), the one in *anti* being the minor.

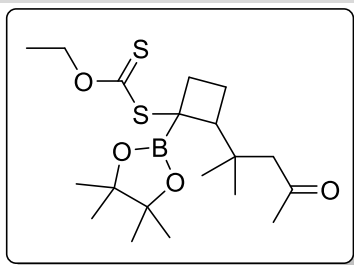
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.87 – 7.78 (m, 2H, H-C(9), *major* and *minor*), 7.74 – 7.65 (m, 2H, H-C(10), *major* and *minor*), 3.93 (dd, J = 13.5, 10.4 Hz, 1H, H-C(7), *major*), 3.77 (dd, J = 13.5, 5.3 Hz, 1H, H-C(7), *major*), 3.74 – 3.68 (m, 2H, H-C(7), *minor*), 2.95 – 2.79 (m, 1H, H-C(6), *major*), 2.79 – 2.68 (m, 1H, H-C(6), *minor*), 2.15 – 1.84 (m, 5H, H-C(3), H-C(4), H-C(5), *major* and *minor*), 1.30 (m, 12H, H-C(1), *major*), 0.93 (s, 6H, H-C(1), *minor*), 0.90 (s, 6H, H-C(1), *minor*).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 168.7 (2C, C=O, *minor*), 168.6 (2C, C=O, *major*), 133.7 (2C, C(10), *major*), 133.4 (2C, C(10), *minor*), 132.7 (2C, C(8), *minor*), 132.2 (2C, C(8), *major*), 123.1 (2C, C(9), *major*), 122.9 (2C, C(9), *minor*), 83.2 (2C, C(2), *major*), 82.7 (2C, C(2), *minor*), 43.8 (C(7), *minor*), 42.1 (C(7), *major*), 36.3 (C(6), *minor*), 35.8 (C(6), *major*), 26.6 (C(5), *minor*), 26.3 (C(5), *major*), 25.0 (2C, C(1), *major*), 24.9 (2C, C(1), *major*), 24.8 (2C, C(1), *minor*), 24.3 (2C, C(1), *minor*), 20.0 (C(4), *major*), 19.5 (C(4), *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2973, 2932, 1771, 1710, 1434, 1379, 1321, 1239, 1143, 1049, 964, 901, 858, 717, 530.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BNO}_4^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 342.1871, Found: 342.1873.

O-ethyl S-(2-(2-methyl-4-oxopentan-2-yl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) carbonodithioate (VI-20d)

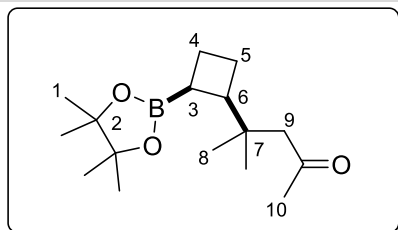


Chemical Formula: $C_{19}H_{33}BO_4S_2$

Molecular Weight: 400,40

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-7** (165 mg, 0.75 mmol) and cyclobutene **VI-17** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95/5 to 90/10) afforded a 1:3 mixture of the desired product **VI-20d** and the initial xanthate **Xa-7**. The mixture of product was used without further purification in the next step (**only the yield on the two consecutive steps (addition/reduction) should be taken into account**).

4-methyl-4-((1R,2S)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)pentan-2-one (VI-21d)



Chemical Formula: $C_{16}H_{29}BO_3$

Molecular Weight: 280,22

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-20d** (0.68 mmol, isolated as a 1:3 mixture of **VI-20d** and **Xa-7**) and TTMSS (184 mg, 0.75 mmol, 1.1 equiv. vs combined xanthates), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100/0 to 80/20) afforded the desired product **VI-21d** as a colorless oil (37 mg, 0.13 mmol, 26% yield over 2 steps, d.r. > 95:5).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 2.60 – 2.47 (m, 1H, H-C(6)), 2.33 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H, H-C(9)), 2.11 (s, 3H, H-C(10)), 1.97 – 1.87 (m, 1H, H-C(3)), 1.87 – 1.69 (m, 4H, 2H H-C(4) and 2H H-C(5)), 1.25 (s, 12H, H-C(1)), 0.98 (s, 3H, H-C(8)), 0.94 (s, 3H, H-C(8)).

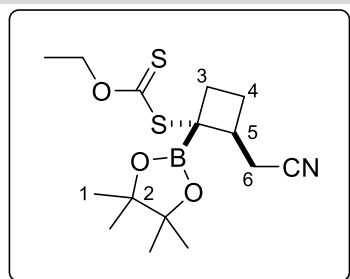
^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 209.6 (C=O), 83.1 (2C, C(2)), 52.4 (C(9)), 49.6 (C(6)), 35.8 (C(7)), 32.8 (C(10)), 25.3 (2C, C(1)), 25.1 (2C, C(1)), 24.4 (C(8)), 23.9 (C(8)), 23.4 (C(5)), 19.6 (C(4)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2966, 2871, 1710, 1467, 1407, 1371, 1351, 1311, 1242, 1207, 1142, 1110,

962, 858, 717.

HRMS (ESI) calculated for $C_{16}H_{30}BO_3^+ [M+H]^+$: 281.2283, Found: 281.2283.

***S*-(2-(cyanomethyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) *O*-ethyl carbonodithioate (VI-20e)**



Chemical Formula: $C_{15}H_{24}BNO_3S_2$
Molecular Weight: 341,29

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-6** (121 mg, 0.75 mmol) and cyclobutene **VI-17** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 50/50 to 45/55) afforded the desired product **VI-20e** as a light yellow oil (102 mg, 0.30 mmol, 60% yield, d.r. > 99:1).

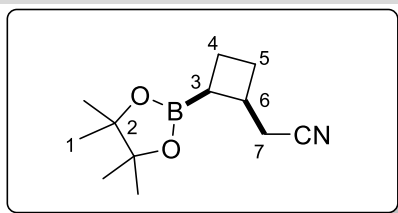
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.06 (dd, $J = 16.8$, 10.6 Hz, 1H, H-C(6)), 2.94 – 2.79 (m, 2H, 1H H-C(6) and 1H H-C(5)), 2.43 – 2.31 (m, 2H, 1H H-C(3) and 1H H-C(4)), 2.13 (m, 1H, H-C(3)), 2.05 – 1.91 (m, 1H, H-C(4)), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.30 (s, 6H, H-C(1)), 1.30 (s, 6H, H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 215.3 (C=S), 118.9 (CN), 84.5 (2C, C(2)), 70.1 (OCH_2CH_3), 43.4 (C(5)), 27.1 (C(3)), 25.1 (4C, C(1)), 24.8 (C(4)), 21.8 (C(6)), 13.9 (OCH_2CH_3). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2980, 2932, 1439, 1368, 1330, 1216, 1141, 1110, 1052, 964, 858.

HRMS (ESI) calculated for $C_{15}H_{25}BNO_3S_2^+ [M+H]^+$: 342.1363, Found: 342.1365.

2-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)acetonitrile (VI-21e)



Chemical Formula: $C_{12}H_{20}BNO_2$

Molecular Weight: 221,11

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-20e** (104 mg, 0.30 mmol) and TTMSS (81 mg, 0.33 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 60/40 to 50/50) afforded the desired product **VI-21e** as a colorless oil (50 mg, 0.23 mmol, 75% yield, d.r. > 99:1).

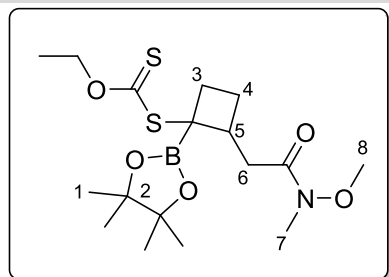
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 2.79 (h, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 16.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 16.6, 8.6$ Hz, 1H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 119.5, 83.5 (2C), 33.2, 27.7, 25.0 (2C), 25.0 (2C), 22.1, 19.8. (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2976, 2936, 1413, 1378, 1318, 1232, 1141, 1022, 964, 856, 692.

HRMS (ESI) calculated for $C_{12}H_{21}BNO_2^+ [M+H]^+$: 222.1660, Found: 222.1661.

O-ethyl S-(2-(2-(methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) carbonodithioate (VI-20f)



Chemical Formula: C₁₇H₃₀BNO₅S₂

Molecular Weight: 403,36

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-5** (167 mg, 0.75 mmol) and cyclobutene **VI-17** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (dichloromethane/ethyl acetate = 99.5/0.5) afforded the desired product **VI-20f** as a colorless oil (119 mg, 0.30 mmol, 59% yield, d.r. = 52:48).

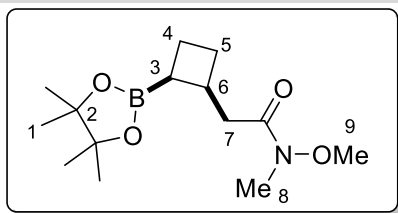
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 4.64 – 4.44 (m, 2H, OCH₂CH₃, *major* and *minor*), 3.67 (s, 3H, H-C(8), *minor*), 3.66 (s, 3H, H-C(8), *major*), 3.36 – 3.27 (m, 1H, H-C(5), *minor*), 3.15 (s, 3H, H-C(7), *major* and *minor*), 3.04 – 2.90 (m, 1H, H-C(5), *major*), 2.82 – 2.65 (m, 3H *major* (2H H-C(6) and 1H H-C(3)) and 2H H-C(6) *minor*), 2.48 – 2.26 (m, 1H H-C(4) *major* and 2H (1H H-C(3) and 1H H-C(4)) *minor*), 2.19 – 2.11 (m, 1H, H-C(3), *minor*), 2.09 – 2.01 (m, 1H, H-C(3), *major*), 1.98 – 1.81 (m, 1H H-C(4) *major* and 1H H-C(4) *minor*), 1.43 – 1.37 (m, 3H, OCH₂CH₃, *major* and *minor*), 1.33 (s, 6H, H-C(1), *major*), 1.31 (s, 6H, H-C(1), *major*), 1.29 (s, 6H, H-C(1), *minor*), 1.28 (s, 6H, H-C(1), *minor*).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 215.4 (C=S, *major*), 215.3 (C=S, *minor*), 173.2 (C=O, *major*), 172.9 (C=O, *minor*), 84.4 (2C, C(2), *major*), 84.1 (2C, C(2), *minor*), 69.8 (OCH₂CH₃, *minor*), 69.5 (OCH₂CH₃, *major*), 61.4 (C(8), *minor*), 61.2 (C(8), *major*), 38.8 (C(5), *major*), 36.3 (2C, C(6) *major* and C(5) *minor*), 34.2 (C(6), *minor*), 32.2 (2C, C(7), *major* and *minor*), 31.0 (C(3), *major*), 27.2 (C(3), *minor*), 26.4 (C(4), *major*), 25.5 (3C, 2C C(1) *major* and 1C C(4) *minor*), 25.4 (2C, C(1), *major*), 24.9 (2C, C(1), *minor*), 24.9 (2C, C(1), *minor*), 13.9 (OCH₂CH₃, *major*), 13.9 (OCH₂CH₃, *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2977, 2938, 1664, 1410, 1380, 1366, 1323, 1212, 1142, 1113, 1051, 1002, 964, 863, 847.

HRMS (ESI) calculated for C₁₇H₃₁BNO₅S₂⁺ [M+H]⁺: 404.1731, Found: 404.1733.

N-methoxy-N-methyl-2-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)acetamide (VI-21f)



Chemical Formula: C₁₄H₂₆BNO₄

Molecular Weight: 283,18

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-20f** (120 mg, 0.29 mmol) and TTMSS (83 mg, 0.33 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (dichloromethane/ethyl acetate = 96/4 to 95/5) afforded the desired product **VI-21f** as a colorless oil (64 mg, 0.23 mmol, 78% yield, d.r. > 95:5).

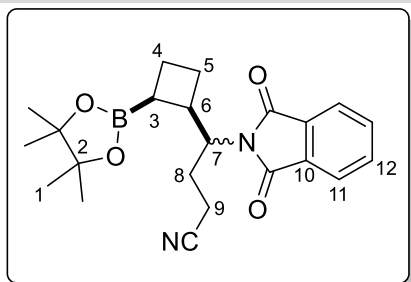
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 3.68 (d, J = 0.5 Hz, 3H, H-C(9)), 3.14 (s, 3H, H-C(8)), 2.99 – 2.81 (m, 1H, H-C(6)), 2.77 – 2.52 (m, 2H, H-C(7)), 2.27 – 2.14 (m, 1H, H-C(5)), 2.13 – 1.95 (m, 2H, H-C(3) and H-C(4)), 1.94 – 1.86 (m, 1H, H-C(4)), 1.86 – 1.76 (m, 1H, H-C(5)), 1.26 (s, 12H, H-C(1)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 83.1 (2C, C(2)), 61.2 (C(9)), 36.9 (C(7)), 32.7 (C(6)), 32.2 (C(8)), 28.4 (C(5)), 25.1 (2C, C(1)), 25.0 (2C, C(1)), 20.4 (C(4)). (B-C not observed, C=O not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2973, 2937, 1665, 1412, 1378, 1347, 1313, 1220, 1144, 1002, 965, 859, 687.

HRMS (ESI) calculated for C₁₄H₂₇BNO₄⁺ [M+H]⁺: 284.2028, Found: 284.2029.

4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)butanenitrile (VI-21g)



Chemical Formula: $C_{22}H_{27}BN_2O_4$

Molecular Weight: 394,28

According to the modified procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-11** (167 mg, 0.50 mmol) and cyclobutene **VI-17** (135 mg, 0.75 mmol) in ethyl acetate, and needed 2 h (2x 0.05 mmol DLP) for the reaction to go to completion. The solvent was removed by rotary evaporation and the next step conducted on the crude mixture.

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out on the crude mixture (0.50 mmol of xanthate) and TTMSS (136 mg, 0.55 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion (followed by LCMS). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100/0 to 80/20) afforded the desired product **VI-21g** as a light-yellow oil (173 mg, 0.44 mmol, 88% yield, d.r. = 48:30:17:5).

Upon purification by FCC, a fraction containing the two major diastereoisomer in a 38:60 ratio was isolated and is hereby described, the mixture of the four diastereoisomer being too complicated for any decent description.

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.84 – 7.78 (m, 2H, *major* and *minor*), 7.74 – 7.68 (m, 2H, *major* and *minor*), 4.45 (td, $J = 11.1, 3.3$ Hz, 1H, *minor*), 4.29 (ddd, $J = 11.4, 9.9, 3.6$ Hz, 1H, *major*), 3.66 – 3.52 (m, 1H, *major*), 3.37 – 3.24 (m, 1H, *minor*), 2.38 – 2.24 (m, 3H *major* (2H H-C(9) and 1H H-C(4)) and 2H H-C(9) *minor*), 2.17 – 2.07 (m, 1H H-C(5) *major* and 3H (2H H-C(8) and 1H H-C(4)) *minor*), 2.00 – 1.88 (m, 3H (2H H-C(8) and 1H H-C(3)) *major* and 1H H-C(5) *minor*), 1.79 – 1.65 (m, 2H (1H H-C(4) and 1H H-C(5)) *major* and 3H (1H H-C(3), 1H H-C(4) and 1H H-C(5)) *minor*), 1.35 (s, 12H, *minor*), 1.17 (s, 6H, *major*), 1.13 (s, 6H, *major*).

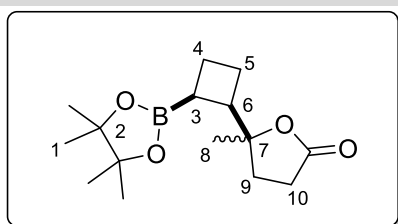
^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.8 (2C, C=O, *major* and *minor*), 134.2 (2C, C(12), *minor*), 134.0 (2C, C(12), *major*), 132.0 (2C, C(10), *major*), 131.7 (2C, C(10), *minor*), 123.4 (2C, C(11), *minor*), 123.2 (2C, C(11), *major*), 119.3 (CN, *major*), 119.1 (CN, *minor*), 83.7 (2C, C(2), *minor*), 83.3 (2C, C(2), *major*), 55.6 (C(7), *minor*), 55.5 (C(7), *major*), 38.1 (C(6), *minor*), 37.4 (C(6), *major*), 27.3 (C(8), *minor*), 27.1 (C(8), *major*), 25.7 (C(4), *minor*), 25.5 (C(4), *major*), 25.2 (2C, C(1), *major*), 25.2 (2C, C(1), *minor*), 25.0 (2C, C(1), *minor*), 24.5 (2C, C(1),

major), 19.8 (C(5), *major*), 19.4 (C(5), *minor*), 14.8 (C(9), *minor*), 14.6 (C(9), *major*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2960, 2934, 1774, 1707, 1366, 1316, 1240, 1211, 1141, 1108, 879, 758, 718, 667.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BN}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 395.2137, Found: 395.2136.

5-methyl-5-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)dihydrofuran-2(3H)-one (VI-21h)



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BO}_4$
Molecular Weight: 280,17

According to the general procedure **D**, the first step was carried out neat with xanthate **Xa-8** (110 mg, 0.50 mmol, 1 equiv.), cyclobutene **VI-17** (135 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.), and needed 1 h for the reaction to go to completion. The second step required the addition of TTMSS (136 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) and needed 1 h to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 88:12) afforded the desired product **VI-21h** as a white foam (86 mg, 0.31 mmol, 61% yield over two steps, d.r. = 53:47 (*syn/anti* > 95/5)).

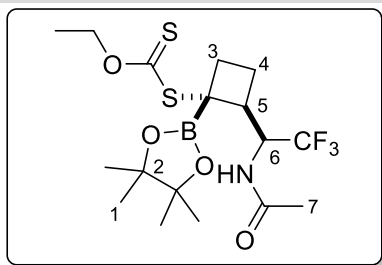
^1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 2.77 – 2.71 (m, 1H, H-C(6), *minor*), 2.71 – 2.61 (m, 1H, H-C(6), *major*), 2.59 – 2.42 (m, 2H, H-C(10)), 2.07 – 1.91 (m, 2H, 1H H-C(5) and 1H H-C(9)), 1.91 – 1.79 (m, 4H, 2H H-C(4) and 1H H-C(5) and 1H H-C(9)), 1.78 – 1.68 (m, 1H, H-C(3)), 1.37 (s, 3H, H-C(8), *major*), 1.30 (d, $J = 13.6$ Hz, 12H, H-C(1), *major*), 1.24 (s, 12H, H-C(1), *minor*), 1.21 (s, 3H, H-C(8), *minor*).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl_3) 177.7 (C=O, *minor*), 176.8 (C=O, *major*), 87.5 (C(7), *minor*), 87.2 (C(7), *major*), 83.5 (2C, C(2), *major*), 82.9 (2C, C(2), *minor*), 46.9 (C(6), *major*), 46.1 (C(6), *minor*), 31.0 (C(9), *major*), 29.8 (C(9), *minor*), 29.7 (C(10), *major*), 29.5 (C(10), *minor*), 26.1 (2C, C(1), *minor*), 25.5 (2C, C(1), *major*), 25.1 (2C, C(1), *major*), 24.1 (C(8), *major*), 24.0 (C(8), *minor*), 24.0 (2C, C(1), *minor*), 23.7 (C(5), *minor*), 22.9 (C(5), *major*), 19.2 (C(4), *major*), 18.8 (C(4), *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2965, 2932, 1771, 1376, 1318, 1224, 1144, 964, 939, 862.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 281.1919, Found: 281.1921.

S-(2-(1-acetamido-2,2,2-trifluoroethyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) O-ethyl carbonodithioate (VI-20i)



Chemical Formula: C₁₇H₂₇BF₃NO₄S₂

Molecular Weight: 441,33

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-9** (196 mg, 0.75 mmol) and cyclobutene **VI-17** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 3 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 80/20 to 70/30) afforded the desired product **VI-20i** as a light-yellow foam (117 mg, 0.27 mmol, 53% yield, d.r. = 86:14).

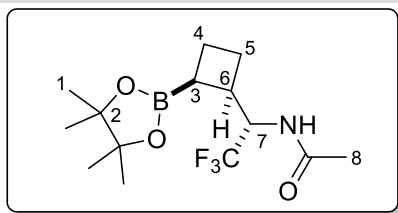
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 5.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H, N-H, *minor*), 5.58 (d, J = 9.8 Hz, 1H, N-H, *major*), 5.01 – 4.86 (m, 1H, H-C(6), *major*), 4.79 – 4.71 (m, 1H, H-C(6), *minor*), 4.65 – 4.56 (m, 1H, OCH₂CH₃, *major* and *minor*), 4.56 – 4.46 (m, 1H, OCH₂CH₃, *major* and *minor*), 2.86 – 2.70 (m, 2H, H-C(5) and H-C(3), *major* and *minor*), 2.12 – 2.07 (m, 3H, H-C(3) and 2H H-C(4), *major* and *minor*), 2.06 (s, 3H, H-C(6), *major* and *minor*), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃, *major* and *minor*), 1.35 (s, 12H, H-C(1), *major*), 1.25 (s, 6H, H-C(1), *minor*), 1.24 (s, 6H, H-C(1), *minor*).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 213.9 (C=S), 169.9 (C=O), 85.0 (2C, C(2)), 69.7 (OCH₂CH₃), 52.1 (C(6), q, J = 30.3 Hz), 41.2 C(5), 31.0 (C(3)), 25.4 (2C, C(1), *major*), 25.2 (2C, C(1), *major*), 25.0 (2C, C(1), *minor*), 24.9 (2C, C(1), *minor*), 23.2 (C(7)), 22.3 (C(4)), 13.9 (OCH₂CH₃). (B-C not observed, CF₃ not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3260, 3075, 2972, 2933, 1658, 1554, 1440, 1372, 1348, 1319, 1302, 1260, 1238, 1211, 1135, 1110, 1020, 966, 863, 694.

HRMS (ESI) calculated for C₁₇H₂₈BF₃NO₄S₂⁺ [M+H]⁺: 442.1499, Found: 442.1499.

N-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)ethyl)acetamide (VI-21i)



Chemical Formula: $C_{14}H_{23}BF_3NO_3$

Molecular Weight: 321,15

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-20i** (108 mg, 0.24 mmol) and TTMSS (71 mg, 0.29 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 80/20 to 60/40) afforded the desired product **VI-21i** as a white amorphous solid (50 mg, 0.16 mmol, 64% yield, d.r. > 95:5).

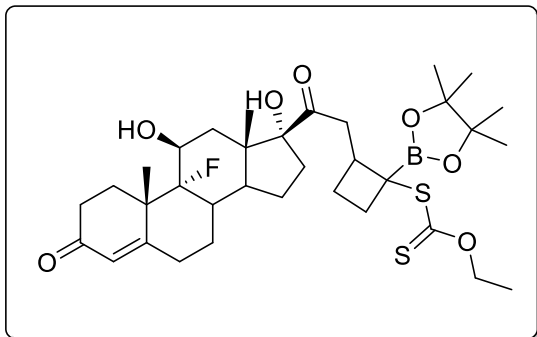
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 5.49 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, N-H), 5.28 – 5.08 (m, 1H, H-C(7)), 2.71 – 2.58 (m, 1H, H-C(6)), 2.15 – 2.05 (m, 2H, H-C(4) and H-C(5)), 2.02 (s, 3H, H-C(8)), 2.00 – 1.91 (m, 2H, H-C(3) and H-C(4)), 1.79 – 1.70 (m, 1H, H-C(5)), 1.30 – 1.25 (m, 12H, H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 170.0 (C=O), 125.6 (CF_3 , q, $J = 283.1$ Hz), 83.5 (2C, C(2)), 52.5 (C(7), q, $J = 28.8$ Hz), 35.1 (C(6)), 24.9 (2C, C(1)), 24.8 (C(4)), 24.7 (2C, C(1)), 23.2 (C(8)), 20.2 (C(5)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 3263, 3076, 2967, 2934, 1660, 1555, 1373, 1301, 1261, 1240, 1128, 1019, 964, 864, 696.

HRMS (ESI) calculated for $C_{14}H_{24}BF_3NO_3^+ [M+H]^+$: 322.1796, Found: 322.1796.

***O*-ethyl *S*-(2-(2-((9*R*,10*S*,11*S*,13*S*,17*R*)-9-fluoro-11,17-dihydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)-2-oxoethyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) carbonodithioate (VI-20j)**



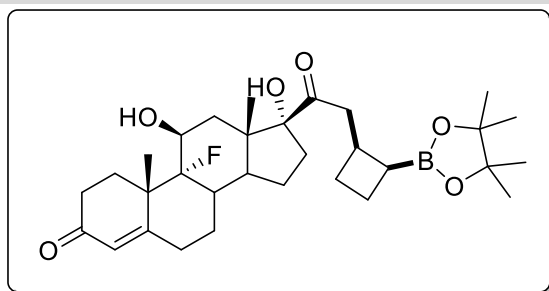
Chemical Formula: C₃₄H₅₀BF₇O₇S₂

Molecular Weight: 664,70

According to the modified general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-12** (242 mg, 0.50 mmol) and cyclobutene **VI-17** (135 mg, 0.75 mmol) in ethyl acetate (0.5 mL), and needed 3 h (3x 0.05 mmol DLP) for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/acetone = 80/20 to 70/30) afforded the desired product **VI-20j** as a white foam (319 mg, 0.47 mmol, 94% yield, complex mixture of the 4 diastereoisomers, **some side products were contained in the mixture of diastereoisomers, only the yield on the two consecutive steps (addition/reduction) should be taken into account**).

The mixture of product was used without further purification in the next step.

(9*R*,10*S*,11*S*,13*S*,17*R*)-9-fluoro-11,17-dihydroxy-10,13-dimethyl-17-(2-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)acetyl)-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-3*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-one (VI-21j)



Chemical Formula: C₃₁H₄₆BF₆O₆

Molecular Weight: 544,51

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-20j** (318 mg, 0.48 mmol) and TTMSS (136 mg, 0.55 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion (followed by HPLC-MS). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/acetone = 90/10 to 86/14) afforded the desired product **VI-21j** as a white foam (247 mg,

0.45 mmol, 95% yield, d.r. = 50:50, 91% yield over 2 steps).

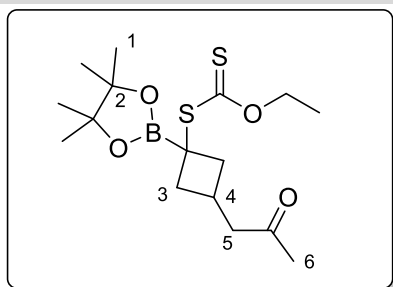
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 5.78 (brs, 1H, C=CH, *1st dia* and *2nd dia*), 4.37 – 4.29 (brs, 1H, HO-CH, *1st dia* and *2nd dia*), 3.16 (dd, $J = 17.7, 8.0$ Hz, 1H, *2nd dia*), 3.09 (s, 1H, OH, *1st dia*), 3.00 (s, 1H, OH, *2nd dia*), 2.97 – 2.72 (m, 3H *1st dia*, 2H *2nd dia*), 2.69 – 2.49 (m, 3H *1st dia*, 1H *2nd dia*), 2.51 – 2.34 (m, 3H *1st dia*, 5H *2nd dia*), 2.35 – 2.13 (m, 5H *1st dia*, 5H *2nd dia*), 2.09 – 1.95 (m, 4H *1st dia*, 2H *2nd dia*), 1.92 – 1.84 (m, 2H, *2nd dia*), 1.83 – 1.69 (m, 2H *1st dia*, 2H *2nd dia*), 1.69 – 1.54 (m, 3H *1st dia*, 2H *2nd dia*), 1.53 (s, 3H, *1st dia* and *2nd dia*), 1.51 – 1.41 (m, 1H *1st dia*, 2H *2nd dia*), 1.39 – 1.31 (m, 1H *1st dia*, 1H *2nd dia*), 1.30 – 1.19 (m, 12H, *1st dia* and *2nd dia*), 0.98 (s, 3H, *2nd dia*), 0.89 (s, 3H, *1st dia*).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 213.2 (C=O, *1st dia*), 212.1 (C=O, *2nd dia*), 199.3 (C=CH-C=O, *2nd dia*), 199.3 (C=CH-C=O, *1st dia*), 169.3 (C=CH, *2nd dia*), 169.2 (C=CH, *1st dia*), 125.0 (C=CH, *2nd dia*), 124.9 (C=CH, *1st dia*), 99.5 (d, $J = 38.1$ Hz, C-F, *1st dia* and *2nd dia*), 89.6 (C_{quat}-OH, *1st dia*), 88.7 (C_{quat}-OH, *2nd dia*), 83.3 (2C, C-O-B, *1st dia*), 83.2 (2C, C-O-B, *2nd dia*), 70.8 (d, $J = 38.1$ Hz, HO-CH-CF *1st dia* and *2nd dia*), 47.1 (C_{quat}, *2nd dia*), 46.3 (C_{quat}, *1st dia*), 45.3 (CH₂, *1st dia*), 45.1 (CH, *1st dia*), 44.7 (CH, *2nd dia*), 44.2 (CH₂, *2nd dia*), 43.9 (d, $J = 19.4$ Hz, C-CF, *1st dia* and *2nd dia*), 36.8 (CH₂, *2nd dia*), 36.3 (CH₂, *1st dia*), 34.3 (d, $J = 20.1$ Hz, CH-CF, *2nd dia*), 34.2 (d, $J = 20.2$ Hz, CH-CF *1st dia*), 33.9 (CH₂, *1st dia*), 33.9 (CH₂, *2nd dia*), 33.5 (CH₂, *2nd dia*), 32.9 (CH₂, *1st dia*), 32.3 (C_{cyclobutyl}H, *2nd dia*), 32.2 (C_{cyclobutyl}H, *1st dia*), 31.1 (CH₂, *1st dia* and *2nd dia*), 28.7 (CH₂, *2nd dia*), 28.6 (d, $J = 3.5$ Hz, CH₂, *2nd dia*), 28.6 (d, $J = 3.3$ Hz, CH₂, *1st dia*), 28.6 (CH₂, *1st dia*), 26.1 (d, $J = 2.8$ Hz, CH₂, *1st dia*), 26.1 (d, $J = 2.6$ Hz, CH₂, *2nd dia*), 25.1 (2C, Me_{pin}, *2nd dia*), 25.0 (2C, Me_{pin}, *2nd dia*), 25.0 (2C, Me_{pin}, *1st dia*), 24.9 (2C, Me_{pin}, *1st dia*), 23.9 (CH₂, *2nd dia*), 23.8 (CH₂, *1st dia*), 22.0 (d, $J = 5.9$ Hz, Me, *2nd dia*), 22.0 (d, $J = 6.0$ Hz, Me, *1st dia*), 21.0 (CH₂, *1st dia*), 20.8 (CH₂, *2nd dia*), 17.6 (Me, *2nd dia*), 17.2 (Me, *1st dia*). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3439 (br), 2952, 1702, 1657, 1448, 1368, 1240, 1143, 1040, 862, 754, 670.

HRMS (ESI) calculated for C₃₁H₄₇BFO₆⁺ [M+H]⁺: 545.3444, Found: 545.3448.

***O*-ethyl *S*-(3-(2-oxopropyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) carbonodithioate (VI-22a)**



Chemical Formula: C₁₆H₂₇BO₄S₂

Molecular Weight: 358,32

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-2** (134 mg, 0.75 mmol) and bicyclobutane **VI-13** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5 to 85:15) afforded the desired product **VI-22a** as a colorless oil (159 mg, 0.45 mmol, 89% yield, d.r. = 58:42).

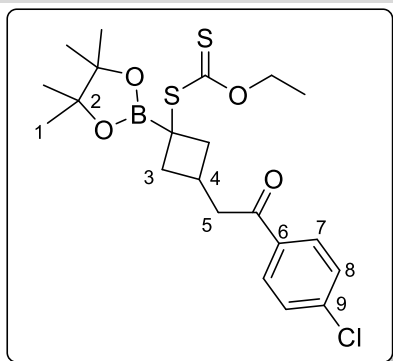
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 4.63 – 4.48 (m, 2H, OCH₂CH₃, *minor* and *major*), 3.11 – 2.94 (m, 1H, H-C(4), *minor*), 2.89 – 2.72 (m, 3H, 2H H-C(3) and 1H H-C(4), *major*), 2.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-C(5), *minor*), 2.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-C(5), *major*), 2.39 – 2.22 (m, 4H, H-C(3), *minor*), 2.13 – 2.07 (m, 3H, H-C(6), *minor* and *major*), 1.91 – 1.78 (m, 2H, H-C(3), *major*), 1.44 – 1.35 (m, 3H, OCH₂CH₃, *minor* and *major*), 1.28 (s, 12H, H-C(1), *major*), 1.27 (s, 12H, H-C(1), *minor*).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 215.7 (C=S, *minor*), 214.9 (C=S, *major*), 208.0 (C=O, *minor*), 207.7 (C=O, *major*), 84.3 (2C, C(2), *minor*), 84.3 (2C, C(2), *major*), 69.7 (OCH₂CH₃, *minor*), 69.7 (OCH₂CH₃, *major*), 51.4 (C(5), *major*), 50.1 (C(5), *minor*), 37.1 (2C, C(3), *major*), 35.1 (2C, C(3), *minor*), 30.3 (C(6), *major*), 30.2 (C(6), *minor*), 28.0 (C(4), *major*), 27.9 (C(4), *minor*), 24.9 (4C, C(1), *minor*), 24.9 (4C, C(1), *major*), 13.9 (OCH₂CH₃, *minor* and *major*). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2976, 2935, 1712, 1413, 1385, 1370, 1308, 1228, 1141, 970, 855, 682.

HRMS (ESI) calculated for C₁₆H₂₈BO₄S₂⁺ [M+H]⁺: 359.1517, Found: 359.1524.

S-(3-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) O-ethyl carbonodithioate (VI-22b)



Chemical Formula: $C_{21}H_{28}BClO_4S_2$
Molecular Weight: 454,83

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-4** (206 mg, 0.75 mmol) and bicyclobutane **VI-13** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 94:6) afforded the desired product **VI-22b** as a light-yellow oil (207 mg, 0.46 mmol, 91% yield, d.r. = 61:39).

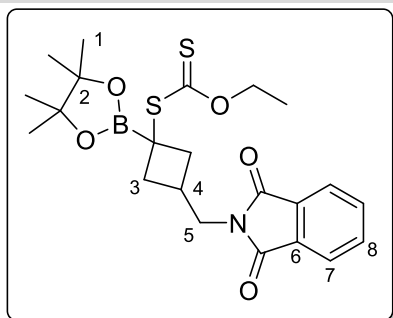
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.93 – 7.80 (m, 2H, H-C(7), *major* and *minor*), 7.47 – 7.39 (m, 2H, H-C(8), *major* and *minor*), 4.62 – 4.48 (m, 2H, OCH_2CH_3 , *major* and *minor*), 3.26 – 3.18 (m, 3H, 2H H-C(5) and 1H H-C(4), *minor*), 3.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-C(5), *major*), 3.05 – 2.94 (m, 1H, H-C(4), *major*), 2.92 – 2.84 (m, 2H, H-C(3), *major*), 2.46 – 2.31 (m, 4H, H-C(3), *minor*), 1.96 – 1.83 (m, 2H, H-C(3), *major*), 1.43 – 1.37 (m, 3H, OCH_2CH_3 , *major* and *minor*), 1.29 (s, 12H, H-C(1), *major*), 1.27 (s, 12H, H-C(1), *minor*).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 215.7 (C=S, *minor*), 214.9 (C=S, *major*), 198.0 (C=O, *minor*), 197.7 (C=O, *major*), 139.7 (C(9), *major*), 139.6 (C(9), *minor*), 135.4 (C(6), *minor*), 135.3 (C(6), *major*), 129.6 (2C, C(7), *minor*), 129.6 (2C, C(7), *major*), 129.1 (2C, C(8), *major*), 129.0 (2C, C(8), *minor*), 84.3 (2C, C(2), *minor*), 84.3 (2C, C(2), *major*), 69.7 (OCH_2CH_3 , *minor*), 69.7 (OCH_2CH_3 , *major*), 46.0 (C(5), *major*), 44.8 (C(5), *minor*), 37.1 (2C, C(3), *major*), 35.1 (2C, C(3), *minor*), 28.2 (C(4), *major*), 28.1 (C(4), *minor*), 24.9 (4C, C(1), *minor*), 24.9 (4C, C(1), *major*), 13.9 (OCH_2CH_3 , *major* and *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2978, 2930, 1684, 1588, 1572, 1449, 1395, 1361, 1318, 1213, 1139, 1111, 1091, 1052, 1008, 991, 964, 856, 839, 817, 731.

HRMS (ESI) calculated for $C_{21}H_{29}BClO_4S_2^+ [M+H]^+$: 455.1289, Found: 455.1283.

S-(3-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) O-ethyl carbonodithioate (VI-22c)



Chemical Formula: $C_{22}H_{28}BNO_5S_2$
Molecular Weight: 461,40

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with phthalimido methyl xanthate **Xa-1** (211 mg, 0.75 mmol) and bicyclobutane **VI-13** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 3 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 87:13 to 70:30) afforded the desired product **VI-22c** as a colorless oil (175 mg, 0.38 mmol, 76% yield, d.r. = 58:42).

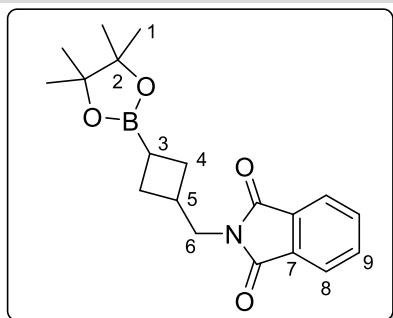
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.91 – 7.77 (m, 2H, H-C(7), *minor* and *major*), 7.79 – 7.65 (m, 2H, H-C(8), *minor* and *major*), 4.59 – 4.48 (m, 2H, OCH_2CH_3 , *minor* and *major*), 3.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-C(5), *minor*), 3.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-C(5), *major*), 3.10 – 2.95 (m, 1H, H-C(4), *minor*), 2.92 – 2.75 (m, 1H, *major*, H-C(4)), 2.73 – 2.61 (m, 2H, H-C(3), *major*), 2.56 – 2.44 (m, 2H, H-C(3), *minor*), 2.26 – 2.13 (m, 2H, H-C(3), *minor*), 2.11 – 1.96 (m, 2H, H-C(3), *major*), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3 , *minor* and *major*), 1.26 (s, 12H, H-C(1), *minor*), 1.25 (s, 12H, H-C(1), *major*).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 215.4 (C=S, *minor*), 214.9 (C=S, *major*), 168.7 (2C, C=O, *minor*), 168.5 (2C, C=O, *major*), 134.1 (2C, C(8), *major*), 134.0 (2C, C(8), *minor*), 132.2 (2C, C(6), *minor*), 132.1 (2C, C(6), *major*), 123.4 (2C, C(7), *major*), 123.3 (2C, C(7), *minor*), 84.4 (2C, C(2), *minor*), 84.2 (2C, C(2), *major*), 69.7 (OCH_2CH_3 , *minor*), 69.6 (OCH_2CH_3 , *major*), 43.3 (C(5), *major*), 42.4 (C(5), *minor*), 34.9 (2C, C(3), *major*), 32.7 (2C, C(3), *minor*), 31.8 (C(4), *major*), 31.4 (C(4), *minor*), 24.9 (4C, C(1), *minor*), 24.8 (4C, C(1), *major*), 13.9 (OCH_2CH_3 , *minor*), 13.9 (OCH_2CH_3 , *major*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2978, 2931, 2858, 1772, 1709, 1468, 1431, 1392, 1357, 1320, 1213, 1134, 1110, 1051, 1009, 964, 910, 858, 753, 720, 712.

HRMS (ESI) calculated for $C_{22}H_{28}BNO_5S_2^+ [M+H]^+$: 462.1575, Found: 462.1586.

2-((3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (VI-23c)



Chemical Formula: C₁₉H₂₄BNO₄

Molecular Weight: 341,21

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-22c** (175 mg, 0.38 mmol) and TTMSS (103 mg, 0.42 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100/0 to 80/20) afforded the desired product **VI-23c** as a light-yellow solid (78 mg, 0.23 mmol, 60% yield, d.r. = 55:45).

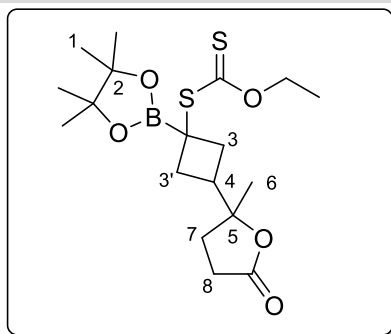
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.89 – 7.77 (m, 2H, H-C(8), *major* and *minor*), 7.77 – 7.61 (m, 2H, H-C(9), *major* and *minor*), 3.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-C(6), *minor*), 3.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-C(6), *major*), 2.89 – 2.70 (m, 1H, H-C(5), *major* and *minor*), 2.19 – 2.09 (m, 2H, H-C(4), *major*), 2.09 – 1.93 (m, 4H, H-C(4), *minor*), 1.91 – 1.81 (m, 2H *major*, H-C(4), 1H *minor*, H-C(3)), 1.81 – 1.69 (m, 1H, H-C(3), *major*), 1.24 (s, 12H, H-C(1), *major*), 1.24 (s, 12H, H-C(1), *minor*).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 168.8 (2C, C=O, *minor*), 168.7 (2C, C=O, *major*), 133.9 (2C, C(9), *minor*), 133.9 (2C, C(9), *major*), 132.3 (2C, C(7), *major*), 132.3 (2C, C(7), *minor*), 123.3 (2C, C(8), *minor*), 123.3 (2C, C(8), *major*), 83.2 (2C, C(2), *major*), 83.2 (2C, C(2), *minor*), 43.3 (C(6), *major*), 43.2 (C(6), *minor*), 34.9 (C(5), *major*), 34.3 (C(5), *minor*), 27.7 (2C, C(4), *major*), 27.2 (2C, C(4), *minor*), 24.9 (4C, C(1), *major*), 24.9 (4C, C(1), *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2974, 2930, 2864, 1771, 1708, 1431, 1385, 1365, 1313, 1247, 1218, 1142, 1027, 1003, 912, 855, 721, 712, 672, 617, 529.

HRMS (ESI) calculated for C₁₉H₂₅BNO₄⁺ [M+H]⁺: 342.1871, Found: 342.1880.

O-ethyl S-(3-(2-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) carbonodithioate (VI-22d)



Chemical Formula: $C_{18}H_{29}BO_5S_2$

Molecular Weight: 400,36

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-8** (165 mg, 0.75 mmol) and bicyclobutane **VI-13** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 3 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 93:7 to 80:20) afforded the desired product **VI-22d** as a light-yellow amorphous solid (160 mg, 0.40 mmol, 80% yield, d.r. = 72:28).

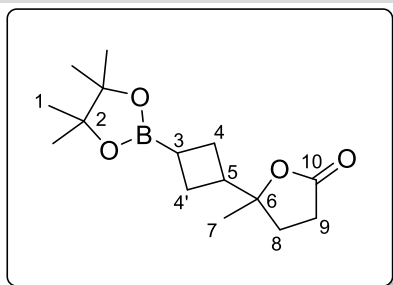
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 4.52 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.75 – 2.57 (m, 3H, 1H H-C(4), 1H H-C(3 or 3') and 1H H-C(8)), 2.56 – 2.43 (m, 2H, 1H H-C(3 or 3') and 1H H-C(8)), 2.23 – 2.10 (m, 1H, H-C(3 or 3')), 2.07 – 1.96 (m, 2H, 1H H-C(3 or 3') and 1H H-C(7)), 1.92 – 1.83 (m, 1H, 1H H-C(7)), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.28 – 1.26 (m, 15H, 12H H-C(1) and 3H H-C(6)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 215.2 (C=S), 176.7 (C=O), 86.3 (C(5)), 84.3 (2C, C(2)), 69.7 (OCH_2CH_3), 40.6 (C(4)), 31.5 (C(3 or 3')), 31.3 (C(3 or 3')), 30.4 (C(7)), 29.3 (C(8)), 24.9 (2C, C(1), *major*), 24.8 (2C, C(1), *major*), 24.8 (2C, C(1), *minor*), 24.8 (2C, C(1), *minor*), 23.7 (C(6)), 13.9 (OCH_2CH_3). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2977, 2933, 1767, 1453, 1369, 1351, 1320, 1213, 1139, 1049, 937, 911, 855, 753, 731, 645.

HRMS (ESI) calculated for $C_{18}H_{30}BO_5S_2^+ [M+H]^+$: 401.1625, Found: 401.1622.

5-methyl-5-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)dihydrofuran-2(3H)-one (VI-23d)



Chemical Formula: C₁₅H₂₅BO₄
Molecular Weight: 280,17

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-23d** (87 mg, 0.22 mmol) and TTMSS (59 mg, 0.24 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 90/10 to 80/20) afforded the desired product **VI-23d** as a colorless oil (41 mg, 0.15 mmol, 66% yield, d.r. = 72:28).

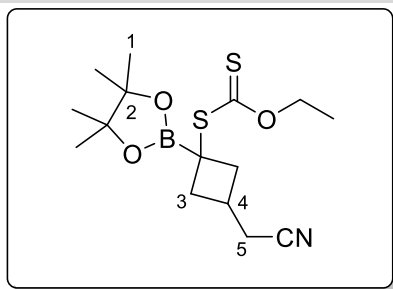
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 2.69 – 2.47 (m, 3H, 1H H-C(5) and 2H H-C(9)), 2.25 – 2.12 (m, 1H, H-C(4 or 4'), *minor*), 2.08 – 1.93 (m, 4H (3H H-C(4 or 4') and 1H H-C(8)) *major* and 3H (2H H-C(4 or 4') and 1H H-C(8)) *minor*), 1.89 – 1.78 (m, 2H, 1H H-C(4 or 4') and 1H H-C(8)), 1.75 – 1.60 (m, 1H, H-C(3)), 1.27 (s, 3H, H-C(7), *minor*), 1.25 (s, 3H, H-C(7), *major*), 1.25 (s, 12H, H-C(1), *minor*), 1.22 (s, 12H, H-C(1), *major*).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 177.3 (C(10), *minor*), 177.2 (C(10), *major*), 87.5 (C(6), *minor*), 87.2 (C(6), *major*), 83.3 (2C, C(2), *major*), 83.3 (2C, C(2), *minor*), 44.2 (C(5), *major*), 43.1 (C(5), *minor*), 30.4 (C(8), *minor*), 30.2 (C(8), *major*), 29.4 (C(9), *minor*), 29.4 (C(9), *major*), 24.9 (4C, C(1), *minor*), 24.9 (4C, C(1), *major*), 24.7 (C(4 or 4'), *major*), 24.2 (C(4 or 4'), *minor*), 24.0 (C(4 or 4'), *major*), 23.6 (C(7), *major*), 23.5 (C(4 or 4'), *minor*), 23.4 (C(7), *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2974, 2934, 1766, 1380, 1315, 1254, 1214, 1143, 1084, 974, 937, 855.

HRMS (ESI) calculated for C₁₅H₂₅BNaO₄⁺ [M+Na]⁺: 303.1738, Found: 303.1732.

S-(3-(cyanomethyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) O-ethyl carbonodithioate (VI-22e)



Chemical Formula: $C_{15}H_{24}BNO_3S_2$

Molecular Weight: 341,29

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-6** (121 mg, 0.75 mmol) and bicyclobutane **VI-13** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 88:12) afforded the desired product **VI-22e** as a colorless oil (157 mg, 0.46 mmol, 92% yield, d.r. = 57:43).

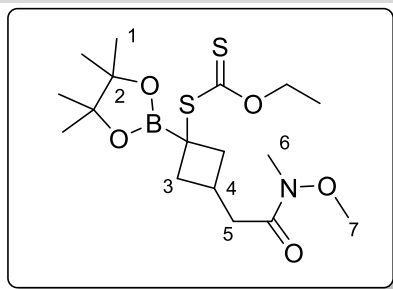
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 4.61 – 4.51 (m, 2H, OCH_2CH_3 , *major* and *minor*), 3.04 – 2.89 (m, 1H, H-C(4), *minor*), 2.89 – 2.76 (m, 3H, 1H H-C(4) and 2H H-C(3), *major*), 2.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-C(5), *minor*), 2.51 – 2.47 (m, 2H, H-C(5), *major*), 2.46 – 2.32 (m, 4H, H-C(3), *minor*), 2.07 – 1.92 (m, 2H, H-C(3), *major*), 1.45 – 1.36 (m, 3H, OCH_2CH_3 , *major* and *minor*), 1.29 (s, 12H, H-C(1), *major*), 1.28 (s, 12H, H-C(1), *minor*).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 215.0 (C=S, *minor*), 214.6 (C=S, *major*), 118.5 (CN, *minor*), 118.1 (CN, *major*), 84.6 (2C, C(2), *minor*), 84.4 (2C, C(2), *major*), 69.9 (OCH_2CH_3 , *minor*), 69.9 (OCH_2CH_3 , *major*), 36.0 (2C, C(3), *major*), 34.2 (2C, C(3), *minor*), 28.7 (C(4), *major*), 28.6 (C(4), *minor*), 24.9 (4C, C(1), *major* and *minor*), 24.1 (C(5), *major*), 23.1 (C(5), *minor*), 13.9 (OCH_2CH_3 , *major* and *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2978, 2931, 1449, 1359, 1320, 1213, 1139, 1110, 1048, 963, 853, 750, 640.

HRMS (ESI) calculated for $C_{15}H_{24}BNO_3S_2^+ [M+H]^+$: 342.1367, Found: 342.1363.

O-ethyl S-(3-(2-(methoxy(methyl)amino)-2-oxoethyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) carbonodithioate (VI-22f)



Chemical Formula: C₁₇H₃₀BNO₅S₂

Molecular Weight: 403,36

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-5** (167 mg, 0.75 mmol) and bicyclobutane **VI-13** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 87:13 to 70:30) afforded the desired product **VI-22f** as a colorless oil (193 mg, 0.48 mmol, 95% yield, d.r. = 63:37).

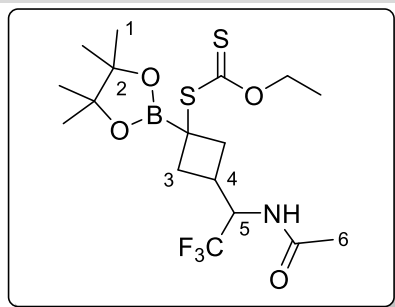
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 4.62 – 4.47 (m, 2H, OCH₂CH₃, *minor* and *major*), 3.69 (s, 3H, H-C(7), *minor*), 3.67 (s, 3H, H-C(7), *major*), 3.15 (s, 3H, H-C(6), *minor* and *major*), 3.11 – 3.01 (m, 1H, H-C(4), *minor*), 2.92 – 2.77 (m, 3H, 1H H-C(4) and 2H H-C(3), *major*), 2.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H-C(5), *minor*), 2.60 (d, J = 6.7 Hz, 2H, H-C(5), *major*), 2.34 (d, J = 8.4 Hz, 4H, H-C(3), *minor*), 1.94 – 1.83 (m, 2H, H-C(3), *major*), 1.46 – 1.32 (m, 3H, OCH₂CH₃, *minor* and *major*), 1.28 (s, 12H, H-C(1), *minor*), 1.26 (s, 12H, H-C(1), *minor*).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 215.8 (C=S, *minor*), 215.0 (C=S, *major*), 173.3 (C=O, *minor*), 173.0 (C=O, *major*), 84.2 (2C, C(1), *minor* and *major*), 69.6 (OCH₂CH₃, *minor*), 69.6 (OCH₂CH₃, *major*), 61.3 (C(7), *minor* and *major*), 39.4 (C(5), *major*), 38.2 (C(5), *minor*), 37.1 (2C, C(3), *major*), 35.1 (2C, C(3), *minor*), 32.1 (C(6), *minor* and *major*), 28.6 (C(4), *major*), 28.3 (C(4), *minor*), 24.9 (4C, C(1), *minor*), 24.9 (4C, C(1), *major*), 13.9 (OCH₂CH₃, *minor* and *major*). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2976, 2934, 1661, 1449, 1357, 1317, 1212, 1141, 1111, 1051, 1000, 964, 857, 649.

HRMS (ESI) calculated for C₁₇H₃₁BNO₅S₂⁺ [M+H]⁺: 404.1731, Found: 404.1741.

S-(3-(1-acetamido-2,2,2-trifluoroethyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl) O-ethyl carbonodithioate (VI-22g)



Chemical Formula: $C_{17}H_{27}BF_3NO_4S_2$

Molecular Weight: 441,33

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-9** (196 mg, 0.75 mmol) and bicyclobutane **VI-13** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 4 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 93:7 to 73:27) afforded the desired product **VI-22g** as a white amorphous solid (180 mg, 0.41 mmol, 82% yield, d.r. = 50:50).

Upon purification by FCC, both products were isolated in their almost pure form (d.r. > 95:5), hence their description separately.

Isomer 1: 1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 5.68 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, N-H), 4.64 (dq, $J = 10.3, 7.8$ Hz, 1H), 4.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.83 (dtd, $J = 9.1, 8.1, 1.1$ Hz, 1H, H-C(4)), 2.74 (dp, $J = 11.8, 3.8$ Hz, 1H, H-C(3)), 2.64 (ddd, $J = 12.0, 8.1, 3.9$ Hz, 1H, H-C(3)), 2.12 – 2.04 (m, 4H, 3H H-C(6) and 1H H-C(3)), 1.97 (dd, $J = 11.5, 9.2$ Hz, 1H, H-C(3)), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.30 – 1.27 (m, 12H, 12 H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 214.6 (C=S), 170.3 (C=O), 125.0 (CF_3 , q, $J = 282.0$ Hz), 84.4 (2C, C(2)), 69.9 (OCH_2CH_3), 53.7 (C(5), q, $J = 29.6$ Hz), 33.4 (C(3)), 33.3 (C(3)), 30.8 (C(4)), 24.9 (2C, C(1)), 24.8 (2C, C(1)), 23.2 (C(6)), 13.9 (OCH_2CH_3). (B-C not observed).

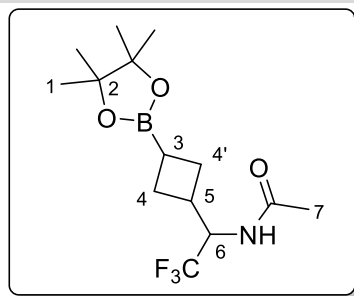
Isomer 2: 1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 5.79 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, N-H), 4.71 (dp, $J = 9.8, 7.7$ Hz, 1H, H-C(5)), 4.57 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.06 (td, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 1H, H-C(4)), 2.50 (ddd, $J = 15.9, 13.0, 8.9$ Hz, 2H, H-C(3)), 2.28 – 2.13 (m, 2H, H-C(3)), 2.09 (s, 3H, H-C(6)), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.29 – 1.25 (m, 12H, H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 215.1 (C=S), 170.3 (C=O), 125.1 (CF_3 , q, $J = 282.3$ Hz), 84.6 (2C, C(2)), 70.0 (OCH_2CH_3), 52.9 (C(5), q, $J = 29.5$ Hz), 31.3 (C(3)), 30.8 (2C, C(3) and C(4)), 24.9 (4C, C(1)), 23.2 (C(6)), 13.9 (OCH_2CH_3). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 3281, 2982, 1664, 1545, 1448, 1363, 1318, 1261, 1214, 1171, 1129, 1111, 1050, 963, 910, 856, 731, 698, 646, 571.

HRMS (ESI) calculated for $C_{17}H_{28}BF_3NO_4S_2^+ [M+H]^+$: 442.1499, Found: 442.1505.

N-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)ethyl)acetamide (VI-23g)



Chemical Formula: $C_{14}H_{23}BF_3NO_3$
Molecular Weight: 321,15

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-22g** (60 mg, 0.14 mmol) and TTMSS (37 mg, 0.15 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 92/8 to 75/25) afforded the desired product **VI-23g** as a white foam (25 mg, 0.078 mmol, 57% yield, d.r. = 58:42).

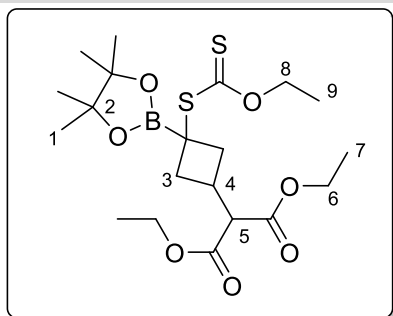
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 5.71 (d, J = 9.9 Hz, 1H, N-H, *major*), 5.57 (d, J = 10.0 Hz, 1H, N-H, *minor*), 4.65 – 4.47 (m, 1H, H-C(6), *major* and *minor*), 2.84 – 2.66 (m, 1H, H-C(5), *major* and *minor*), 2.19 – 2.12 (m, 2H, 1H H-C(3) and 1H H-C(4), *major* and *minor*), 2.07 (s, 3H, H-C(7), *major*), 2.06 (s, 3H, H-C(7), *minor*), 2.02 – 1.78 (m, 3H, 1H H-C(4) and 2H H-C(4'), *major* and *minor*), 1.26 (s, 12H, H-C(1), *minor*), 1.24 (s, 12H, H-C(1), *major*).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 170.3 (C=O, *major*), 170.2 (C=O, *minor*), 125.3 (q, J = 282.5 Hz, CF_3 , *major* and *minor*), 83.4 (2C, C(2), *major* and *minor*), 54.1 (q, J = 29.3 Hz, C(6), *minor*), 53.7 (q, J = 29.3 Hz, C(6), *major*), 33.8 (C(5), *major*), 33.3 (C(5), *minor*), 26.9 (C(4), *minor*), 26.8 (C(4), *major*), 25.6 (C(4'), *major*), 25.5 (C(4'), *minor*), 24.9 (4C, C(1), *minor*), 24.9 (4C, C(1), *major*), 23.2 (C(7), *major* and *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 3282, 2971, 1662, 1545, 1378, 1314, 1260, 1220, 1164, 1132, 1088, 977, 854, 741, 696, 672, 573.

HRMS (ESI) calculated for $C_{14}H_{24}BF_3NO_3^+ [M+H]^+$: 322.1796, Found: 322.1799.

diethyl 2-(3-((ethoxycarbonothioyl)thio)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)malonate (VI-22h)



Chemical Formula: $C_{20}H_{33}BO_7S_2$

Molecular Weight: 460,41

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-10** (210 mg, 0.75 mmol) and bicyclobutane **VI-13** (90 mg, 0.50 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5 to 80:20) afforded the desired product **VI-22h** as a colorless oil (200 mg, 0.44 mmol, 87% yield, d.r. = 53:47).

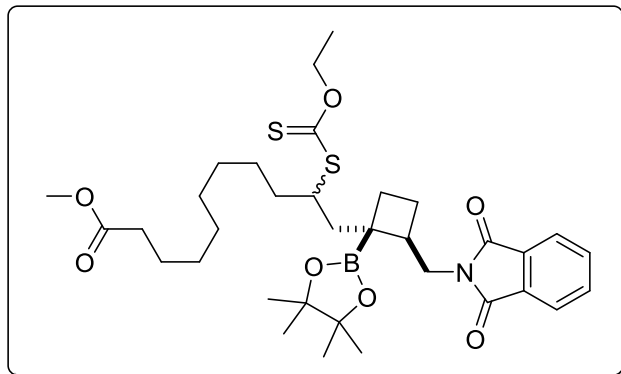
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 4.61 – 4.49 (m, 2H, H-C(8), *major* and *minor*), 4.22 – 4.13 (m, 4H, H-C(6), *major* and *minor*), 3.62 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-C(5), *minor*), 3.42 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-C(5), *major*), 3.29 – 3.19 (m, 1H, H-C(4), *minor*), 3.12 – 3.00 (m, 1H, H-C(4), *major*), 2.84 – 2.74 (m, 2H, H-C(3), *major*), 2.50 – 2.39 (m, 2H, H-C(3), *minor*), 2.39 – 2.27 (m, 2H, H-C(3), *minor*), 2.07 – 1.97 (m, 2H, H-C(3), *major*), 1.43 – 1.36 (m, 3H, H-C(9), *major* and *minor*), 1.28 (s, 12H, H-C(1), *major*), 1.28 – 1.23 (m, 18H *minor* (12H H-C(1) and 6H H-C(7)) and 6H H-C(7) *major*).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 215.5 (C=S, *minor*), 214.8 (C=S, *major*), 168.4 (2C, C=O, *minor*), 168.3 (2C, C=O, *major*), 84.4 (2C, C(2), *minor*), 84.3 (2C, C(2), *major*), 69.8 (C(8), *minor*), 69.7 (C(8), *major*), 61.5 (2C, C(6), *major*), 61.4 (2C, C(6), *minor*), 58.1 (C(5), *major*), 57.1 (C(5), *minor*), 35.5 (2C, C(3), *major*), 33.7 (2C, C(3), *minor*), 31.6 (C(4), *minor*), 31.4 (C(4), *major*), 24.9 (4C, C(1), *minor*), 24.8 (4C, C(1), *major*), 14.3 (2C, C(7), *major* and *minor*), 13.9 (C(9), *major* and *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2979, 2935, 1732, 1453, 1362, 1314, 1211, 1138, 1110, 1044, 962, 855, 756, 647.

HRMS (ESI) calculated for $C_{20}H_{34}BO_7S_2^+ [M+H]^+$: 461.1834, Found: 461.1839.

methyl 11-(2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)-10-((ethoxycarbonothioyl)thio)undecanoate (VI-24a)



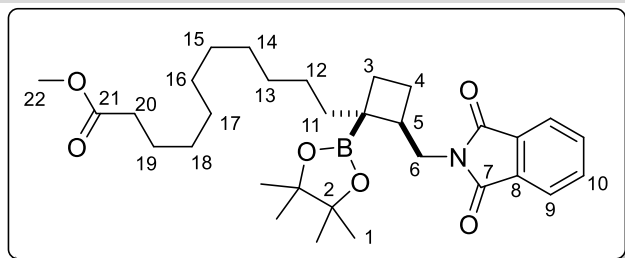
Chemical Formula: $C_{34}H_{50}BNO_7S_2$

Molecular Weight: 659,70

According to the general procedure **C**, the reaction was carried out with xanthate **VI-20c** (74 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), methyl 10-undecenoate (95 mg, 0.48 mmol, 3.0 equiv.) in ethyl acetate (0.16 mL), and needed 5 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 90:10 to 85:15) afforded the desired product **VI-24a** as a light-yellow oil (37 mg, 0.06 mmol, 35% yield).

HRMS (ESI) calculated for $C_{34}H_{51}BNO_7S_2^+ [M+H]^+$: 660.3195, Found: 660.3201.

methyl 11-(2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)undecanoate (VI-25a)



Chemical Formula: $C_{31}H_{46}BNO_6$
Molecular Weight: 539,52

Entry 1: According to the general procedure **D**, the first step was carried out neat with xanthate **VI-20c** (92 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), methyl 10-undecenoate (238 mg, 1.20 mmol, 6.0 equiv.), and needed 5 h for the reaction to go to completion. The second step required the addition of TTMSS (54 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) and needed 1h to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 96:4 to 82:18) afforded the desired product **VI-25a** as a colorless oil (42 mg, 0.08 mmol, 39% yield over two steps, d.r. = 92:8).

Entry 2: According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-24a** (37 mg, 0.06 mmol) and TTMSS (15 mg, 0.06 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5 to 85:15) afforded the desired product **VI-25a** as a colorless oil (21 mg, 0.04 mmol, 70% yield, d.r. = 92:8).

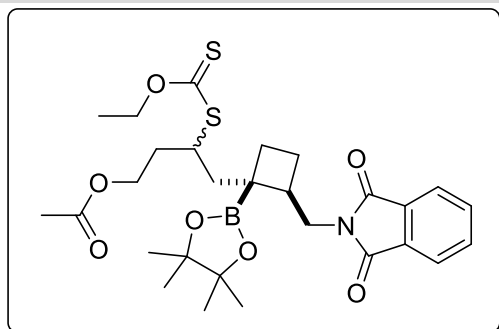
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.88 – 7.76 (m, 2H, H-C(9)), 7.73 – 7.64 (m, 2H, H-C(10)), 3.95 – 3.70 (m, 2H, H-C(6)), 3.66 (s, 3H, H-C(22)), 2.39 – 2.24 (m, 3H, 1H H-C(5) and 2H H-C(20)), 2.10 – 2.01 (m, 1H, H-C(4)), 1.90 – 1.74 (m, 2H, H-C(11)), 1.65 – 1.56 (m, 3H, 2H H-C(19) and 1H H-C(3)), 1.50 – 1.40 (m, 2H, H-C(3) and H-C(4)), 1.31 (s, 6H, H-C(1), *major*), 1.30 (s, 6H, H-C(1), *major*), 1.29 – 1.14 (m, 14H, H-C(12 to 18)), 1.09 (s, 6H, H-C(1), *minor*), 1.05 (s, 6H, H-C(1), *minor*).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 174.5 (C(21)), 168.6 (2C, C(7)), 133.8 (2C, C(10)), 132.4 (2C, C(8)), 123.1 (2C, C(9)), 83.3 (2C, C(2)), 51.6 (C(22)), 43.9 (C(5)), 42.2 (C(6)), 40.7 (C(3)), 34.3 (C(20)), 30.3 (C(12-18)), 29.6 (C(12-18)), 29.6 (C(12-18)), 29.6 (C(12-18)), 29.4 (C(12-18)), 29.3 (C(12-18)), 27.8 (C(4)), 26.7 (C(12-18)), 25.2 (2C, C(1)), 25.1 (C(19)), 25.0 (2C, C(1)), 23.8 (C(11)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2974, 2924, 2853, 1738, 1711, 1434, 1383, 1370, 1309, 1167, 1140, 1050, 966, 853, 717, 530.

HRMS (ESI) calculated for $C_{31}H_{47}BNO_6^+$ $[M+H]^+$: 540.3491, Found: 540.3499.

4-(2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)-3-((ethoxycarbonothioyl)thio)butyl acetate (VI-24b)

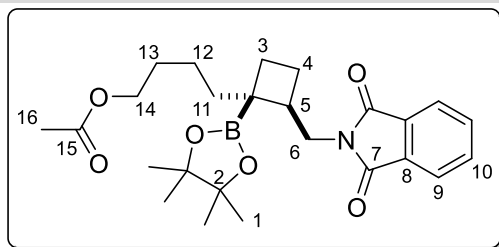


Chemical Formula: $C_{28}H_{38}BNO_7S_2$
Molecular Weight: 575,54

According to the general procedure **C**, the reaction was carried out with xanthate **VI-20c** (92 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), homoallylacetate (136 mg, 1.20 mmol, 6.0 equiv.), and needed 4 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 90:10 to 82:18) afforded the desired product **VI-24b** as a colorless oil (54 mg, 0.09 mmol, 47% yield).

HRMS (ESI) calculated for $C_{28}H_{39}BNO_7S_2^+ [M+H]^+$: 576.2256, Found: 576.2260.

4-(2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)butyl acetate (VI-25b)



Chemical Formula: $C_{25}H_{34}BNO_6$

Molecular Weight: 455,36

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-24b** (73 mg, 0.13 mmol) and TTMSS (36 mg, 0.15 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5 to 85:15) afforded the desired product **VI-25b** as a colorless oil (42 mg, 0.09 mmol, 71% yield, d.r. = 92:8).

Major isomer:

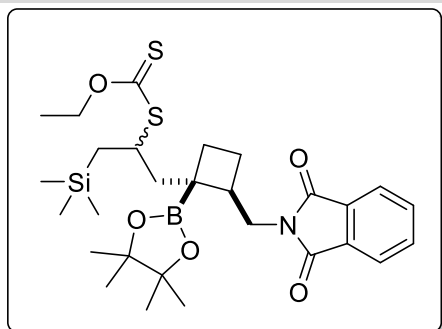
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.87 – 7.77 (m, 2H, H-C(9)), 7.74 – 7.65 (m, 2H, H-C(10)), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H-C(14)), 3.88 – 3.72 (m, 2H, H-C(6)), 2.38 – 2.27 (m, 1H, H-C(5)), 2.04 (d, J = 1.9 Hz, 4H, 3H H-C(16) and 1H H-C(4)), 1.90 – 1.76 (m, 2H, H-C(11)), 1.69 – 1.54 (m, 3H, 2H H-C(13) and 1H H-C(3)), 1.53 – 1.41 (m, 2H, H-C(3) and H-C(4)), 1.35 – 1.19 (m, 14H, 12H H-C(1) and 2H H-C(12)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 171.4 (C(15)), 168.6 (2C, C(7)), 133.9 (2C, C(10)), 132.3 (2C, C(8)), 123.2 (2C, C(9)), 83.4 (2C, C(2)), 64.7 (C(14)), 43.9 (C(5)), 42.1 (C(6)), 40.2 (C(3)), 29.3 (C(13)), 27.8 (C(4)), 25.2 (2C, C(1)), 25.0 (2C, C(1)), 23.8 (C(11)), 23.1 (C(12)), 21.1 (C(16)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2975, 2932, 1736, 1710, 1433, 1379, 1311, 1237, 1140, 1045, 965, 852, 717, 529.

HRMS (ESI) calculated for $C_{25}H_{34}BNO_6^+$ $[M+H]^+$: 456.2552, Found: 456.2552.

S-(1-(2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)-3-(trimethylsilyl)propan-2-yl) O-ethyl carbonodithioate (VI-24c)

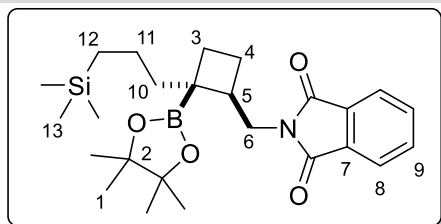


Chemical Formula: $C_{28}H_{42}BNO_5S_2Si$
Molecular Weight: 575,66

According to the general procedure **C**, the reaction was carried out with xanthate **VI-20c** (69 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), allyltrimethylsilane (51 mg, 0.45 mmol, 3.0 equiv.) in ethyl acetate (0.15 mL), and needed 5 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 90:10) afforded the desired product **VI-24c** as a colorless oil (11 mg, 0.002 mmol, 13% yield).

HRMS (ESI) calculated for $C_{28}H_{43}BNO_5S_2Si^+ [M+H]^+$: 576.2439, Found: 576.2440.

2-((2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(3-(trimethylsilyl)propyl)cyclobutyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (VI-25c)



Chemical Formula: $C_{25}H_{38}BNO_4Si$

Molecular Weight: 455,48

According to the general procedure **D**, the first step was carried out neat with xanthate **VI-20c** (92 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), allyltrimethylsilane (137 mg, 1.2 mmol, 6.0 equiv.), and needed 3 h for the reaction to go to completion. The second step required the addition of TTMSS (54 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) and needed 2 h to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 93:7) afforded the desired product **VI-25c** as a colorless oil (57 mg, 0.13 mmol, 63% yield over two steps, d.r. = 91:9).

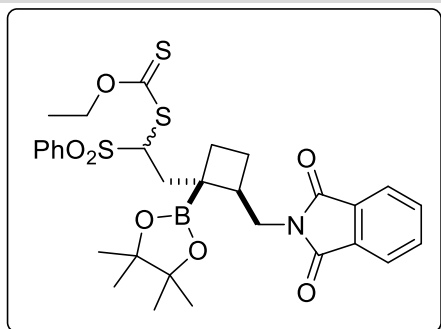
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.84 – 7.78 (m, 2H, H-C(8)), 7.71 – 7.64 (m, 2H, H-C(9)), 3.90 – 3.65 (m, 2H, H-C(6)), 2.40 – 2.26 (m, 1H, H-C(5)), 2.12 – 2.01 (m, 1H, H-C(4)), 1.91 – 1.74 (m, 2H, H-C(10)), 1.69 – 1.61 (m, 1H, H-C(3)), 1.53 – 1.41 (m, 2H, 1H H-C(3) and 1H H-C(4)), 1.32 (s, 6H, H-C(1), *major*), 1.31 (s, 6H, H-C(1), *major*), 1.27 – 1.22 (m, 2H, H-C(11)), 1.08 (s, 6H, H-C(1), *minor*), 1.05 (s, 6H, H-C(1), *minor*), 0.51 – 0.40 (m, 2H, H-C(12)), 0.19 (s, 9H, H-C(13), *minor*), -0.05 (s, 9H, H-C(13), *major*).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.6 (2C, C=O), 133.8 (2C, C(9)), 132.4 (2C, C(7)), 123.2 (2C, C(8)), 83.4 (2C, C(2)), 45.0 (C(6)), 44.0 (C(5)), 42.2 (C(3)), 27.9 (C(4)), 25.2 (2C, C(1)), 25.0 (2C, C(1)), 23.9 (C(10)), 21.2 (C(11)), 17.5 (C(12)), -1.5 (3C, C(13)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2937, 1772, 1711, 1433, 1370, 1310, 1246, 1141, 1050, 966, 854, 835, 716, 691.

HRMS (ESI) calculated for $C_{25}H_{39}BNO_4Si^+ [M+H]^+$: 456.2736, Found: 456.2749.

***S*-(2-(2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)-1-(phenylsulfonyl)ethyl) *O*-ethyl carbonodithioate (VI-24d)**



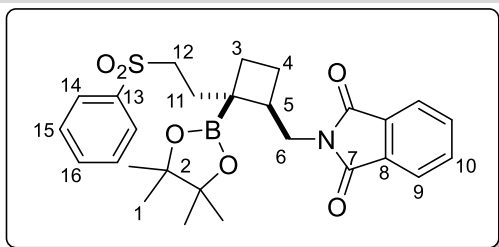
Chemical Formula: C₃₀H₃₆BNO₇S₃

Molecular Weight: 629,61

According to the general procedure **C**, the reaction was carried out with xanthate **VI-20c** (145 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.), phenyl vinyl sulfone (159 mg, 0.94 mmol, 3.0 equiv.) in dichloroethane (0.31 mL), and needed 7 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 90:10 to 75:25) afforded the desired product **VI-24d** as a white amorphous solid (31 mg, 0.05 mmol, 16% yield).

HRMS (ESI) calculated for C₃₀H₃₇BNO₇S₃⁺ [M+H]⁺: 630.1820, Found: 630.1827.

2-((2-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (VI-25d)



Chemical Formula: $C_{27}H_{32}BNO_6S$
Molecular Weight: 509,42

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-24d** (33 mg, 0.052 mmol) and TTMSS (14 mg, 0.055 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 90:10 to 75:25) afforded the desired product **VI-25d** as a light-yellow solid (13 mg, 0.026 mmol, 49% yield, d.r. > 95:5).

Major isomer:

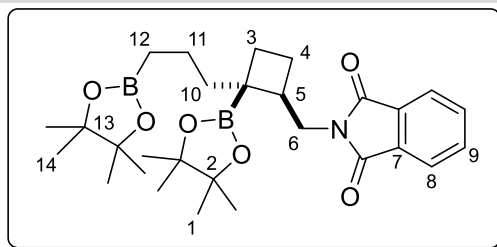
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.95 – 7.87 (m, 2H, H-C(15)), 7.83 – 7.78 (m, 2H, H-C(9)), 7.72 – 7.67 (m, 2H, H-C(10)), 7.66 – 7.62 (m, 1H, H-C(16)), 7.58 – 7.53 (m, 2H, H-C(14)), 3.77 (dd, $J = 13.7, 9.8$ Hz, 1H, H-C(6)), 3.63 (dd, $J = 13.7, 4.8$ Hz, 1H, H-C(6)), 3.24 (ddd, $J = 13.9, 11.6, 5.7$ Hz, 1H, H-C(12)), 3.12 (ddd, $J = 13.9, 11.4, 5.3$ Hz, 1H, H-C(12)), 2.23 (q, $J = 9.3, 4.9$ Hz, 1H, H-C(5)), 2.03 – 1.96 (m, 1H, H-C(4)), 1.94 – 1.75 (m, 4H, 2H H-C(3) and 2H H-C(11)), 1.44 – 1.36 (m, 1H, H-C(4)), 1.25 (s, 12H, H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.4 (2C, C(7)), 139.2 (C(13)), 134.0 (2C, C(10)), 133.6 (C(16)), 132.2 (2C, C(8)), 129.3 (2C, C(14)), 128.2 (2C, C(15)), 123.3 (2C, C(9)), 83.8 (2C, C(2)), 53.3 (C(12)), 43.6 (C(5)), 41.8 (C(6)), 32.8 (C(11)), 27.2 (C(4)), 25.2 (2C, C(1)), 24.9 (2C, C(1)), 23.3 (C(3)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2976, 2931, 2863, 1771, 1709, 1446, 1388, 1309, 1233, 1141, 1086, 1054, 966, 907, 851, 723.

HRMS (ESI) calculated for $C_{27}H_{33}BNO_6S^+ [M+H]^+$: 510.2116, Found: 510.2121.

2-((2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)cyclobutyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (VI-25e)



Chemical Formula: $C_{28}H_{41}B_2NO_6$
Molecular Weight: 509,26

According to the general procedure **D**, the first step was carried out neat with xanthate **VI-20c** (92 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), allyl pinacol boronic ester (202 mg, 1.2 mmol, 6.0 equiv.), and needed 6 h for the reaction to go to completion. The second step required the addition of TTMSS (54 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) and needed 2 h to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 90:10) afforded the desired product **VI-25e** as a light-yellow oil (32 mg, 0.063 mmol, 31% yield over two steps, d.r. = 92:8).

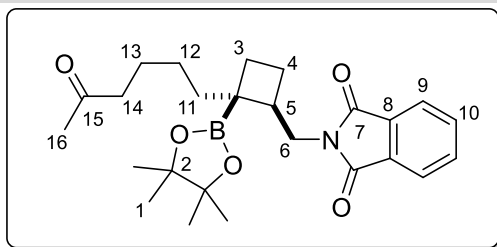
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.84 – 7.76 (m, 2H, H-C(8)), 7.71 – 7.62 (m, 2H, H-C(9)), 3.87 – 3.67 (m, 2H, H-C(6)), 2.42 – 2.28 (m, 1H, H-C(5)), 2.13 – 2.04 (m, 1H, H-C(4)), 1.86 – 1.72 (m, 2H, H-C(3)), 1.70 – 1.63 (m, 1H, H-C(10)), 1.52 – 1.41 (m, 2H, 1H H-C(4) and 1H H-C(10)), 1.38 – 1.33 (m, 2H, H-C(11)), 1.34 – 1.26 (m, 12H, H-C(1)), 1.23 (s, 12H, H-C(14)), 0.87 – 0.68 (m, 2H, H-C(12)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.6 (2C, C=O), 133.8 (2C, C(9)), 132.4 (2C, C(7)), 123.2 (2C, C(8)), 83.4 (2C, C(2)), 82.9 (2C, C(13)), 43.9 (C(5)), 43.4 (C(10)), 42.1 (C(6)), 27.6 (C(4)), 25.2 (2C, C(1)), 25.0 (2C, C(1)), 25.0 (2C, C(14)), 25.0 (2C, C(14)), 23.8 (C(3)), 21.1 (C(5)). (the two B-C carbons were not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2976, 2929, 1772, 1711, 1376, 1316, 1236, 1142, 1050, 967, 851, 717, 530.

HRMS (ESI) calculated for $C_{28}H_{42}B_2NO_6^+$ $[M+H]^+$: 510.3193, Found: 510.3204.

2-((2-(5-oxohexyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (VI-25f)



Chemical Formula: C₂₅H₃₄BNO₅

Molecular Weight: 439,36

According to the general procedure **D**, the first step was carried out neat with xanthate **VI-20c** (92 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), 5-hexen-2-one (118 mg, 1.2 mmol, 6.0 equiv.), and needed 3 h for the reaction to go to completion. The second step required the addition of TTMSS (54 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) and needed 2 h to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5 to 76:24) afforded the desired product **VI-25f** as a colorless oil (51 mg, 0.12 mmol, 58% yield over two steps, d.r. = 92:8).

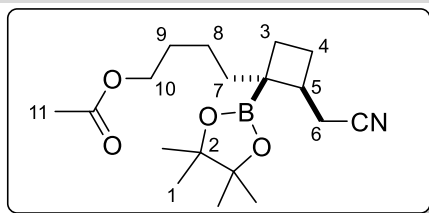
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.88 – 7.77 (m, 2H, H-C(9)), 7.75 – 7.63 (m, 2H, H-C(10)), 3.87 – 3.64 (m, 2H, H-C(6)), 2.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-C(14)), 2.37 – 2.24 (m, 1H, H-C(5)), 2.12 (s, 3H, H-C(16)), 2.08 – 2.01 (m, 1H, H-C(4)), 1.88 – 1.78 (m, 2H, H-C(3)), 1.66 – 1.51 (m, 3H, 2H H-C(13) and 1H H-C(11)), 1.49 – 1.40 (m, 2H, 1H H-C(4) and 1H H-C(11)), 1.30 (s, 6H, H-C(1)), 1.29 (s, 6H, H-C(1)), 1.26 – 1.20 (m, 2H, H-C(12)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 209.5 (C(15)), 168.6 (2C, C(7)), 133.8 (2C, C(10)), 132.3 (2C, C(8)), 123.2 (2C, C(9)), 83.4 (2C, C(2)), 43.9 (C(5)), 43.8 (C(14)), 42.1 (C(6)), 40.3 (C(11)), 29.9 (C(16)), 27.7 (C(4)), 26.2 (C(12)), 25.2 (2C, C(1)), 25.0 (2C, C(1)), 24.5 (C(13)), 23.8 (C(3)). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2975, 2932, 1771, 1710, 1432, 1383, 1313, 1142, 966, 852, 718.

HRMS (ESI) calculated for C₂₅H₃₅BNO₅⁺ [M+H]⁺: 440.2603, Found: 440.2611.

4-(2-(cyanomethyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)butyl acetate (VI-25g)



Chemical Formula: $C_{18}H_{30}BNO_4$

Molecular Weight: 335,25

According to the general procedure **D**, the first step was carried out neat with xanthate **VI-20e** (108 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.), homoallylacetate (205 mg, 1.8 mmol, 6.0 equiv.), and needed 2 h for the reaction to go to completion. The second step required the addition of TTMSS (83 mg, 0.33 mmol, 1.1 equiv.) and needed 1 h to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 60:40 to 35:65) afforded the desired product **VI-25g** as a colorless oil (51 mg, 0.15 mmol, 51% yield over two steps, d.r. > 95:5).

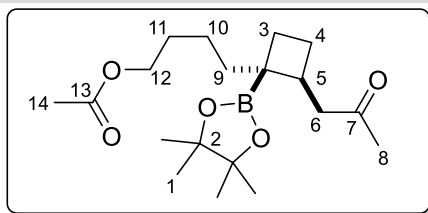
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 4.03 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H-C(10)), 2.60 – 2.44 (m, 2H, H-C(6)), 2.28 (dt, J = 16.7, 8.1 Hz, 1H, H-C(5)), 2.18 – 2.06 (m, 2H, 1H H-C(3) and 1H H-C(4)), 2.03 (s, 3H, H-C(11)), 1.76 – 1.44 (m, 6H, 2H H-C(9), 2H H-C(7), 1H H-C(4) and 1H H-C(3)), 1.26 (s, 14H, 12H H-C(1) and 2H H-C(8)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 171.3 (C=O), 119.6 (CN), 83.6 (2C, C(2)), 64.5 (C(10)), 41.1 (C(5)), 40.0 (C(3)), 29.2 (C(9)), 27.5 (C(4)), 25.0 (2C, C(1)), 25.0 (2C, C(1)), 24.6 (C(7)), 23.0 (C(8)), 21.7 (C(6)), 21.1 (C(11)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2975, 2935, 1736, 1450, 1386, 1314, 1237, 1138, 1041, 965, 850, 692.

HRMS (ESI) calculated for $C_{18}H_{31}BNO_4^+ [M+H]^+$: 336.2341, Found: 336.2341.

4-(2-(2-oxopropyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)butyl acetate (VI-25h)



Chemical Formula: $C_{19}H_{33}BO_5$

Molecular Weight: 352,28

According to the general procedure **D**, the first step was carried out neat with xanthate **VI-20a** (72 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), homoallylacetate (137 mg, 1.2 mmol, 6.0 equiv.), and needed 3 h for the reaction to go to completion. The second step required the addition of TTMSS (54 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) and needed 1 h to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 84:16) afforded the desired product **VI-25h** as a colorless oil (36 mg, 0.10 mmol, 51% yield over two steps, d.r. > 95:5).

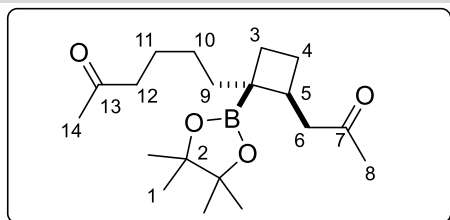
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 4.02 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-C(12)), 2.64 (dd, $J = 16.1, 5.5$ Hz, 1H, H-C(6)), 2.50 (dd, $J = 16.1, 9.3$ Hz, 1H, H-C(6)), 2.42 – 2.32 (m, 1H, H-C(5)), 2.09 (s, 3H, H-C(8)), 2.06 – 2.04 (m, 2H, 1H H-C(3) and 1H C(4)), 2.02 (s, 3H, H-C(14)), 1.73 – 1.61 (m, 1H, H-C(9)), 1.62 – 1.54 (m, 3H, 2H H-C(10) and 1H C(4)), 1.51 (dd, $J = 9.4, 7.8$ Hz, 1H, H-C(3)), 1.41 (td, $J = 12.4, 4.9$ Hz, 1H, H-C(9)), 1.26 (s, 14H, 12H H-C(1) and 2H H-C(11)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 208.9 (C(7)), 171.4 (C(13)), 83.3 (2C, C(2)), 64.7 (C(12)), 49.2 (C(6)), 40.6 (C(5)), 40.2 (C(9)), 30.3 (C(8)), 29.3 (C(10)), 28.0 (C(3)), 25.5 (C(4)), 25.2 (2C, C(1)), 25.0 (2C, C(1)), 23.1 (C(11)), 21.1 (C(14)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2945, 1738, 1714, 1386, 1373, 1307, 1239, 1165, 1141, 1041, 967, 852.

HRMS (ESI) calculated for $C_{19}H_{34}BO_5^+ [M+H]^+$: 353.2494, Found: 353.2495.

6-(2-(2-oxopropyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)hexan-2-one (VI-25i)



Chemical Formula: $C_{19}H_{33}BO_4$

Molecular Weight: 336,28

According to the general procedure **D**, the first step was carried out neat with xanthate **VI-20a** (72 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), 5-hexen-2-one (118 mg, 1.2 mmol, 6.0 equiv.), and needed 3 h for the reaction to go to completion. The second step required the addition of TTMSS (54 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) and needed 1 h to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 94:6 to 82:18) afforded the desired product **VI-25i** as a colorless oil (44 mg, 0.13 mmol, 65% yield over two steps, d.r. > 95:5).

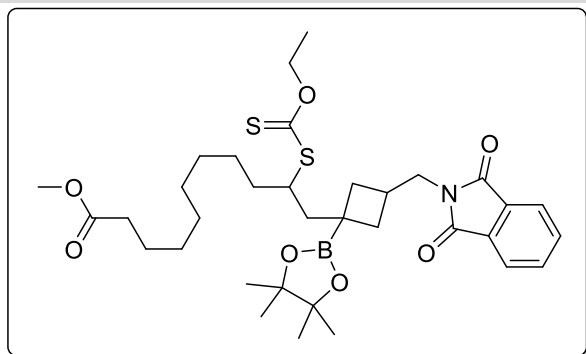
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 2.64 (dd, $J = 16.1, 5.6$ Hz, 1H, H-C(6)), 2.49 (dd, $J = 16.1, 9.3$ Hz, 1H, H-C(6)), 2.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-C(12)), 2.36 – 2.32 (m, 1H, H-C(5)), 2.12 (s, 3H, H-C(14)), 2.09 (s, 3H, H-C(8)), 2.07 – 2.01 (m, 2H, 1H H-C(3) and 1H H-C(4)), 1.69 – 1.60 (m, 1H, 1H H-C(9)), 1.58 – 1.46 (m, 4H, 1H H-C(3), 1H H-C(4) and 2H H-C(11)), 1.39 (td, $J = 12.3, 4.8$ Hz, 1H 1H H-C(9)), 1.25 (s, 12H, H-C(1)), 1.17 – 1.09 (m, 2H, H-C(10)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 209.5 (C(13)), 209.0 (C(7)), 83.3 (2C, C(2)), 49.2 (C(6)), 43.8 (C(12)), 40.6 (C(5)), 40.3 (C(9)), 30.3 (C(8)), 29.9 (C(14)), 28.0 (C(4)), 26.1 (C(10)), 25.4 (C(3)), 25.2 (2C, C(1)), 25.0 (2C, C(1)), 24.6 (C(11)). (B- \underline{C} not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2932, 2859, 1711, 1409, 1383, 1305, 1219, 1163, 1141, 1112, 966, 851, 707.

HRMS (ESI) calculated for $C_{19}H_{34}BO_4^+ [M+H]^+$: 337.2545, Found: 337.2547.

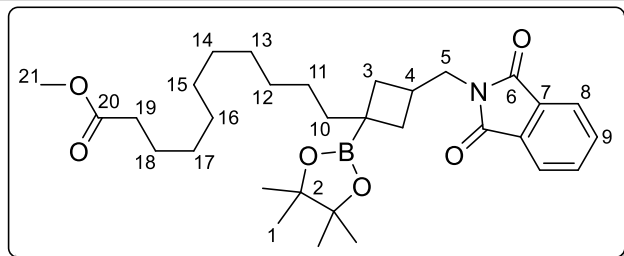
methyl 11-(3-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)-10-((ethoxycarbonothioyl)thio)undecanoate (VI-26a)



Chemical Formula: $C_{34}H_{50}BNO_7S_2$
Molecular Weight: 659,70

According to the general procedure **C**, the reaction was carried out with xanthate **VI-22c** (152 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv.), methyl 10-undecenoate (198 mg, 1.0 mmol, 3.0 equiv.) in dichloroethane (0.33 mL), and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 90:10 to 85:15) afforded the desired product **VI-26a** as a light-yellow oil (94 mg, 0.14 mmol, 43% yield).

methyl 11-(3-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)undecanoate (VI-27a)



Chemical Formula: $C_{31}H_{46}BNO_6$
Molecular Weight: 539,52

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-26a** (94 mg, 0.14 mmol) and TTMSS (39 mg, 0.16 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 92:8 to 85:15) afforded the desired product **VI-27a** as a light-yellow oil (61 mg, 0.11 mmol, 81% yield, d.r. = 57:43).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.84 – 7.80 (m, 2H, H-C(8), *major* and *minor*), 7.71 – 7.67 (m, 2H, H-C(9), *major* and *minor*), 3.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-C(5), *major*), 3.66 (s, 3H, H-C(21), *minor*), 3.65 (s, 3H, H-C(21), *major*), 3.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-C(5), *minor*), 2.87 – 2.73 (m, 1H, H-C(4), *major*), 2.54 (m, 1H, H-C(4), *minor*), 2.35 – 2.24 (m, 2H, H-C(19), *major* and *minor*), 2.19 (ddd, $J = 9.1, 8.0, 2.6$ Hz, 2H, H-C(3), *minor*), 1.98 (dd, $J = 12.5, 6.6$ Hz, 2H, H-C(3), *major*), 1.81 – 1.73 (m, 2H, H-C(3), *major*), 1.65 – 1.57 (m, 2H, H-C(18), *major* and

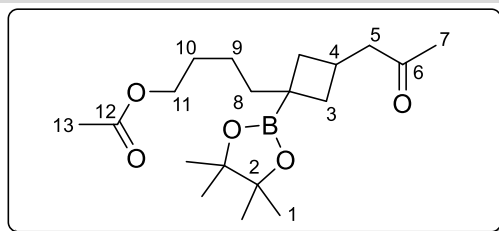
minor), 1.57 – 1.44 (m, 2H H-C(10) *major* and 4H 2H H-C(3) and 2H H-C(10) *minor*), 1.30 – 1.20 (m, 24H, 12H H-C(1) and 12H H-C(12-17), *major* and *minor*), 1.16 – 1.08 (m, 2H, H-C(11), *major* and *minor*).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 174.5 (C(20), *minor*), 174.5 (C(20), *major*), 168.8 (2C, C(6), *major*), 168.7 (2C, C(6), *minor*), 133.9 (2C, C(9), *major*), 133.9 (2C, C(9), *minor*), 132.3 (2C, C(7), *major*), 132.3 (2C, C(7), *minor*), 123.2 (2C, C(8), *minor*), 123.2 (2C, C(8), *major*), 83.3 (2C, C(2), *major*), 83.2 (2C, C(2), *minor*), 51.6 (C(21), *major* and *minor*), 44.1 (C(5), *minor*), 43.5 (C(5), *major*), 41.1 (C(10), *minor*), 39.1 (C(10), *major*), 35.4 (2C, C(3), *minor*), 34.2 (C(19), *major* and *minor*), 32.3 (2C, C(3), *major*), 30.8 (C(4), *minor*), 30.3 (C(12-17), *major*), 30.2 (C(12-17), *minor*), 30.1 (C(4), *major*), 29.7 (C(12-17), *minor*), 29.7 (C(12-17), *major*), 29.6 (2C, C(12-17), *minor*), 29.5 (C(12-17), *minor*), 29.5 (C(12-17), *major*), 29.4 (2C, C(12-17), *major*), 29.3 (C(12-17), *minor*), 29.3 (C(12-17), *major*), 27.0 (C(11), *major*), 26.7 (C(11), *minor*), 25.1 (C(18), *minor*), 25.1 (C(18), *major*), 24.8 (4C, C(1), *major*), 24.8 (4C, C(1), *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2975, 2924, 2852, 1737, 1710, 1433, 1390, 1369, 1306, 1213, 1167, 1141, 1061, 1008, 854, 755, 721, 712, 529.

HRMS (ESI) calculated for C₃₁H₄₇BNO₆⁺ [M+H]⁺: 540.3491, Found: 540.3506.

4-(3-(2-oxopropyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)butyl acetate (VI-27b)



Chemical Formula: $C_{19}H_{33}BO_5$

Molecular Weight: 352,28

According to the general procedure **D**, the first step was carried out neat with xanthate **VI-22a** (159 mg, 0.44 mmol, 1.0 equiv.), homoallylacetate (301 mg, 2.64 mmol, 6.0 equiv.), and needed 2 h for the reaction to go to completion. The second step required the addition of TTMSS (119 mg, 0.44 mmol, 1.1 equiv.) and needed 2 h to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5 to 84:16) afforded the desired product **VI-27b** as a colorless oil (80 mg, 0.23 mmol, 52% yield over two steps, d.r. = 51:49).

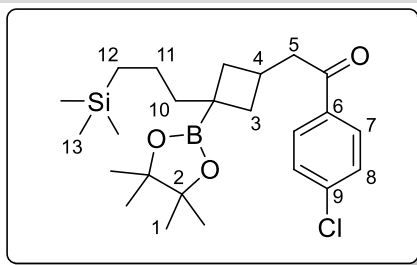
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 4.09 – 3.97 (m, 2H, H-C(11), *major* and *minor*), 2.84 – 2.70 (m, 1H, H-C(4), *major*), 2.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-C(5), *major*), 2.53 – 2.49 (m, 1H, H-C(4), *minor*), 2.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-C(5), *minor*), 2.37 – 2.28 (m, 2H, H-C(3), *minor*), 2.10 – 2.05 (m, 3H, H-C(3), *major* and *minor*), 2.03 – 2.00 (m, 3H, H-C(13), *major* and *minor*), 1.93 – 1.85 (m, 2H, H-C(3), *major*), 1.84 – 1.75 (m, 2H, H-C(3), *major*), 1.67 – 1.53 (m, 4H *major*, 2H H-C(8) and 2H H-C(10), 2H *minor*, 2H H-C(10)), 1.50 – 1.44 (m, 2H, H-C(8), *minor*), 1.34 (m, 2H, H-C(3), *minor*), 1.24 (s, 12H, H-C(1), *minor*), 1.23 (s, 12H, H-C(1), *major*), 1.20 – 1.15 (m, 2H, H-C(9), *major* and *minor*).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 208.9 (C(6), *major*), 208.7 (C(6), *minor*), 171.3 (C(12), *major* and *minor*), 83.3 (2C, C(2), *minor*), 83.3 (2C, C(2), *major*), 64.7 (C(11), *minor*), 64.7 (C(11), *major*), 52.1 (C(5), *minor*), 51.0 (C(5), *major*), 40.8 (C(8), *major*), 38.3 (C(8), *minor*), 37.7 (2C, C(3), *minor*), 34.7 (2C, C(3), *major*), 30.2 (C(7), *major*), 30.2 (C(7), *minor*), 29.2 (C(10), *major*), 29.1 (C(10), *minor*), 27.5 (C(4), *minor*), 27.1 (C(4), *major*), 24.8 (4C, C(1), *major*), 24.8 (4C, C(1), *minor*), 23.5 (C(9), *major*), 23.2 (C(9), *minor*), 21.1 (C(13), *major* and *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2932, 2854, 1737, 1712, 1385, 1370, 1306, 1237, 1165, 1141, 1039, 965, 853, 680, 579.

HRMS (ESI) calculated for $C_{19}H_{34}BO_5^+ [M+H]^+$: 353.2500, Found: 353.2494.

1-(4-chlorophenyl)-2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(3-(trimethylsilyl)propyl)cyclobutyl)ethan-1-one (VI-27c)



Chemical Formula: C₂₄H₃₈BClO₃Si

Molecular Weight: 448,91

According to the general procedure **D**, the first step was carried out neat with xanthate **VI-22b** (102 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.), allyltrimethylsilane (154 mg, 1.35 mmol, 6 equiv.), and needed 4 h for the reaction to go to completion. The second step required the addition of TTMSS (60 mg, 0.24 mmol, 1.1 equiv.) and needed 2 h to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 88:12) afforded the desired product **VI-27c** as a light-yellow oil (54 mg, 0.12 mmol, 54% yield over two steps, d.r. = 58:42).

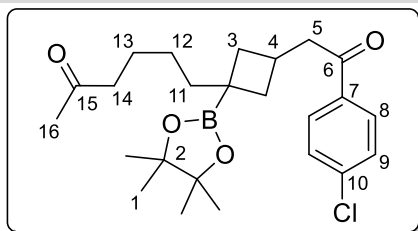
¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.97 – 7.80 (m, 2H, H-C(7), *major* and *minor*), 7.46 – 7.36 (m, 2H, H-C(8), *major* and *minor*), 3.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-C(5), *major*), 2.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-C(5), *minor*), 2.96 – 2.87 (m, 1H, H-C(4), *major*), 2.71 – 2.62 (m, 1H, H-C(4), *minor*), 2.43 – 2.32 (m, 2H, H-C(3), *minor*), 1.99 – 1.93 (m, 2H, H-C(3), *major*), 1.86 (m, 2H, H-C(3), *major*), 1.68 – 1.62 (m, 2H, H-C(10), *major*), 1.54 – 1.47 (m, 2H, H-C(10), *minor*), 1.46 – 1.37 (m, 2H, H-C(3), *minor*), 1.24 (s, 12H, H-C(1), *major* and *minor*), 1.21 – 1.12 (m, 2H, H-C(11), *major* and *minor*), 0.50 – 0.38 (m, 2H, H-C(12), *major* and *minor*), -0.05 (s, 9H, H-C(13), *major*), -0.06 (s, 9H, *minor*).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 198.8 (C=O, *major* and *minor*), 139.4 (C(9), *major* and *minor*), 135.8 (C(6), *major*), 135.7 (C(6), *minor*), 129.7 (2C, C(7), *major* and *minor*), 129.0 (2C, C(8), *minor*), 129.0 (2C, C(8), *major*), 83.2 (2C, C(2), *major* and *minor*), 46.8 (C(5), *minor*), 45.8 (C(5), *major*), 45.6 (C(10), *minor*), 43.1 (C(10), *major*), 38.0 (2C, C(3), *minor*), 34.9 (2C, C(3), *major*), 28.0 (C(4), *minor*), 27.5 (C(4), *major*), 24.9 (4C, C(1), *major*), 24.8 (4C, C(1), *minor*), 21.6 (C(11), *major*), 21.3 (C(11), *minor*), 17.5 (C(12), *major*), 17.4 (C(12), *minor*), -1.5 (3C, C(13), *major* and *minor*). (B-C not observed).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2938, 1638, 1589, 1572, 1386, 1305, 1244, 1142, 1092, 990, 830, 743, 687, 623.

HRMS (ESI) calculated for C₂₄H₃₉BClO₃Si⁺ [M+H]⁺: 449.2445, Found: 449.2445.

6-(3-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)hexan-2-one (VI-27d)



Chemical Formula: $C_{24}H_{34}BClO_4$

Molecular Weight: 432,79

According to the general procedure **D**, the first step was carried out neat with xanthate **VI-22b** (102 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.), 5-hexen-2-one (132 mg, 1.35 mmol, 6.0 equiv.), and needed 2 h for the reaction to go to completion. The second step required the addition of TTMS (60 mg, 0.24 mmol, 1.1 equiv.) and needed 2 h to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 82:18) afforded the desired product **VI-27d** as a light-yellow oil (51 mg, 0.12 mmol, 53% yield over two steps, d.r. = 55:45).

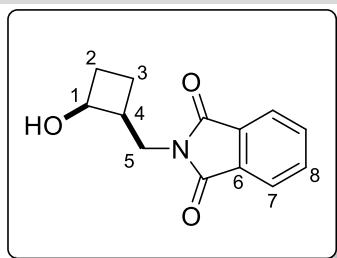
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.93 – 7.81 (m, 2H, H-C(8), *major* and *minor*), 7.45 – 7.37 (m, 2H, H-C(9), *major* and *minor*), 3.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-C(5), *major*), 2.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-C(5), *minor*), 2.96 – 2.86 (m, 1H, H-C(4), *major*), 2.74 – 2.61 (m, 1H, H-C(4), *minor*), 2.46 – 2.31 (m, 2H H-C(14) *major* and 4H (2H H-C(3) and 2H H-C(14)) *minor*), 2.12 (s, 3H, H-C(16), *major*), 2.11 (s, 3H, H-C(16), *minor*), 1.97 – 1.84 (m, 4H, H-C(3), *major*), 1.65 – 1.44 (m, 4H, H-C(13) and H-C(11), *major* and *minor*), 1.44 – 1.36 (m, 2H, H-C(3), *minor*), 1.24 (s, 12H, H-C(1), *minor*), 1.23 (s, 12H, H-C(1), *major*), 1.20 – 1.12 (m, 2H, H-C(12), *major* and *minor*).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 209.4 (C(15), *major* and *minor*), 198.7 (C(6), *major*), 198.5 (C(6), *minor*), 139.4 (C(10), *minor*), 139.3 (C(10), *major*), 135.7 (C(7), *major*), 135.6 (C(7), *minor*), 129.6 (2C, C(8), *minor*), 129.6 (2C, C(8), *major*), 128.9 (2C, C(9), *minor*), 128.9 (2C, C(9), *major*), 83.3 (2C, C(2), *major* and *minor*), 46.6 (C(5), *minor*), 45.6 (C(5), *major*), 43.9 (C(14), *major* and *minor*), 41.0 (C(11), *minor*), 38.5 (C(11), *major*), 37.8 (2C, C(3), *minor*), 34.7 (2C, C(3), *major*), 30.0 (C(16), *major*), 29.9 (C(16), *minor*), 27.8 (C(4), *minor*), 27.3 (C(4), *major*), 26.7 (C(12), *major*), 26.4 (C(12), *minor*), 24.8 (4C, C(1), *major*), 24.8 (4C, C(1), *minor*), 24.5 (C(13), *major*), 24.4 (C(13), *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2975, 2928, 2853, 1713, 1684, 1588, 1460, 1370, 1305, 1210, 1142, 1091, 990, 966, 852, 817, 686.

HRMS (ESI) calculated for $C_{24}H_{35}BClO_4^+ [M+H]^+$: 433.2316, Found: 433.2311.

2-((3-hydroxycyclobutyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (VI-28)



Chemical Formula: $C_{13}H_{13}NO_3$
Molecular Weight: 231,25

According to a modified literature procedure⁴, boronate **VI-21c** (67 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.) was suspended in THF (1 mL) and water (1 mL). Then sodium perborate tetrahydrate (123 mg, 0.80 mmol, 4.0 equiv.) was added and the solution was stirred at room temperature for 2 h. Water was then added to the mixture that was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were dried on Na_2SO_4 , filtered, concentrated under reduced pressure and then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether = 50:50 to 40:60) to afford the final product **VI-28** as a white powder (26 mg, 0.11 mmol, 59% yield).

The product was then recrystallized into colorless crystals from dichloromethane by diffusion of pentane.

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.96 – 7.76 (m, 2H, H-C(7)), 7.76 – 7.60 (m, 2H, H-C(8)), 4.38 – 4.22 (m, 1H, H-C(1)), 3.90 (dd, $J = 14.3, 10.0$ Hz, 1H, H-C(5)), 3.78 (dd, $J = 14.3, 4.7$ Hz, 1H, H-C(5)), 3.54 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, O-H), 2.71 – 2.58 (m, 1H, H-C(4)), 2.32 – 2.12 (m, 1H, H-C(2)), 1.98 – 1.81 (m, 3H, H-C(2) and 2H H-C(3)).

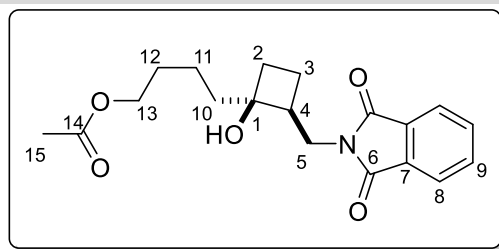
¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 169.2 (2C, C=O), 134.3 (2C, C(8)), 132.0 (2C, C(6)), 123.5 (2C, C(7)), 68.3 (C(1)), 40.8 (C(4)), 36.7 (C(5)), 28.8 (C(2)), 20.4 (C(3)).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 3362, 2935, 1768, 1690, 1612, 1464, 1436, 1395, 1366, 1324, 1239, 1186, 1117, 1055, 1021, 969, 917, 894, 793, 713.

HRMS (ESI) calculated for $C_{13}H_{14}NO_3^+$ $[M+H]^+$: 232.0968, Found: 232.0968.

M.p.: 103-105 °C.

⁴ (a) R. Davenport, M. Silvi, A. Noble, Z. Hosni, N. Fey, V. K. Aggarwal *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 6525-6528; (b) G. W. Kabalka, T. M. Shoup and N. M. Goudgaon *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1483-1486.

4-(2-((1,3-dioxisoindolin-2-yl)methyl)-1-hydroxycyclobutyl)butyl acetate (VI-29)Chemical Formula: C₁₉H₂₃NO₅

Molecular Weight: 345,40

According to a modified literature procedure⁵, boronate **VI-25b** (84 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) was suspended in THF (1 mL) and water (1 mL). Then sodium perborate tetrahydrate (114 mg, 0.74 mmol, 4.0 equiv.) was added and the solution was stirred at room temperature for 24 h. Water was then added to the mixture that was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried on Na₂SO₄, filtered, concentrated under reduced pressure and then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 75:25) to afford the final product **VI-29** as a transparent oil (25 mg, 0.072 mmol, 40% yield, single diastereoisomer).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.88 – 7.80 (m, 2H, H-C(8)), 7.76 – 7.68 (m, 2H, H-C(9)), 3.93 (td, J = 6.6, 1.4 Hz, 2H, H-C(13)), 3.85 (dd, J = 14.3, 10.3 Hz, 1H, H-C(5)), 3.71 (dd, J = 14.3, 4.3 Hz, 1H, H-C(5)), 3.28 (s, 1H, , H-O), 2.44 – 2.29 (m, 1H, H-C(4)), 1.98 (s, 3H, H-C(15)), 1.92 – 1.86 (m, 3H, H-C(3) and 2H H-C(2)), 1.77 (m, 1H, H-C(3)), 1.56 – 1.48 (m, 2H, H-C(11)), 1.43 – 1.27 (m, 4H, 2H H-C(10) and 2H H-C(12)).

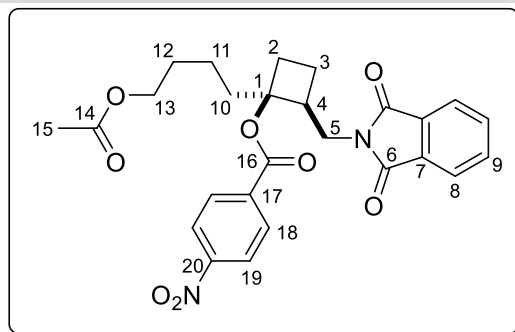
¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 171.3 (C(14)), 169.2 (2C, C(6)), 134.4 (2C, C(9)), 132.0 (2C, C(7)), 123.6 (2C, C(8)), 76.7 (C(1)), 64.5 (C(13)), 43.9 (C(4)), 41.7 (C(10)), 37.5 (C(5)), 31.3 (C(2)), 28.8 (C(11)), 21.1 (C(15)), 20.0 (C(12)), 19.2 (C(3)).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3468, 1769, 1733, 1701, 1613, 1466, 1435, 1393, 1365, 1238, 1187, 1069, 1040, 936, 896, 720.

HRMS (ESI) calculated for C₁₉H₂₃NNaO₅⁺ [M+Na]⁺: 368.1468, Found: 368.1472.

⁵ (a) R. Davenport, M. Silvi, A. Noble, Z. Hosni, N. Fey, V. K. Aggarwal *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 6525-6528; (b) G. W. Kabalka, T. M. Shoup and N. M. Goudgaon *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1483–1486.

1-(4-acetoxybutyl)-2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)cyclobutyl 4-nitrobenzoate (VI-30)



Chemical Formula: $C_{26}H_{26}N_2O_8$
Molecular Weight: 494,50

The alcohol **VI-29** (24 mg, 0.07 mmol, 1 equiv.) was dissolved at room temperature and under argon in dry dichloromethane (1 mL). To this solution was then added successively DMAP (26 mg, 0.21 mmol, 3 equiv.), triethylamine (21 mg, 0.21 mmol, 3 equiv.) and finally 4-nitrobenzoyl chloride (39 mg, 0.21 mmol, 3 equiv.). The mixture was stirred at rt for 24h then water and dichloromethane were added and the organic layer was washed twice with a sodium bicarbonate solution and once with brine. The organic layer was dried on Na_2SO_4 , filtered, concentrated under reduced pressure and then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 80:20) to afford the final product **VI-30** as a white foam (24 mg, 0.05 mmol, 67% yield, single diastereoisomer).

The product was then recrystallized into colorless needles from methanol/dichloromethane by diffusion of pentane.

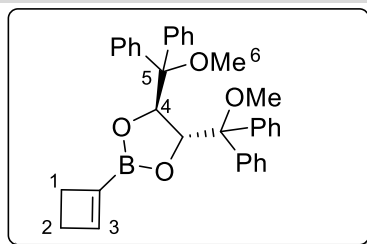
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 8.37 – 8.24 (m, 2H, H-C(19)), 8.24 – 8.10 (m, 2H, H-C(18)), 7.90 – 7.77 (m, 2H, H-C(8)), 7.77 – 7.64 (m, 2H, H-C(9)), 4.11 – 4.02 (m, 2H, H-C(5)), 4.03 – 3.92 (m, 2H, H-C(13)), 3.10 – 2.94 (m, 1H, H-C(4)), 2.78 – 2.64 (m, 1H, H-C(2)), 2.46 – 2.35 (m, 1H, H-C(2)), 2.36 – 2.22 (m, 1H, H-C(10)), 1.98 (s, 3H, H-C(15)), 1.98 – 1.89 (m, 1H, H-C(10)), 1.89 – 1.73 (m, 2H, H-C(3)), 1.64 – 1.57 (m, 2H, H-C(11)), 1.49 – 1.31 (m, 2H, H-C(12)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 171.2 (C(14)), 168.7 (2C, C(6)), 163.3 (C(16)), 150.7 (C(20)), 136.2 (C(17)), 134.3 (2C, C(9)), 132.1 (2C, C(7)), 130.8 (2C, C(18)), 123.7 (2C, C(19)), 123.4 (2C, C(8)), 84.9 (C(1)), 64.1 (C(13)), 42.2 (C(4)), 38.4 (C(5)), 36.1 (C(10)), 32.2 (C(2)), 28.6 (C(11)), 21.1 (C(15)), 20.0 (C(3)), 19.2 (C(12)).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2947, 2866, 1771, 1712, 1607, 1527, 1435, 1396, 1367, 1349, 1279, 1238, 1140, 1102, 1038, 875, 839, 718.

HRMS (ESI) calculated for $C_{26}H_{26}N_2NaO_8^+$ $[M+Na]^+$: 517.1581, Found: 517.1586.

M.p.: 92-94 °C.

(4R,5R)-2-(cyclobut-1-en-1-yl)-4,5-bis(methoxydiphenylmethyl)-1,3,2-dioxaborolane (VI-33)Chemical Formula: C₃₄H₃₃BO₄

Molecular Weight: 516,44

To a 0.59 M solution of 1-bromocyclobutene⁶ in Et₂O (8.47 mL, 5.00 mmol, 1.00 equiv.) at -78°C was added dropwise a 1.6M solution of *t*BuLi (6.25 mL, 10.0 mmol, 2.00 equiv.). The resulting mixture was stirred for 2 h at -78°C. Then B(OMe)₃ (0.70 mL, 6.50 mmol, 1.30 equiv.) was added in one portion, followed by the addition of THF (5 mL), the cooling bath was removed and the mixture was stirred for 1 h. The reaction was then cooled down to 0°C and a 1M solution of HCl (29.2 mL, 1.50 equiv.) was added, the resulting mixture was stirred at rt for 1 h. The mixture was then extracted three times with diethyl ether (3x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄. The solution was partially concentrated under reduced pressure (not to dryness, until around 5 mL is left).

To the resulting crude mixture was added (2*R*,3*R*)-1,4-dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutane-2,3-diol (obtained from (2*R*,3*R*) diethyl tartrate)⁷ (1.80 g, 5.00 mmol, 1.00 equiv.), and 3Å molecular sieves (1.5 g). The solution was then stirred at 67°C (external temperature) for 48 h, allowed to cooled down to room temperature, then filtered on a short pad of Celite® 545 and abundantly rinsed with THF. The filtrates were concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate: 99:1 to 98:2) afforded the cyclobutene **VI-33** (542 mg, 1.05 mmol, 21%) as a white foam.

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.23 (m, 20H, H_{Ar}), 6.43 – 6.42 (m, 1H, H-C(3)), 5.34 (s, 2H, H-C(4)), 3.00 (s, 6H, H-C(6)), 2.46 (ddd, *J* = 4.2, 2.4, 1.1 Hz, 2H, H-C(8)), 2.31 (td, *J* = 3.2, 0.9 Hz, 2H, H-C(8)).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) δ 152.0 (C(3)), 141.5 (2C, C_{Ar/quat}), 141.2 (2C, C_{Ar/quat}), 129.8 (4C, CH_{Ar}), 128.6 (4C, CH_{Ar}), 128.0 (4C, CH_{Ar}), 127.6 (2C, CH_{Ar}), 127.5 (2C, CH_{Ar}), 127.4 (4C, CH_{Ar}), 83.4 (2C, C(5)), 77.7 (2C, C(4)), 52.0 (2C, C(6)), 32.1 (C(1)), 31.1 (C(2)). (B-C not observed).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2937, 2832, 1599, 1493, 1445, 1368, 1340, 1184, 1084, 1074, 1032, 966,

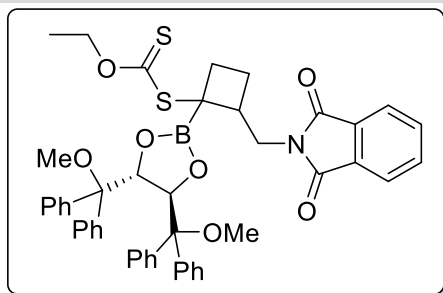
⁶ (a) J. Brioché, M. Michalak, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6296-6299. (b) L. P. Jayathilaka, M. Deb, R. F. Standaert *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3659-3662.

⁷ Xie, J.; Hu, X.; Shan, Z.; Zhou, Z. *Aust. J. Chem.* **2014**, *68*, 995.

758, 700, 632.

HRMS (ESI) calculated for $C_{34}H_{37}BNO_4^+ [M+NH_4]^+$: 534.2810, Found: 534.2815.
 $[\alpha]_D^{20}$ -52.4 (*c* 1.00, $CHCl_3$)

S-(1-((4R,5R)-4,5-bis(methoxydiphenylmethyl)-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)cyclobutyl) O-ethyl carbonodithioate (VI-34a)

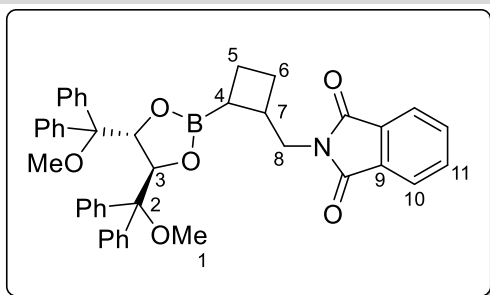


Chemical Formula: $C_{46}H_{44}BNO_7S_2$
 Molecular Weight: 797,79

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with phtalimido methyl xanthate **Xa-1** (84 mg, 0.30 mmol) and cyclobutene **VI-33** (103 mg, 0.20 mmol), and needed 3 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (toluene/ethyl acetate = 99.5:0.5) afforded the desired product **VI-34a** as a light-yellow foam (108 mg, 0.14 mmol, 68% yield, d.r. = 30:28:27:15).

HRMS (ESI) calculated for $C_{46}H_{48}BN_2O_7S_2^+ [M+NH_4]^+$: 815.2991, Found: 815.2998.

2-((2-((4R,5R)-4,5-bis(methoxydiphenylmethyl)-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (VI-35a)



Chemical Formula: $C_{43}H_{40}BNO_6$
 Molecular Weight: 677,60

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-34a** (239 mg, 0.30 mmol) and TTMSS (81 mg, 0.33 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 90/10 to 85/15) afforded the desired product **VI-35a** as a white foam (121 mg, 0.18 mmol, 60% yield, d.r. = 48:27:18:7). *This product could not be separated from the N-methylphtalimide resulting from the reduction of the xanthate.*

In the description below, 0.55 equiv. of the N-methylphtalimide (noted *SP* below) is mixed in

with the two main isomers in a 70:30 ratio (the mixture of the 4 diastereoisomers with the N-methylphthalimide being extremely hard to describe).

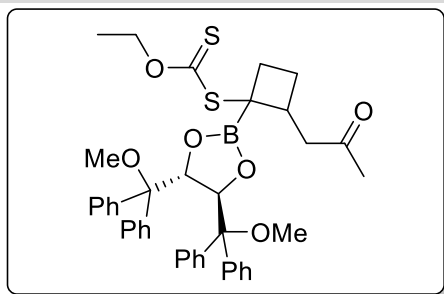
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.88 – 7.83 (m, 2H, H-C(10), *SP*), 7.82 – 7.75 (m, 2H, H-C(10), *major* and *minor*), 7.73 – 7.69 (m, 2H, H-C(11), *SP*), 7.67 (m, 2H, H-C(11), *major* and *minor*), 7.44 – 7.27 (m, 20H, H_{Ar}, *major* and *minor*), 5.36 (s, 2H, H-C(3), *minor*), 5.35 (s, 2H, H-C(3), *major*), 3.76 (dd, $J = 13.8, 12.2$ Hz, 1H, H-C(8), *minor*), 3.38 (dd, $J = 13.7, 4.0$ Hz, 1H, H-C(8), *major*), 3.28 (dd, $J = 13.8, 12.0$ Hz, 1H, H-C(8), *major*), 3.19 (s, 3H, H-C(8), *SP*), 3.04 (s, 6H, H-C(1), *minor*), 3.03 (s, 6H, H-C(1), *major*), 2.87 (dd, $J = 13.8, 3.9$ Hz, 1H, H-C(8), *minor*), 2.56 (m, 1H, H-C(7), *major* and *minor*), 1.83 – 1.76 (m, 2H, H-C(5) and H-C(6), *major* and *minor*), 1.73 – 1.63 (m, 3H, H-C(4), H-C(5) and H-C(6), *major* and *minor*).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 168.7 (2C, C=O, *all*), 141.5 (4C, C_{Ar/quat}, *minor*), 141.4 (2C, C_{Ar/quat}, *major*), 141.4 (2C, C_{Ar/quat}, *major*), 134.0 (2C, C(11), *SP*), 133.8 (2C, C(11), *major* and *minor*), 132.4 (2C, C(9), *SP*), 132.4 (2C, C(9), *major* and *minor*), 129.9 (4C, CH_{Ar}, *minor*), 129.9 (4C, CH_{Ar}, *major*), 128.8 (4C, CH_{Ar}, *minor*), 128.6 (4C, CH_{Ar}, *major*), 128.0 (4C, CH_{Ar}, *minor*), 128.0 (4C, CH_{Ar}, *major*), 127.8 (4C, CH_{Ar}, *minor*), 127.7 (4C, CH_{Ar}, *minor*), 127.7 (4C, CH_{Ar}, *major*), 127.6 (4C, CH_{Ar}, *major*), 123.3 (2C, C(10), *SP*), 123.1 (2C, C(10), *major* and *minor*), 83.7 (2C, C(2), *minor*), 83.6 (2C, C(2), *major*), 77.7 (2C, C(3), *major* and *minor*), 51.9 (2C, C(1), *major* and *minor*), 41.7 (C(8), *major*), 40.9 (C(8), *minor*), 35.2 (C(7), *major*), 35.1 (C(7), *minor*), 26.5 (C(5), *major* and *minor*), 24.1 (C(8), *SP*), 20.6 (C(6), *minor*), 20.3 (C(6), *major*). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3059, 2948, 2833, 1771, 1708, 1433, 1379, 1220, 1186, 1076, 1004, 965, 908, 754, 703, 636.

HRMS (ESI) calculated for C₄₃H₄₄BN₂O₆⁺ [M+NH₄]⁺: 695.3287, Found: 695.3295.

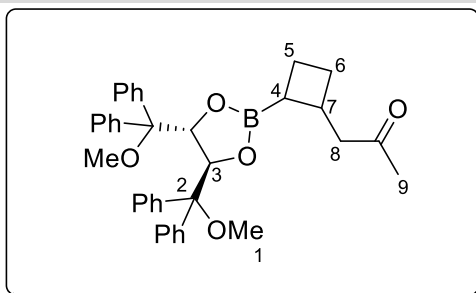
S-(1-((4R,5R)-4,5-bis(methoxydiphenylmethyl)-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(2-oxopropyl)cyclobutyl) O-ethyl carbonodithioate (VI-34b)



Chemical Formula: $C_{40}H_{43}BO_6S_2$
Molecular Weight: 694,71

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-2** (54 mg, 0.20 mmol) and cyclobutene **VI-33** (103 mg, 0.30 mmol), and needed 3 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5 to 90:10) afforded the desired product **VI-34b** as a light-yellow oil (78 mg, 0.11 mmol, 56% yield, d.r. = 49:25:21:5).

1-(2-((4R,5R)-4,5-bis(methoxydiphenylmethyl)-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)propan-2-one (VI-35b)



Chemical Formula: $C_{37}H_{39}BO_5$
Molecular Weight: 574,52

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-34b** (78 mg, 0.11 mmol) and TTMSS (33 mg, 0.13 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100/0 to 89/11) afforded the desired product **VI-35b** as a light-yellow oil (40 mg, 0.070 mmol, 63% yield, d.r. = 52:25:15:8).

Major diastereoisomer:

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.36 – 7.28 (m, 20H, H_{Ar}), 5.33 (s, 2H, H-C(3)), 3.02 (s, 6H, H-C(1)), 2.72 – 2.59 (m, 1H, H-C(7)), 2.08 (dd, $J = 17.7, 7.9$ Hz, 1H, H-C(8)), 1.93 – 1.79 (m, 3H, H-C(5), H-C(6) and H-C(8)), 1.75 (s, 3H, H-C(9)), 1.62 – 1.57 (m, 2H, H-C(4) and H-C(6)), 1.37 – 1.28 (m, 1H, H-C(5)).

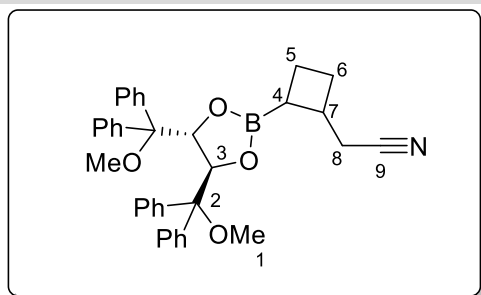
^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 208.9 (C=O), 141.3 (2C, $C_{Ar/quat}$), 141.3 (2C, $C_{Ar/quat}$), 129.9 (4C, CH_{Ar}), 128.8 (4C, CH_{Ar}), 127.9 (4C, CH_{Ar}), 127.7 (2C, CH_{Ar}), 127.6 (4C, CH_{Ar}),

127.4 (2C, CH_{Ar}), 83.6 (2C, C(2)), 77.6 (2C, C(3)), 51.9 (2C, C(1)), 48.2 (C(8)), 31.6 (C(7)), 30.0 (C(9)), 28.0 (C(5)), 20.6 (C(6)). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3058, 2950, 2833, 1710, 1494, 1446, 1387, 1360, 1279, 1187, 1075, 1033, 966, 912, 756, 701, 638.

HRMS (ESI) calculated for C₃₇H₄₃BNO₅⁺ [M+NH₄]⁺: 592.3229, Found: 592.3232

2-(2-(((4R,5R)-4,5-bis(methoxydiphenylmethyl)-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclobutyl)acetonitrile (VI-35c)



Chemical Formula: C₃₆H₃₆BNO₄

Molecular Weight: 557,50

According to the general procedure **D**, the first step was carried out with xanthate **Xa-6** (48 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.), cyclobutene **VI-33** (103 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) in ethyl acetate (0.5 mL) and needed 2 h for the reaction to go to completion. The second step required the addition of TTMSS (87 mg, 0.35 mmol, 1.65 equiv.) and needed 1 h to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 80:20) afforded the desired product **VI-35c** as a light yellow oil (80 mg, 0.14 mmol, 70% yield over two steps, d.r. = 53:23:22:2).

Second major diastereoisomer:

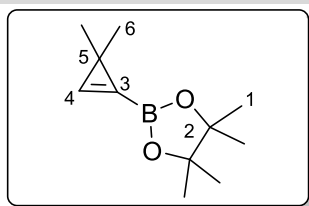
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.40 – 7.28 (m, 20H, H_{Ar}), 5.35 (s, 2H, H-C(3)), 3.03 (s, 6H, H-C(1)), 2.32 – 1.97 (m, 3H, H-C(7) and 2H H-C(8)), 1.97 – 1.84 (m, 1H, H-C(5)), 1.80 – 1.61 (m, 2H, H-C(5) and H-C(6)), 1.60 – 1.47 (m, 2H, H-C(6) and , H-C(4)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 141.4 (2C, C_{Ar/quat}), 141.2 (2C, C_{Ar/quat}), 129.9 (2C, CH_{Ar}), 129.9 (2C, CH_{Ar}), 128.6 (4C, CH_{Ar}), 128.0 (4C, CH_{Ar}), 127.8 (2C, CH_{Ar}), 127.6 (2C, CH_{Ar}), 127.4 (4C, CH_{Ar}), 118.6 (C(9)), 83.5 (2C, C(2)), 77.6 (2C, C(3)), 51.9 (2C, C(1)), 32.6 (C(7)), 27.4 (C(5)), 24.0 (C(8)), 23.6 (C(4)), 19.5 (C(6)).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3059, 3020, 2950, 2833, 2246, 1494, 1446, 1417, 1387, 1365, 1322, 1221, 1194, 1076, 1033, 965, 912, 844, 752, 698.

HRMS (ESI) calculated for C₃₆H₄₀BN₂O₄⁺ [M+NH₄]⁺: 575.3076, Found: 575.3089.

2-(3,3-dimethylcycloprop-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (VI-37)



Chemical Formula: $C_{11}H_{19}BO_2$

Molecular Weight: 194,08

To a solution of 3,3-dimethyltribromocyclopropane⁸ (425 mg, 1.39 mmol, 1.00 equiv.) in Et₂O (4.16 mL) at -78°C was added dropwise a 2.5M solution of *n*BuLi (2.77 mmol, 2.00 equiv.). The resulting mixture was warmed to -10°C, stirred for 1h at that temperature and cooled to -78°C. Then *i*PrOBpin (0.43 mL, 2.08 mmol, 1.50 equiv.) was added in one portion, followed by the addition of Et₂O (2mL), the cooling bath was removed and the mixture was stirred for 1.5 h. The reaction was then cooled down to 0°C and a 1M solution of HCl (2.1 mL, 1.5 equiv.) was added, the resulting mixture was stirred at rt for 1 h. Water (15 mL) was then added and the organic layer was collected, the aqueous layer extracted with Et₂O (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether: 98:2 to 95:5) afforded the cyclopropene **VI-37** (159 mg, 0.82 mmol, 59%) as a colorless oil.

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 8.18 (hept, J = 0.7 Hz, 1H, H-C(4)), 1.32 (s, 12H, H-C(1)), 1.20 (d, J = 0.7 Hz, 6H, H-C(6)).

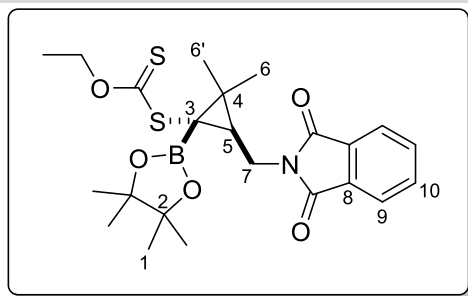
¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 141.1 (C(4)), 83.8 (2C, C(2)), 28.5 (2C, C(6)), 24.8 (4C, C(1)), 17.2 (C(5)). (BCMe₂Xa not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3386 (br), 2977, 2932, 1725, 1640, 1451, 1371, 1329, 1141, 1009, 981, 851, 673.

HRMS (ESI) calculated for C₁₀H₁₆BO₃⁺ [M+H]⁺: 195.1187, Found: 195.1193.

⁸ A. Basheer, M. Mishima, I. Marek *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4076-4079.

S-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl) O-ethyl carbonodithioate (VI-39)



Chemical Formula: $C_{23}H_{30}BNO_5S_2$
Molecular Weight: 475,43

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with phthalimido methyl xanthate **Xa-1** (211 mg, 0.75 mmol) and cyclopropene **VI-37** (97 mg, 0.50 mmol), and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (toluene/ethyl acetate = 98.5:1.5) afforded the desired product **VI-39** as a light-yellow solid (169 mg, 0.36 mmol, 71% yield, d.r. = 92:8).

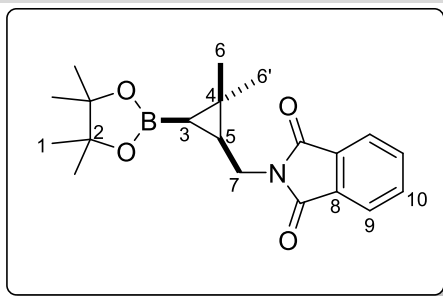
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.96 – 7.78 (m, 2H, H-C(9)), 7.78 – 7.63 (m, 2H, H-C(10)), 4.75 – 4.54 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.27 (dd, $J = 14.6, 3.6$ Hz, 1H, H-C(7)), 4.06 (dd, $J = 14.6, 9.9$ Hz, 1H, H-C(7)), 1.54 (dd, $J = 9.8, 3.6$ Hz, 1H, H-C(5)), 1.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.43 (s, 3H, H-C(6')), 1.30 (s, 3H, H-C(6)), 1.28 (s, 6H, H-C(1)), 1.27 (s, 6H, H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 217.0 (C=S), 168.3 (2C, C=O), 134.0 (2C, C(10)), 132.4 (2C, C(8)), 123.3 (2C, C(9)), 84.2 (2C, C(2)), 69.8 (OCH_2CH_3), 40.2 (C(5)), 36.6 (C(7)), 31.1 (C(4)), 25.1 (2C, C(1)), 24.9 (2C, C(1)), 24.6 (C(6)), 19.2 (C(6')), 14.0 (OCH_2CH_3). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2971, 1772, 1715, 1369, 1218, 1145, 1111, 1051, 980, 854, 718.

HRMS (ESI) calculated for $C_{23}H_{31}BNO_5S_2^+ [M+H]^+$: 476.1731, Found: 476.1738.

2-((2,2-dimethyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (VI-40)



Chemical Formula: C₂₀H₂₆BNO₄
Molecular Weight: 355,24

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with xanthate **VI-39** (27 mg, 0.057 mmol) and TTMSS (15 mg, 0.061 mmol), and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100/0 to 80/20) afforded the desired product **VI-40** as a white foam (10 mg, 0.028 mmol, 49% yield, d.r. > 95:5).

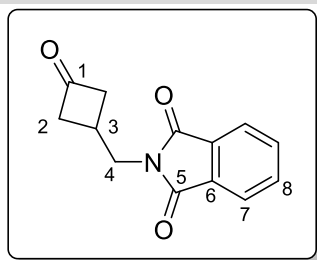
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.89 – 7.78 (m, 2H, H-C(9)), 7.76 – 7.64 (m, 2H, H-C(10)), 3.95 (dd, J = 14.5, 8.9 Hz, 1H, H-C(7)), 3.87 (dd, J = 14.5, 4.8 Hz, 1H, H-C(7)), 1.31 – 1.28 (m, 1H, H-C(5)), 1.27 (s, 3H, H-C(6)), 1.25 (d, J = 1.6 Hz, 12H, H-C(1)), 1.08 (s, 3H, H-C(6')), -0.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H-C(3)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 168.5 (2C, C=O), 133.9 (2C, C(10)), 132.5 (2C, C(8)), 123.2 (2C, C(9)), 83.2 (2C, C(2)), 37.1 (C(7)), 29.8 (C(6')), 29.6 (C(5)), 25.3 (2C, C(1)), 24.9 (2C, C(1)), 23.3 (C(4)), 17.7 (C(6)). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2977, 2931, 1772, 1712, 1462, 1433, 1381, 1319, 1245, 1212, 1146, 1112, 1066, 976, 947, 858, 784, 717.

HRMS (ESI) calculated for C₂₀H₂₇BNO₄⁺ [M+H]⁺: 356.2028, Found: 356.2037.

2-((3-oxocyclobutyl)methyl)isoindoline-1,3-dione (VI-41a)

Chemical Formula: $C_{13}H_{11}NO_3$

Molecular Weight: 229,24

According to a modified literature procedure⁹, boronate **VI-22c** (29 mg, 0.063 mmol, 1.0 equiv.) was suspended in THF (0.3 mL) and Water (0.3 mL). Then sodium perborate tetrahydrate (39 mg, 0.25 mmol, 4 equiv.) was added and the solution was stirred at room temperature for 24 h. Water was then added to the mixture that was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were dried on Na_2SO_4 , filtered, concentrated under reduced pressure and then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5 to 80:20) to afford the final product **VI-41a** as a white foam (4.2 mg, 0.018 mmol, 29% yield).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.92 – 7.84 (m, 2H, H-C(7)), 7.78 – 7.72 (m, 2H, H-C(8)), 3.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H-C(4)), 3.23 – 3.10 (m, 2H, H-C(2)), 3.05 – 2.94 (m, 2H, H-C(2)), 2.93 – 2.84 (m, 1H, H-C(3)).

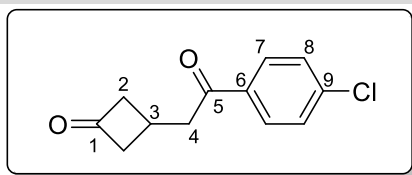
^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 205.9 (C(1)), 168.5 (2C, C(5)), 134.4 (2C, C(8)), 132.0 (2C, C(6)), 123.6 (2C, C(7)), 51.3 (2C, C(2)), 42.6 (C(4)), 23.6 (C(3)).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 1781, 1709, 1467, 1435, 1396, 1371, 1334, 1211, 1081, 1022, 895, 723.

HRMS (ESI) calculated for $C_{13}H_{11}NNaO_3^+$ [$M+Na$] $^+$: 252.0631, Found: 252.0626.

⁹ (a) R. Davenport, M. Silvi, A. Noble, Z. Hosni, N. Fey, V. K. Aggarwal *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 6525-6528; (b) G. W. Kabalka, T. M. Shoup and N. M. Goudgaon *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1483–1486.

3-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)cyclobutan-1-one (VI-41b)



Chemical Formula: C₁₂H₁₁ClO₂
Molecular Weight: 222,67

According to a modified literature procedure¹⁰, boronate **VI-22b** (180 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv.) was suspended in THF (2.5 mL) and Water (2.5 mL). Then sodium perborate tetrahydrate (243 mg, 1.58 mmol, 4.0 equiv.) was added and the solution was stirred at room temperature for 24 h. Water was then added to the mixture that was in turn extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were dried on Na₂SO₄, filtered, concentrated under reduced pressure and then purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 90:10 to 70:30) to afford the final product **VI-41b** as a colorless oil (41 mg, 0.18 mmol, 61% yield).

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 8.18 – 7.76 (m, 2H, H-C(7)), 7.68 – 7.35 (m, 2H, H-C(8)), 3.44 – 3.30 (m, 2H, H-C(2)), 3.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-C(4)), 3.00 – 2.88 (m, 1H, H-C(3)), 2.85 – 2.68 (m, 2H, H-C(2)).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 207.4 (C(1)), 197.3 (C(5)), 140.0 (C(6)), 135.0 (C(9)), 129.5 (2C, C(7)), 129.2 (2C, C(8)), 53.0 (2C, C(2)), 44.4 (C(4)), 19.8 (C(3)).

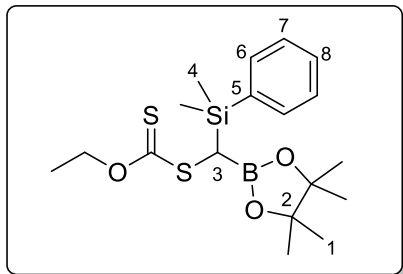
IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 1776, 1680, 1586, 1572, 1487, 1399, 1369, 1318, 1226, 1203, 1175, 1090, 991, 816, 763.

HRMS (ESI) calculated for C₁₂H₁₂ClO₂⁺ [M+H]⁺: 223.0520 Found: 223.0526.

¹⁰ (a) R. Davenport, M. Silvi, A. Noble, Z. Hosni, N. Fey, V. K. Aggarwal *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 6525-6528; (b) G. W. Kabalka, T. M. Shoup and N. M. Goudgaon *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1483-1486.

VII. Hétéroatome en alpha du bore¹

S-((dimethyl(phenyl)silyl)(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl) O-ethyl carbonodithioate (VII-12)

Chemical Formula: C₁₈H₂₉BO₃S₂Si

Molecular Weight: 396,4420

Under N₂, at 0 °C, to a solution of **VII-11**² (191 mg, 0.54 mmol, 1.00 equiv.) in Acetone (1 mL) was added portionwise potassium *O*-ethyl xanthate salt (95 mg, 0.59 mmol, 1.1 equiv) over 5 min. The suspension was stirred for 20 minutes at 0 °C. Water (5 mL) was then added and the solution was extracted with Et₂O (3x5 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether : 95:5) afforded the xanthate **VII-12** (186 g, 0.47 mmol, 87%) as a colorless oil.

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.60 – 7.52 (m, 2H, H-C(7)), 7.40 – 7.30 (m, 3H, H-C(8) and 2H H-C(6)), 4.70 – 4.47 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.62 (s, 1H, H-C(3)), 1.38 (td, *J* = 7.1, 0.4 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.20 (s, 6H, H-C(1)), 1.15 (s, 6H, H-C(1)), 0.47 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H, H-C(4)).

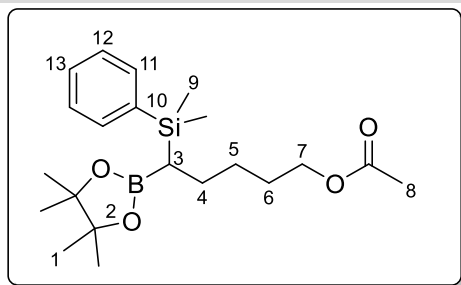
¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 136.4 (C(5)), 134.1 (2C, C(7)), 129.8 (C(8)), 128.0 (2C, C(6)), 84.1 (2C, C(2)), 70.5 (OCH₂CH₃), 25.2 (2C, C(2)), 25.2 (2C, C(2)), 14.0 (OCH₂CH₃), -2.2 (C(4)), -2.6 (C(4)). (B-C(3) not observed, C=S out of range).

IR (ν, cm⁻¹, neat) 2969, 1766, 1738, 1709, 1452, 1317, 1222, 1111, 1046, 845, 817, 732.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₂H₂₄BO₃S₂Si⁺ [M+Ph]⁺: 319.1024, Found: 319.1031.

¹ Les composés décrits dans la partie **VII.2** et non décrits ici ont été synthétisés par Clément Rein et décrits dans son rapport de stage.

² M. Shimizu, T. Kurahashi, H. Kitagawa, K. Shimono, T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 686, 286–293.

5-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pentyl acetate (VII-15a)
Chemical Formula: C₂₁H₃₅BO₄Si

Molecular Weight: 390,40

To a solution of xanthate **VII-12** (79 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) and homoallylacetate (68 mg, 0.6 mmol, 3.0 equiv) in ethyl acetate (0.2 mL) at 83°C was added portionwise dilauroyl peroxide (DLP) (10 mol % according to xanthate) every hour until total consumption of the starting olefin. The reaction required 4 h and 0.4 equiv. of DLP (4x0.1 equiv. every hour). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5) afforded the non-pure product **VII-14a** as colorless oil (43 mg, 0.08 mmol, 38% yield, d.r. = 64:36). The product was obtained as a 88:12 mixture of **VII-14a** and **VII-15a**.

In a 5 mL vial, to the resulting products was added TTMSS (23 mg, 0.092, 1.1 equiv.) and toluene/cyclohexane (0.1 mL each). The vial was filled with argon, sealed with a cap and heated to 105°C. Then AIBN was added portionwise (10 mol % according to xanthate) every hour until total consumption of the starting xanthate. The reaction required 2 h and 0.2 equiv. of AIBN. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether = 95:5) afforded the desired product **VII-15a** as colorless oil (28 mg, 0.07 mmol, 85% yield).

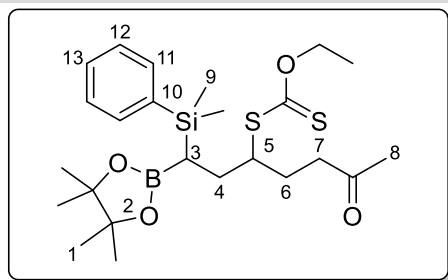
¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.56 – 7.46 (m, 2H, H-C(12)), 7.41 – 7.28 (m, 3H, H-C(13) and 2H H-C(11)), 4.03 – 3.90 (m, 2H, H-C(7)), 2.00 (s, 3H, H-C(8)), 1.67 – 1.47 (m, 3H, 2H H-C(5) and 1H H-C(4)), 1.41 – 1.25 (m, 3H, 2H H-C(6) and 1H H-C(4)), 1.20 (s, 6H, H-C(1)), 1.16 (s, 6H, H-C(1)), 0.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H-C(3)), 0.31 (d, J = 2.1 Hz, 6H, H-C(9)).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 171.3 (C=O), 139.0 (C(10)), 133.9 (2C, C(12)), 128.9 (C(13)), 127.7 (2C, C(11)), 82.9 (2C, C(2)), 64.8 (C(7)), 29.6 (C(6)), 28.6 (C(5)), 25.7 (C(4)), 25.2 (2C, C(1)), 24.8 (2C, C(1)), 21.1 (C(8)), -2.2 (C(9)), -3.2 (C(9)). (B-C not observed).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2956, 1740, 1350, 1242, 1144, 1038, 836, 817.

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₁H₃₅BNaO₄Si⁺ [M+Na]⁺: 413.2290, Found: 413.2296.

S-(1-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-oxo-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)heptan-3-yl) O-ethyl carbonodithioate (VII-14b)



Chemical Formula: $C_{24}H_{39}BO_4S_2Si$
Molecular Weight: 494,59

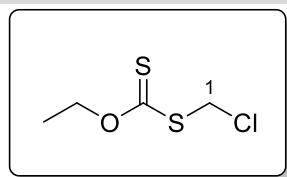
To a solution of xanthate **VII-12** (84 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) and 5-hexen-2-one (62 mg, 0.63 mmol, 3.0 equiv) at 100°C was added portionwise dilauroyl peroxide (DLP) (20 mol % according to xanthate) every hour until total consumption of the starting olefin. The reaction required 3 h and 0.4 equiv. of DLP (0.2+0.1+0.1 every hour). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 91:9) afforded the desired product **VII-14b** as colorless oil (59 mg, 0.12 mmol, 57% yield, d.r. = 56:44).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.56 – 7.46 (m, 2H, H-C(12)), 7.37 – 7.30 (m, 3H, H-C(13) and 2H H-C(11)), 4.59 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.70 – 3.54 (m, 1H, H-C(5)), 2.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-C(7), *major*), 2.44 – 2.27 (m, 1H, H-C(7), *minor*), 2.09 (s, 3H, H-C(8), *major*), 2.06 (s, 3H, *minor*), 2.02 – 1.88 (m, 2H, 1H H-C(4) and 1H H-C(6), *minor* and *major*), 1.88 – 1.78 (m, 1H, H-C(6), *major*), 1.76 – 1.68 (m, 1H, H-C(6), *minor*), 1.68 – 1.58 (m, 1H, H-C(4), *minor*), 1.53 – 1.43 (m, 1H, H-C(4), *major*), 1.41 – 1.34 (m, 3H, OCH_2CH_3), 1.21 (m, 12H, H-C(1)), 0.95 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H, H-C(3), *major*), 0.72 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H, H-C(3), *minor*), 0.32 (s, 6H, H(C(9), *major*), 0.31 (s, 6H, H(C(9), *minor*)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 214.9 (C=S, *major*), 214.4 (C=S, *minor*), 208.0 (C=O, *major*), 207.9 (C=O, *minor*), 138.4 (C(10), *major*), 138.4 (C(10), *minor*), 134.0 (2C, C(12), *major* and *minor*), 129.1 (C(13), *minor*), 129.1 (C(13), *major*), 127.9 (2C, C(11), *major* and *minor*), 83.3 (2C, C(2), *minor*), 83.2 (2C, C(10), *major*), 69.9 (OCH_2CH_3 , *major*), 69.8 (OCH_2CH_3 , *minor*), 54.7 (C(5), *major*), 53.5 (C(5), *minor*), 41.0 (C(7), *major*), 40.4 (C(7), *minor*), 30.3 (C(4), *minor*), 30.1 (C(8), *major* and *minor*), 29.9 (C(4), *major*), 29.4 (C(6), *major*), 27.1 (C(6), *minor*), 25.3 (2C, C(1), *major*), 25.3 (2C, C(1), *minor*), 25.2 (2C, C(1), *minor*), 25.1 (2C, C(1), *major*), 13.9 (OCH_2CH_3 , *major*), 13.9 (OCH_2CH_3 , *minor*), -2.0 (C(9), *major*), -2.2 (C(9), *minor*), -3.4 (C(9), *major*), -3.6 (C(9), *minor*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2976, 1716, 1351, 1212, 1141, 1110, 1047, 834, 815, 731.

HRMS (ESI⁺) calculated for $C_{24}H_{40}BO_4S_2Si$ $[M+H]^+$: 495.2235, Found: 495.2225.

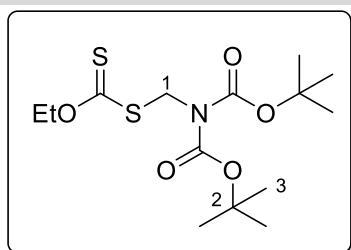
S-(chloromethyl) O-ethyl carbonodithioate (VII-9)

Chemical Formula: C₄H₇ClOS₂
Molecular Weight: 170,67

According to a literature procedure:³

To a solution of bromochloromethane (37.7 mL, 580 mmol, 2.3 equiv) in methanol (25 mL) at 0°C was added portionwise over 3 hours potassium *O*-ethylxanthate (40g, 250 mmol, 1 equiv.). The reaction was stirred for 4 more hours at 0°C. The salts were filtered out and washed with methanol, then the mixture was concentrated under reduced pressure and the product was distilled out of the crude material (7.1x10⁻¹ mbar, 64°C (temperature of the heatblock), Vigreux column). The title product **VII-9** was obtained as a yellow oil in 45% yield (19.22 g, 112.6 mmol).

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 5.13 (s, 2H, H-C(1)), 4.71 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

S-((di-*tert*-butyl-iminodicarboxylate)methyl) O-ethyl carbonodithioate (VII-20b)

Chemical Formula: C₁₄H₂₅NO₅S₂
Molecular Weight: 351,48

To a solution of xanthate **VII-9** (512 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (6.0 mL) at rt was added K₂CO₃ (539 mg, 3.9 mmol, 1.3 equiv.), followed by Boc₂NH (782 mg, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) portionwise. The mixture was stirred for 18h at rt. The reaction mixture was then poured into a separation funnel containing Et₂O, H₂O and brine. The layers were partitioned and the organic one washed twice with LiCl (aq., 10%), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether = 95:5) afforded the product **VII-20b** as an amorphous solid (550 mg, 1.51 mmol, 50% yield).

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 5.35 (s, 2H, H-C(1)), 4.66 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.51 (s, 18H, H-C(3)), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

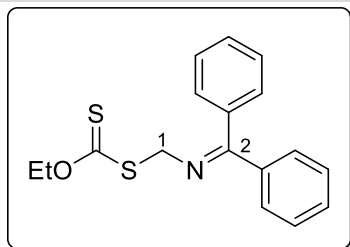
¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 212.8 (C=S), 151.4 (2C, C=O), 83.8 (2C, C(2)), 70.2

³ Patent BE 669953 (A)

(OCH₂CH₃), 51.4 (C(1)), 28.1 (6C, C(3)), 13.9 (OCH₂CH₃).

HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₄H₂₅NNaO₅S₂⁺ [M+Na]⁺: 374.1066, Found: 374.1060.

S-(((diphenylmethylene)amino)methyl) O-ethyl carbonodithioate (VII-20c)



Chemical Formula: C₁₇H₁₇NOS₂

Molecular Weight: 315,45

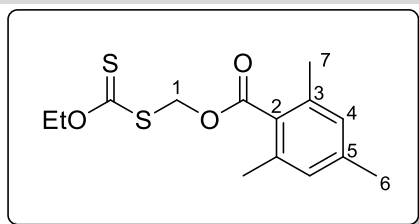
To a solution of xanthate **VII-9** (853 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (5.0 mL) at 0°C was added K₂CO₃ (898 mg, 6.5 mmol, 1.3 equiv.), followed by benzophenone imine (1.09 g, 6.0 mmol, 1.2 equiv.) portionwise. The mixture was stirred for 18h at rt. The reaction mixture was then poured into a separation funnel containing Et₂O, H₂O and brine. The layers were partitioned and the organic one washed twice with LiCl (aq., 10%), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether gradient = 97:3 to 96:4) afforded the product **VII-20c** as an amorphous solid (825 mg, 2.62 mmol, 52% yield).

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.84 – 7.77 (m, 1H, CH_{Ph}), 7.64 – 7.60 (m, 2H, CH_{Ph}), 7.53 – 7.45 (m, 2H, CH_{Ph}), 7.44 – 7.38 (m, 1H, CH_{Ph}), 7.36 – 7.30 (m, 2H, CH_{Ph}), 7.25 – 7.21 (m, 2H, CH_{Ph}), 5.07 (s, 2H, H-C(1)), 4.64 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 210.0 (C=S), 171.7 (C(2)), 139.0 (C_{Ph, quat}), 135.9 (C_{Ph, quat}), 130.6 (CH_{Ph}), 130.1 (CH_{Ph}), 128.9 (2C, CH_{Ph}), 128.7 (2C, CH_{Ph}), 128.1 (2C, CH_{Ph}), 127.9 (2C, CH_{Ph}), 69.8 (OCH₂CH₃), 58.9 (C(1)), 13.8 (OCH₂CH₃).

No clear signal was obtained in HRMS, the product decomposed over time.

((ethoxycarbonothioyl)thio)methyl 2,4,6-trimethylbenzoate (VII-26)



Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₃S₂
Molecular Weight: 298,42

To a solution of chloromethyl 2,4,6-trimethylbenzoate (1.28 g, 6.0 mmol, 1.0 equiv.) in acetone (18 mL) at 0°C was added portionwise over 5 minutes potassium *O*-ethylxanthate (1.01 g, 6.3 mmol, 1.05 equiv.). The reaction was stirred for 16 more hours at room temperature. The reaction mixture was then transferred into a separation funnel containing H₂O and EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/toluene gradient = 75:25 to 55:45) afforded the product **VII-26** as an amorphous solid (334 mg, 1.12 mmol, 19% yield).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 6.94 – 6.73 (m, 2H, H-C(4)), 5.89 (s, 2H, H-C(1)), 4.69 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.30 (s, 6H, H-C(7)), 2.28 (s, 3H, H-C(6)), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 211.2 (C=S), 169.3 (C=O), 134.0 (C(5)), 135.8 (2C, C(3)), 129.4 (C(2)), 128.6 (C(4)), 70.7 (OCH₂CH₃), 68.9 (C(1)), 21.2 (C(6)), 20.1 (C(7)), 13.7 (OCH₂CH₃).

No clear signal was obtained in HRMS, the product decomposed over time.

VIII. Synthèse de boronates alcéniques

VIII.1 General procedures

General procedure A for the formation of fluoropyridyloxy derivatives

A flame-dried round bottom flask under argon was charged with propargyl alcohol **VIII-36** (n mmol, 1 equiv.) and dry DMSO (n mL). NaH (60% in mineral oil) was then added portionwise (1.2 equiv.) and the resulting suspension was stirred at room temperature for 1 hour. Dry DMSO (n mL) and 2,6-difluoropyridine (1.05 equiv.) were added and the reaction was stirred at room temperature until complete consumption of the starting alcohol. The reaction mixture was then poured into a separation funnel containing Et₂O (15n mL), H₂O (10n mL) and brine (5n mL). The layers were partitioned and the organic one washed twice with brine (5n mL), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel of the crude material gave the desired product.

General procedure B for hydroboration of the propargyl ether

Based on a modified literature procedure.¹

CuCl (2 mol %), NaOtBu (5.4 mol %), bis(pinacolato)diboron (1.1 equiv.) and propargyl ether **VIII-37** (n mmol, 1 equiv.) were dissolved in dry toluene (2.5n mL, 0.4 M) in a flame dried round bottom flask under argon. Then tri-*tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate (2.4 mol %) was added and the mixture stirred at rt for 5 minutes. The mixture was brought to 0°C and MeOH (2 equiv.) was added (gaseous evolution, exothermic process). The reaction was stirred at rt until completion (monitored by TLC, around 1-2h for unhindered substrates, 48h for hindered ones (**VIII-37d**)). The reaction was then quenched with MeOH (2.5 n mL), then thioacetamide (2 mol %) was added and the mixture was filtered through a pad of Celite (washed with DCM). The filtrate was concentrated and the resulting crude was purified by flash column chromatography.

General procedure C-1 for the conversion from Bpin to BMIDA

Based on a literature procedure.²

Vinyl boronate **VIII-35** (n mmol, 1 equiv.) and MIDA (6.2 equiv.) was placed in a flame dried flask under nitrogen equipped with a condenser. DMSO (10n mL, 0.1 M) and triethyl orthoformate (4 equiv.) were then added and the solution was stirred at 100°C with a heating block until completion of the reaction (followed by TLC, usually 48h). The reaction mixture

¹ A. L. Moure, P. Mauleón, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2054–2057.

² J. Taguchi, T. Ikeda, R. Takahashi, I. Sasaki, Y. Ogasawara, T. Daiiri, N. Kato, Y. Yamamoto, J. W. Bode, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13847–13851.

was then cooled to room temperature and transferred into a separation funnel containing H₂O (125 n mL) and EtOAc (35 n mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc (3x 30 n mL). The combined organic layers were then washed successively with water and brine (2x 30 n mL), dried over MgSO₄, filtered and then concentrated in vacuo. The crude product was then purified by flash column chromatography.

General procedure C-2 for the conversion from Bpin to BMIDA

Based on a literature procedure.³

To a solution of vinyl boronate **VIII-35** (n mmol, 1 equiv.) in a mixture of acetone and water (6.7 n mL of acetone, 3.3 n mL of water) were added ammonium acetate (3.1 equiv.) and sodium periodate (3.1 equiv.). The flask was equipped with a condenser and the suspension was stirred at 80°C with a heating block until completion of the reaction (followed by TLC, usually 2-7h). The reaction was then cooled and quenched with a 0.5 M thiosulfate solution. The mixture was extracted with EtOAc (3x), the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo to afford a crude mixture that was directly used in the next step. The crude residue was suspended in a mixture of toluene and DMSO (7.5 n mL of toluene, 2.5 n mL of DMSO) and MIDA (3 equiv.) was added. The suspension was stirred at 100°C with a heating block for 2h. The mixture was then cooled down to room temperature and treated with diluted brine (3:7 mixture), it was then extracted with a 1:1 mixture of acetone and EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was then purified by flash column chromatography.

General procedure D for the radical addition/elimination

A 5 mL vial equipped with a stirring bar was charged with vinyl boronate **VIII-35** or **VIII-39** (n mmol, 1 equiv.), xanthate (2.0 equiv.) and EtOAc (2 n mL, 1M relative to the xanthate). Then the vial was filled with argon and sealed with a cap. The vial was then heated at 83°C and dilauroyl peroxide (DLP, 40 mol%, 0.4 equiv.) was added, the vial was backfilled with argon, sealed and then stirred at 83°C with a heating block for 1 hour. Another amount of DLP (40 mol %) was added every hour until total consumption of the starting olefin. The reaction mixture was then cooled down to room temperature, concentrated in vacuo and purified by flash chromatography on silica gel.

- *In some cases, the product can be simply precipitated or washed before the column (with a mixture of DCM and petroleum ether), when performed, it will be specified in the procedures.*

³ M. L. Lepage, S. Lai, N. Peressin, R. Hadjerci, B. O. Patrick, D. M. Perrin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15257–15261.

- *When bulkier xanthates are used, the xanthate might be consumed before the complete conversion of the olefin (usually after seven additions of DLP). In these cases, 1 equiv. of the xanthate is added and the addition of DLP every hour is continued. In these cases, both the xanthate and the olefin presence in the reaction should be monitored before each DLP addition.*

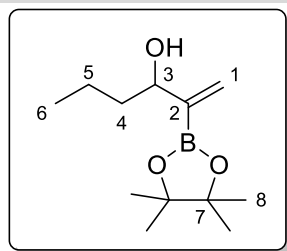
Propargyl alcohols

The propargyl alcohols used in procedure A were obtained following a literature procedure⁴: To a solution of ethynylmagnesium bromide (1.2 equiv., 0.5 M in THF) at 0°C under argon, was added a solution of the corresponding aldehyde (1 equiv., 0.5M in Et₂O). The mixture was stirred for 30 minutes at 0°C, then 2 hours at rt. The reaction was quenched with sat. aq. NH₄Cl, then extracted 3 times with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, concentrated in vacuo and were purified by flash column chromatography.

⁴ L.-J. Cheng, C. J. Cordier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13734–13738.

VIII.2 Description of prepared compounds

2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-1-en-3-ol (VIII-34a)



Chemical Formula: $C_{12}H_{23}BO_3$
Molecular Weight: 226,12

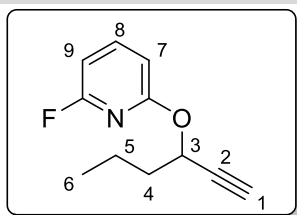
According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with 1-hexyn-3-ol (490 mg, 5 mmol, 1 equiv.) and needed 1 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 90:10) afforded the desired product **15** as a colorless oil (780 mg, 3.45 mmol, 69% yield).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 5.84 (dd, $J = 3.1, 0.9$ Hz, 1H, H-C(1)), 5.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-C(1)), 4.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-C(3)), 2.24 (br, 1H, O-H), 1.65 – 1.48 (m, 2H, H-C(4)), 1.46 – 1.32 (m, 2H, H-C(5)), 1.28 (s, 12H, H-C(8)), 0.96 – 0.88 (m, 3H, H-C(6)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 128.7 (C(1)), 83.8 (2C, C(7)), 75.9 (C(3)), 40.0 (C(4)), 24.9 (2C, C(8)), 24.8 (2C, C(8)), 19.1 (C(5)), 14.2 (C(6)). (B- \underline{C} not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 3436, 2977, 1370, 1306, 1142, 1106, 965, 852.

HRMS (ESI) calculated for $C_{12}H_{23}BNaO_3^+$ [$M+Na$] $^+$: 249.1632, Found: 249.1636.

2-fluoro-6-(hex-1-yn-3-yloxy)pyridine (VIII-37a)Chemical Formula: C₁₁H₁₂FNO

Molecular Weight: 193,22

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with 1-hexyn-3-ol (2.94 g, 30.0 mmol, 1 equiv.) and needed 3 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 95:5) afforded the desired product **VIII-37a** as a colorless oil (3.19 g, 16.5 mmol, 55% yield).

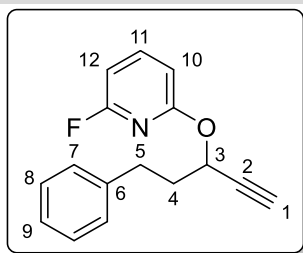
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.67 (dd, J = 8.3, 7.9 Hz, 1H, H-C(8)), 6.65 (ddd, J = 8.0, 1.6, 0.6 Hz, 1H, H-C(7)), 6.50 (ddd, J = 7.8, 2.5, 0.6 Hz, 1H, H-C(9)), 5.61 (td, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H, H-C(3)), 2.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-C(1)), 1.99 – 1.81 (m, 2H, H-C(4)), 1.62 – 1.53 (m, 2H, H-C(5)), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-C(6)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 162.1 (d, J = 241.1 Hz, C_{Ar}-F), 161.7 (d, J = 13.5 Hz, C_{Ar}-O), 143.0 (d, J = 8.0 Hz, C(8)), 107.7 (d, J = 5.1 Hz, C(7)), 100.9 (d, J = 35.4 Hz, C(9)), 82.2 (C(2)), 73.4 (C(1)), 65.5 (C(3)), 37.1 (C(4)), 18.4 (C(5)), 13.9 (C(6)).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3299, 2962, 1609, 1574, 1440, 1313, 1227, 1015, 967, 788.

HRMS (ESI) calculated for C₁₁H₁₃FNO⁺ [M+H]⁺: 194.0976, Found: 194.0975.

2-fluoro-6-((5-phenylpent-1-yn-3-yl)oxy)pyridine (VIII-37b)



Chemical Formula: C₁₆H₁₄FNO

Molecular Weight: 255,29

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with 5-phenylpent-1-yn-3-ol⁵ (4.44 g, 27.7 mmol, 1 equiv.) and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 80:20) afforded the desired product **VIII-37b** as a yellow oil (2.97 g, 11.6 mmol, 55% yield).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.68 (dt, J = 8.3, 7.9 Hz, 1H, H-C(11)), 7.32 – 7.27 (m, 2H, H-C(7) and H-C(8)), 7.24 – 7.19 (m, 3H, H-C(7), H-C(8) and H-C(9)), 6.66 (ddd, J = 8.0, 1.6, 0.6 Hz, 1H, H-C(10)), 6.51 (ddd, J = 7.8, 2.5, 0.6 Hz, 1H, H-C(12)), 5.61 (td, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H, H-C(3)), 2.88 (t, J = 8.1 Hz, 2H, H-C(5)), 2.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-C(1)), 2.32 – 2.19 (m, 2H, H-C(4)).

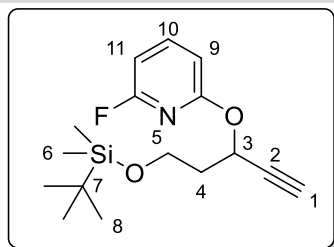
¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 162.1 (d, J = 241.3 Hz, C_{Ar}-F), 161.6 (d, J = 13.3 Hz, C_{Ar}-O), 143.0 (d, J = 8.0 Hz, C(11)), 141.1 (C(6)), 128.6 (2C, C(7 or 8)), 128.6 (2C, C(7 or 8)), 126.2 (C(9)), 107.6 (d, J = 5.1 Hz, C(10)), 101.0 (d, J = 35.3 Hz, C(12)), 81.9 (C(2)), 73.9 (C(1)), 65.2 (C(3)), 36.6 (C(4)), 31.3 (C(5)).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3292, 2939, 1609, 1574, 1440, 1312, 1227, 1012, 788.

HRMS (ESI) calculated for C₁₆H₁₅FNO⁺ [M+H]⁺: 256.1132, Found: 256.1133.

⁵ L.-J. Cheng, C. J. Cordier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13734–13738.

2-((5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pent-1-yn-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine (VIII-37c)



Chemical Formula: C₁₆H₂₄FNO₂Si

Molecular Weight: 309,45

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with 5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pent-1-yn-3-ol⁶ (3.41 g, 14.7 mmol, 1 equiv.) and needed 16 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 80:20 to 70:30 gradient) afforded the desired product **VIII-37c** as a colorless oil (3.44 g, 11.2 mmol, 76% yield).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.67 (dt, J = 8.3, 7.9 Hz, 1H, H-C(10)), 6.64 (ddd, J = 8.0, 1.6, 0.6 Hz, 1H, H-C(9)), 6.50 (ddd, J = 7.8, 2.6, 0.6 Hz, 1H, H-C(11)), 5.84 – 5.69 (m, 1H, H-C(3)), 3.88 – 3.74 (m, 2H, H-C(5)), 2.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-C(1)), 2.22 – 2.09 (m, 2H, H-C(4)), 0.88 (s, 9H, H-C(8)), 0.07 – 0.02 (m, 3H, H-C(6)), 0.02 – -0.03 (m, 3H, H-C(6)).

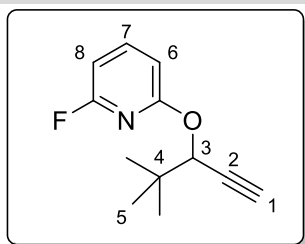
¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 162.2 (d, J = 241.4 Hz, C_{Ar}-F), 161.8 (d, J = 13.5 Hz, C_{Ar}-O), 142.9 (d, J = 8.0 Hz, C(10)), 107.4 (d, J = 5.1 Hz, C(9)), 101.0 (d, J = 35.4 Hz, C(11)), 82.2 (C(2)), 73.6 (C(1)), 62.9 (C(3)), 58.9 (C(5)), 38.3 (C(4)), 26.0 (3C, C(8)), 18.4 (C(7)), -5.3 (C(6)), -5.3 (C(6)).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3305, 2929, 1608, 1576, 1442, 1316, 1230, 1097, 1017, 834, 788, 775.

HRMS (ESI) calculated for C₁₆H₂₅FNO₂Si⁺ [M+H]⁺: 310.1633, Found: 310.1636.

⁶ L. J. Hilpert, S. V. Sieger, A. M. Haydl, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 58, 3378–3381.

2-((4,4-dimethylpent-1-yn-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine (VIII-37d)



Chemical Formula: C₁₂H₁₄FNO
Molecular Weight: 207,24

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with 4,4-dimethylpent-1-yn-3-ol⁷ (1.01 g, 9.0 mmol, 1 equiv.) and needed 16 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 90:10 to 85:15 gradient) afforded the desired product **VIII-37d** as a colorless oil (1.47 g, 7.11 mmol, 79% yield).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.67 (dt, J = 8.4, 7.9 Hz, 1H, H-C(7)), 6.66 (ddd, J = 8.0, 1.6, 0.6 Hz, 1H, H-C(6)), 6.49 (ddd, J = 7.8, 2.5, 0.6 Hz, 1H, H-C(8)), 5.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-C(3)), 2.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-C(1)), 1.10 (s, 9H, H-C(5)).

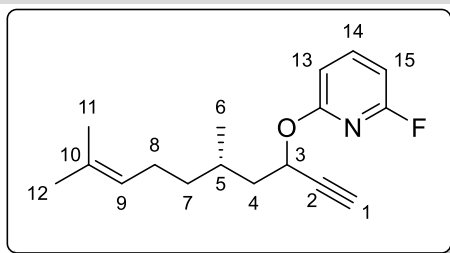
¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 162.2 (d, J = 13.4 Hz, C_{Ar}-O), 162.1 (d, J = 240.9 Hz, C_{Ar}-F), 142.9 (d, J = 7.9 Hz, C(7)), 107.6 (d, J = 5.1 Hz, C(6)), 100.8 (d, J = 35.5 Hz, C(8)), 80.9 (C(2)), 73.9 (C(1)), 73.6 (C(3)), 35.5 (C(4)), 25.7 (3C, C(5)).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3301, 2966, 1619, 1604, 1574, 1440, 1316, 1228, 1016, 967, 787.

HRMS (ESI) calculated for C₁₂H₁₃FNO⁺ [M+H]⁺: 208.1132, Found: 208.1136.

⁷ T. E. Nielsen, D. Tanner, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6366–6371.

2-(((5S)-5,9-dimethyldec-8-en-1-yn-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine (VIII-37e)



Chemical Formula: C₁₇H₂₂FNO
Molecular Weight: 275,36

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with (5S)-5,9-dimethyldec-8-en-1-yn-3-ol⁸ (1.84 g, 10 mmol, 1 equiv.) and needed 16 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 85:15) afforded the desired product **VIII-37e** as a colorless oil (2.29 g, 8.32 mmol, 83% yield).

Obtained as a 1:1 mixture of diastereoisomers (in the ¹³C NMR, the signals appear as doublet, they are reported below as multiplet as they couldn't be attributed to one isomer or the other).

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.72 – 7.62 (m, 1H, H-C(14)), 6.64 (ddd, *J* = 8.0, 0.6 Hz, 1H, H-C(13)), 6.50 (dd, *J* = 7.8, 2.6 Hz, 1H, H-C(15)), 5.72 – 5.61 (m, 1H, H-C(3)), 5.14 – 5.03 (m, 1H, H-C(9)), 2.43 (dd, *J* = 3.8, 2.1 Hz, 1H, H-C(1)), 2.08 – 1.98 (m, 2H H-C(8) and 1H H-C(4) *1st dia*), 1.93 – 1.87 (m, 1H H-C(4) *2nd dia*), 1.81 – 1.75 (m, 1H H-C(5) and 1H H-C(4) *2nd dia*), 1.72 – 1.65 (m, 3H H-C(11) and 1H H-C(4) *1st dia*), 1.63 – 1.58 (m, 3H, H-C(12)), 1.49 – 1.37 (m, 1H, H-C(7)), 1.29 – 1.17 (m, 1H, H-C(7)), 1.02 – 0.93 (m, 3H, H-C(6)).

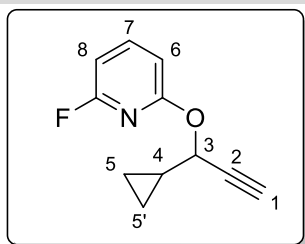
¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 162.1 (d, *J* = 241.2 Hz, C_{Ar}-F), 161.8 (d, *J* = 13.6 Hz, C_{Ar}-O *1st dia*), 161.7 (d, *J* = 13.5 Hz, C_{Ar}-O *2nd dia*), 142.9 (d, *J* = 8.0 Hz, C(14)), 131.5 (C(10)), 124.7 (m, C(9)), 107.6 (dd, *J* = 5.2, 1.3 Hz, C(13)), 100.9 (dd, *J* = 35.3, 2.2 Hz, C(15)), 82.5 (m, C(2)), 73.4 (m, C(1)), 64.4 (m, C(3)), 42.2 (m, C(4)), 37.1 (m, C(7)), 29.2 (m, C(5)), 25.8 (m, C(11)), 25.4 (m, C(8)), 19.6 (m, C(6)), 17.8 (m, C(12)).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3301, 2960, 2920, 1611, 1574, 1442, 1314, 1229, 1017, 789.

HRMS (ESI) calculated for C₁₇H₂₃FNO⁺ [M+H]⁺: 276.1758, Found: 276.1763.

⁸ M. Cloutier, M. Mamone, J.-F. Paquin, *Chem. Comm.*, **2020**, 56, 5969–5972.

2-((1-cyclopropylprop-2-yn-1-yl)oxy)-6-fluoropyridine (VIII-37f)



Chemical Formula: C₁₁H₁₀FNO
Molecular Weight: 191,20

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with 1-cyclopropylprop-2-yn-1-ol⁹ (938 mg, 9.80 mmol, 1 equiv.) and needed 16 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 85:15 to 80:20 gradient) afforded the desired product **VIII-37f** as a colorless oil (1.14 g, 5.98 mmol, 61% yield).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.67 (dt, J = 8.4, 7.9 Hz, 1H, H-C(7)), 6.67 (ddd, J = 8.0, 1.6, 0.6 Hz, 1H, H-C(6)), 6.50 (ddd, J = 7.8, 2.5, 0.6 Hz, 1H, H-C(8)), 5.47 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H, H-C(3)), 2.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-C(1)), 1.49 – 1.38 (m, 1H, H-C(4)), 0.68 – 0.53 (m, 4H, H-C(5)).

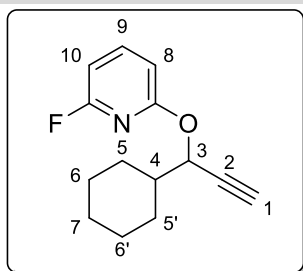
¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 162.0 (d, J = 241.1 Hz, C_{Ar}-F), 161.6 (d, J = 13.4 Hz, C_{Ar}-O), 143.0 (d, J = 8.0 Hz, C(7)), 107.7 (d, J = 5.1 Hz, C(6)), 100.9 (d, J = 35.4 Hz, C(8)), 80.1 (C(2)), 73.6 (C(1)), 69.1 (C(3)), 14.5 (C(4)), 3.7 (C(5)), 2.2 (C(5')).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3296, 1620, 1607, 1574, 1440, 1312, 1228, 1016, 994, 965, 788.

HRMS (ESI) calculated for C₁₁H₁₁FNO⁺ [M+H]⁺: 192.0819, Found: 192.0821.

⁹ Y. Dürüst, A. Sağırli, B. M. Kariuki, D. W. Knight, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 6012–6019.

2-((1-cyclohexylprop-2-yn-1-yl)oxy)-6-fluoropyridine (VIII-37g)

Chemical Formula: C₁₄H₁₆FNO

Molecular Weight: 233,28

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with 1-cyclohexylprop-2-yn-1-ol¹⁰ (1.36 g, 9.8 mmol, 1 equiv.) and needed 16 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 85:15) afforded the desired product **VIII-37g** as a colorless oil (1.58 g, 6.76 mmol, 69% yield).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.66 (dt, J = 8.4, 7.9 Hz, 1H, H-C(9)), 6.64 (ddd, J = 8.0, 1.6, 0.6 Hz, 1H, H-C(8)), 6.49 (ddd, J = 7.8, 2.6, 0.6 Hz, 1H, H-C(10)), 5.45 (dd, J = 6.2, 2.1 Hz, 1H, H-C(3)), 2.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-C(1)), 2.01 – 1.65 (m, 6H, 1H H-C(4), 5H H-C(5 to 7)), 1.32 – 1.13 (m, 5H, H-C(5 to 7)).

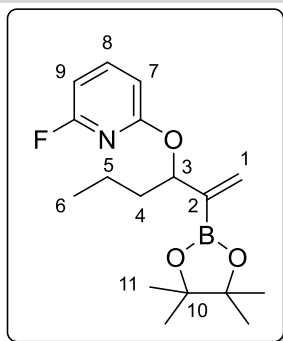
¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 162.1 (d, J = 241.1 Hz, C_{Ar}-F), 162.0 (d, J = 13.4 Hz, C_{Ar}-O), 142.9 (d, J = 8.0 Hz, C(9)), 107.6 (d, J = 5.2 Hz, C(8)), 100.8 (d, J = 35.5 Hz, C(10)), 81.1 (C(2)), 74.1 (C(1)), 70.0 (C(3)), 42.0 (C(4)), 28.7 (C(5)), 28.2 (C(5')), 26.4 (C(7)), 25.9 (C(6)), 25.9 (C(6')).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3299, 2927, 2854, 1613, 1573, 1440, 1313, 1228, 1015, 787.

HRMS (ESI) calculated for C₁₄H₁₇FNO⁺ [M+H]⁺: 234.1289, Found: 234.1295.

¹⁰ L.-J. Cheng, C. J. Cordier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13734–13738.

2-fluoro-6-((2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-1-en-3-yl)oxy)pyridine (VIII-35a)



Chemical Formula: $C_{17}H_{25}BFNO_3$
Molecular Weight: 321,20

Entry 1:

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with the alkyne **VIII-37a** (2.69 g, 13.9 mmol, 1 equiv.) and needed 3 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 75:25) afforded the desired product **VIII-35a** as a yellow oil (3.48 g, 10.8 mmol, 78% yield).

Entry 2:

According to the general procedure **A**, the reaction was carried out with allylic alcohol **VIII-34a** (339 mg, 1.50 mmol, 1 equiv.) and after 3 days at rt, the crude material showed mostly starting material **VIII-34a** with only 11% of the starting material converted in **VIII-35a** (by NMR).

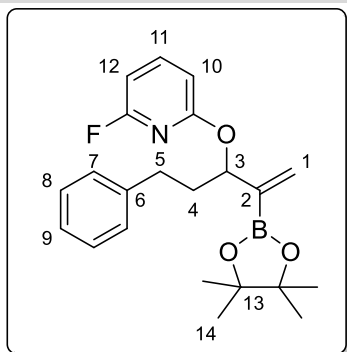
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.59 (dt, $J = 8.6, 7.9$ Hz, 1H, H-C(8)), 6.57 (ddd, $J = 8.0, 1.7, 0.6$ Hz, 1H, H-C(7)), 6.39 (ddd, $J = 7.8, 2.7, 0.6$ Hz, 1H, H-C(9)), 5.99 – 5.74 (m, 2H, H-C(1)), 5.63 – 5.53 (m, 1H, H-C(3)), 1.85 – 1.70 (m, 2H, H-C(4)), 1.51 – 1.32 (m, 2H, H-C(5)), 1.28 (d, $J = 4.9$ Hz, 12H, H-C(11)), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-C(6)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 162.9 (d, $J = 14.0$ Hz, C_{Ar-O}), 162.3 (d, $J = 239.3$ Hz, C_{Ar-F}), 142.5 (d, $J = 8.0$ Hz, C(8)), 129.2 (C(1)), 107.4 (d, $J = 5.1$ Hz, C(7)), 99.8 (d, $J = 36.2$ Hz, C(9)), 83.7 (2C, C(10)), 77.3 (C(3)), 37.4 (C(4)), 25.0 (2C, C(11)), 24.7 (2C, C(11)), 18.8 (C(5)), 14.2 (C(6)) (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2971, 1611, 1572, 1439, 1310, 1228, 1142, 1018, 960, 788.

HRMS (ESI) calculated for $C_{17}H_{26}BFNO_3^+$ $[M+H]^+$: 322.1984, Found: 322.1987.

2-fluoro-6-((5-phenyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-1-en-3-yl)oxy)pyridine (VIII-35b)



Chemical Formula: $C_{22}H_{27}BFNO_3$
Molecular Weight: 383,27

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with the alkyne **VIII-37b** (2.60 g, 10.2 mmol, 1 equiv.) and needed 2.5 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 80:20 to 50:50 gradient) afforded the desired product **VIII-35b** as a yellow oil (2.62 g, 6.83 mmol, 67% yield).

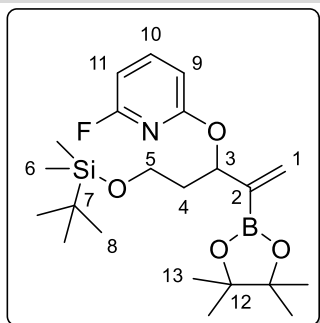
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.67 – 7.56 (m, 1H, H-C(11)), 7.30 – 7.23 (m, 2H, H-C(7)), 7.23 – 7.14 (m, 3H, 2H H-C(8) and H-C(9)), 6.60 (ddd, J = 8.0, 1.7, 0.6 Hz, 1H, H-C(10)), 6.41 (ddd, J = 7.8, 2.6, 0.6 Hz, 1H, H-C(12)), 5.96 – 5.88 (m, 2H, H-C(1)), 5.65 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 1H, H-C(3)), 2.80 – 2.66 (m, 2H, H-C(4)), 2.19 – 2.10 (m, 2H, H-C(5)), 1.29 (d, J = 4.8 Hz, 12H, H-C(14)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 162.8 (d, J = 13.9 Hz, C_{Ar-O}), 162.2 (d, J = 239.7 Hz, C_{Ar-F}), 142.6 (d, J = 8.0 Hz, C(11)), 142.3 (C(6)), 129.6 (C(1)), 128.5 (2C, C(8)), 128.4 (2C, C(7)), 125.8 (C(9)), 107.4 (d, J = 5.0 Hz, C(10)), 100.0 (d, J = 36.0 Hz, C(12)), 83.7 (2C, C(13)), 77.1 (C(3)), 36.7 (C(5)), 31.8 (C(4)), 25.0 (2C, C(14)), 24.7 (2C, C(14)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2978, 1609, 1572, 1438, 1310, 1228, 1136, 1014, 957, 788.

HRMS (ESI) calculated for $C_{22}H_{28}BFNO_3^+ [M+H]^+$: 384,2141, Found: 384,2143.

2-((5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-1-en-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine (VIII-35c)



Chemical Formula: $C_{22}H_{37}BFNO_4Si$
Molecular Weight: 437,43

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with the alkyne **VIII-37c** (3.63 g, 11.7 mmol, 1 equiv.) and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 80:20 to 30:70 gradient) afforded the desired product **VIII-35c** as a colorless oil (3.93 g, 8.98 mmol, 77% yield).

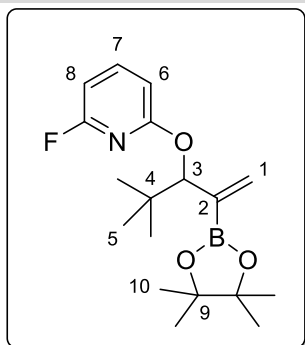
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.58 (dt, $J = 8.5, 7.9$ Hz, 1H, H-C(10)), 6.56 (ddd, $J = 8.0, 1.7, 0.6$ Hz, 1H, H-C(9)), 6.38 (ddd, $J = 7.8, 2.7, 0.6$ Hz, 1H, H-C(11)), 5.88 – 5.83 (m, 2H, H-C(1)), 5.64 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H, H-C(3)), 3.79 – 3.68 (m, 2H, H-C(5)), 2.12 – 1.93 (m, 2H, H-C(4)), 1.27 (s, 6H, H-C(13)), 1.26 (s, 6H, H-C(13)), 0.87 (s, 9H, H-C(8)), 0.01 (s, 3H, H-C(6)), -0.02 (s, 3H, H-C(6)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 162.8 (d, $J = 14.1$ Hz, C_{Ar-O}), 162.2 (d, $J = 239.6$ Hz, C_{Ar-F}), 142.5 (d, $J = 8.0$ Hz, C(10)), 129.3 (C(1)), 107.2 (d, $J = 5.1$ Hz, C(9)), 99.9 (d, $J = 36.1$ Hz, C(11)), 83.7 (2C, C(12)), 74.8 (C(3)), 59.9 (C(5)), 38.4 (C(4)), 26.1 (3C, C(8)), 25.0 (2C, C(13)), 24.7 (2C, C(13)), 18.4 (C(7)), -5.2 (C(6)), -5.3 (C(6)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2954, 1611, 1573, 1440, 1313, 1230, 1142, 1095, 1016, 833, 788, 775.

HRMS (ESI) calculated for $C_{22}H_{38}BFNO_4Si^+ [M+H]^+$: 438.2642, Found: 438.2648.

2-((4,4-dimethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-1-en-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine (VIII-35d)



Chemical Formula: $C_{18}H_{27}BFNO_3$
Molecular Weight: 335,23

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with the alkyne **VIII-37d** (1.13 g, 5.00 mmol, 1 equiv.) and needed 48 h before being stopped (not complete). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 90:10) afforded the desired product **VIII-35d** as a colorless oil (311 mg, 0.927 mmol, 19% yield). *During the purification, the starting material VIII-37d (447 mg, 40% yield) was recovered and the hydroboration product with the terminal regioselectivity was isolated (183 mg, 11% yield).*

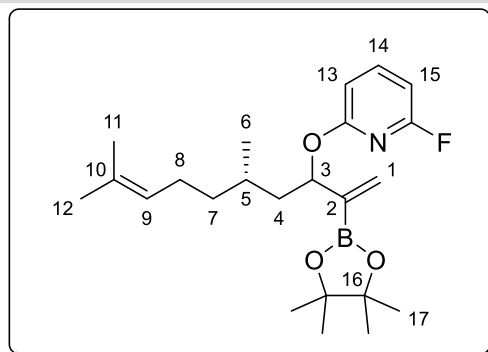
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.57 (dt, $J = 8.5, 7.9$ Hz, 1H, H-C(7)), 6.54 (ddd, $J = 8.0, 1.8, 0.6$ Hz, 1H, H-C(6)), 6.36 (ddd, $J = 7.8, 2.8, 0.6$ Hz, 1H, H-C(8)), 5.98 – 5.88 (m, 1H, H-C(1)), 5.87 – 5.75 (m, 1H, H-C(1)), 5.27 – 5.18 (m, 1H, H-C(3)), 1.29 (s, 6H, H-C(10)), 1.27 (s, 6H, H-C(10)), 0.99 (s, 9H, H-C(5)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 163.0 (d, $J = 14.2$ Hz, C_{Ar-O}), 162.3 (d, $J = 239.4$ Hz, C_{Ar-F}), 142.3 (d, $J = 8.0$ Hz, C(7)), 130.9 (C(1)), 107.1 (d, $J = 5.1$ Hz, C(6)), 99.7 (d, $J = 36.1$ Hz, C(8)), 83.7 (2C, C(9)), 82.8 (C(3)), 35.4 (C(4)), 26.1 (3C, C(5)), 24.8 (2C, C(10)), 24.7 (2C, C(10)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2970, 1619, 1571, 1452, 1436, 1310, 1230, 1140, 1017, 966, 788.

HRMS (ESI) calculated for $C_{18}H_{27}BFNNaO_3^+ [M+Na]^+$: 358.1960, Found: 358.1966.

2-(((5S)-5,9-dimethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)deca-1,8-dien-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine (VIII-35e)



Chemical Formula: $C_{23}H_{35}BFNO_3$
Molecular Weight: 403,35

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with the alkyne **VIII-37e** (1.41 g, 5.00 mmol, 1 equiv.) and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 70:30 to 55:45 gradient) afforded the desired product **VIII-35e** as a light-yellow oil (1.31 g, 3.25 mmol, 65% yield, d.r. = 1:1).

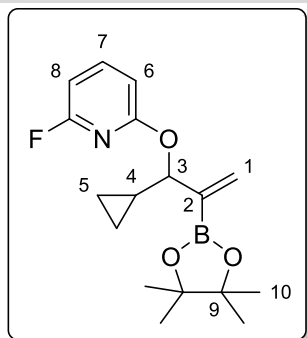
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.64 – 7.50 (m, 1H, H-C(14)), 6.61 – 6.50 (m, 1H, H-C(13)), 6.43 – 6.31 (m, 1H, H-C(15)), 5.89 – 5.79 (m, 2H, H-C(1)), 5.70 – 5.54 (m, 1H, H-C(3)), 5.20 – 4.96 (m, 1H, H-C(9)), 2.06 – 1.90 (m, 2H, H-C(8)), 1.86 – 1.73 (m, 1H, H-C(4)), 1.70 – 1.54 (m, 7H (3H H-C(11), 3H H-C(12) and 1H H-C(5)) and 1H H-C(4) *1st dia*), 1.54 – 1.49 (m, 1H H-C(4) *2nd dia*), 1.40 – 1.34 (m, 1H, H-C(7)), 1.29 – 1.22 (m, 12H, H-C(17)), 1.22 – 1.16 (m, 1H, H-C(7)), 0.97 – 0.91 (m, 3H, H-C(6)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 163.0 (d, $J = 13.8$ Hz, *1st dia*, C_{Ar-O}), 162.9 (d, $J = 13.5$ Hz, *2nd dia*, C_{Ar-O}), 162.3 (d, $J = 239.6$ Hz, *1st dia*, C_{Ar-F}), 162.3 (d, $J = 239.4$ Hz, *2nd dia*, C_{Ar-F}), 142.4 (d, $J = 8.0$ Hz, *1st dia*, C(14)), 142.4 (d, $J = 8.0$ Hz, *2nd dia*, C(14)), 131.1 (C(10)), 129.4 (*1st dia*, C(1)), 128.6 (*2nd dia*, C(1)), 125.1 (*1st dia*, C(9)), 125.1 (*2nd dia*, C(9)), 107.4 (d, $J = 4.8$ Hz, *1st dia*, C(13)), 107.3 (d, $J = 4.8$ Hz, *2nd dia*, C(13)), 99.8 (d, $J = 36.1$ Hz, *1st dia*, C(15)), 99.7 (d, $J = 36.2$ Hz, *2nd dia*, C(15)), 83.6 (2C, C(16)), 76.4 (*1st dia*, C(3)), 75.9 (*2nd dia*, C(3)), 42.8 (*1st dia*, C(4)), 42.5 (*2nd dia*, C(4)), 37.8 (*1st dia*, C(7)), 36.8 (*2nd dia*, C(7)), 29.5 (*1st dia*, C(5)), 29.4 (*2nd dia*, C(5)), 25.8 (*1st dia*, C(11)), 25.8 (*2nd dia*, C(11)), 25.6 (*1st dia*, C(8)), 25.3 (*2nd dia*, C(8)), 25.0 (2C, C(17), *2nd dia*), 25.0 (2C, C(17), *2nd dia*), 24.7 (2C, C(17), *1st dia*), 24.7 (2C, C(17), *1st dia*), 20.3 (*1st dia*, C(6)), 19.5 (*2nd dia*, C(6)), 17.8 (*1st dia*, C(12)), 17.7 (*2nd dia*, C(12)). (B–C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2923, 1611, 1573, 1452, 1440, 1313, 1229, 1141, 1017, 789.

HRMS (ESI) calculated for $C_{23}H_{35}BFNNaO_3^+ [M+Na]^+$: 426.2586, Found: 426.2597.

2-((1-cyclopropyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)oxy)-6-fluoropyridine (VIII-35f)



Chemical Formula: $C_{17}H_{23}BFNO_3$
Molecular Weight: 319,18

According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with the alkyne **VIII-37f** (1.01 g, 5.00 mmol, 1 equiv.) and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 70:30 to 50:50 gradient) afforded the desired product **VIII-35f** as a colorless oil (894 mg, 2.80 mmol, 56% yield).

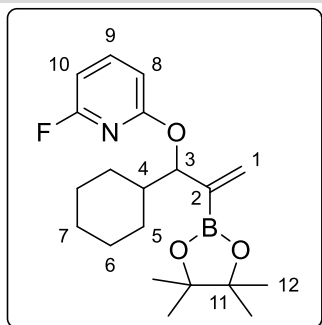
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.58 (dt, $J = 8.6, 7.9$ Hz, 1H, H-C(7)), 6.58 (ddd, $J = 8.0, 1.7, 0.6$ Hz, 1H, H-C(6)), 6.37 (ddd, $J = 7.7, 2.7, 0.6$ Hz, 1H, H-C(8)), 5.92 – 5.88 (m, 1H, H-C(1)), 5.88 – 5.83 (m, 1H, H-C(1)), 5.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-C(3)), 1.27 (s, 12H, H-C(10)), 1.24 – 1.20 (m, 1H, H-C(4)), 0.61 – 0.43 (m, 4H, H-C(5)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 162.7 (d, $J = 13.9$ Hz, C_{Ar-O}), 162.1 (d, $J = 239.5$ Hz, C_{Ar-F}), 142.4 (d, $J = 8.0$ Hz, C(7)), 129.2 (C(1)), 107.61 (d, $J = 5.1$ Hz, C(6)), 99.8 (d, $J = 36.0$ Hz, C(8)), 83.7 (2C, C(9)), 81.3 (C(3)), 25.0 (2C, C(10)), 24.7 (2C, C(10)), 15.8 (C(4)), 4.1 (C(5)), 2.8 (C(5)). (B- \underline{C} not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2979, 1615, 1571, 1440, 1367, 1310, 1228, 1138, 1012, 963, 864, 787.

HRMS (ESI) calculated for $C_{17}H_{24}BFNO_3^+ [M+H]^+$: 320.1828, Found: 320.1837.

2-((1-cyclohexyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)oxy)-6-fluoropyridine (VIII-35g)



Chemical Formula: C₂₀H₂₉BFNO₃
Molecular Weight: 361,26

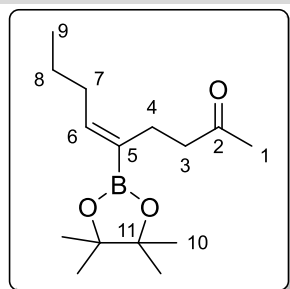
According to the general procedure **B**, the reaction was carried out with the alkyne **VIII-37g** (1.25 g, 5.00 mmol, 1 equiv.) and needed 2 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 70:30 to 55:45 gradient) afforded the desired product **VIII-35g** as a colorless oil (1.22 g, 3.38 mmol, 68% yield).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.56 (dt, J = 8.6, 7.9 Hz, 1H, H-C(9)), 6.54 (ddd, J = 8.0, 1.7, 0.6 Hz, 1H, H-C(8)), 6.36 (ddd, J = 7.8, 2.7, 0.6 Hz, 1H, H-C(10)), 5.91 (dd, J = 3.2, 0.7 Hz, 1H, H-C(1)), 5.83 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz, 1H, H-C(1)), 5.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H-C(3)), 1.91 (m, 1H, H-C(5)), 1.86 – 1.77 (m, 1H, H-C(4)), 1.77 – 1.69 (m, 2H, H-C(6 or 7) and H-C(6 or 7)), 1.68 – 1.59 (m, 2H, H-C(5) and H-C(6 or 7)), 1.28 (s, 6H, H-C(12)), 1.26 (s, 6H, H-C(12)), 1.23 – 1.02 (m, 5H, 2H H-C(5), 2H H-C(6) and 1H H-C(7)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 163.2 (d, J = 13.9 Hz, C_{Ar}-O), 162.2 (d, J = 239.3 Hz, C_{Ar}-F), 142.4 (d, J = 8.0 Hz, C(9)), 130.6 (C(1)), 107.3 (d, J = 5.1 Hz, C(8)), 99.7 (d, J = 36.1 Hz, C(10)), 83.6 (2C, C(11)), 81.4 (C(3)), 42.4 (C(4)), 29.4 (C(5)), 28.7 (C(5)), 26.6 (C(6 or 7)), 26.4 (C(6 or 7)), 26.3 (C(6 or 7)), 24.9 (2C, C(12)), 24.7 (2C, C(12)). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2978, 2927, 2853, 1611, 1571, 1452, 1439, 1312, 1229, 1140, 1017, 788.

HRMS (ESI) calculated for C₂₀H₃₀BFNO₃⁺ [M+H]⁺: 362.2297, Found: 362.2308.

(Z)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)non-5-en-2-one (VIII-38a)Chemical Formula: C₁₅H₂₇BO₃

Molecular Weight: 266,19

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-2** (142 mg, 0.80 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-35a** (128 mg, 0.40 mmol, 1 equiv.) and needed 6 h for the reaction to go to completion (6 x 0.4 equiv. DLP, 2.4 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5 to 90:10 gradient) afforded the product with impurities that required a second column to afford the desired product **VIII-38a** as a colorless oil (21 mg, 0.079 mmol, 20% yield, (Z)/(E) = 80:20).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 6.32 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H-C(6)), 2.50 – 2.44 (m, 2H, H-C(3)), 2.42 – 2.35 (m, 2H, H-C(4)), 2.13 (s, 3H, H-C(1)), 2.12 – 2.07 (m, 2H, H-C(7)), 1.41 (h, J = 7.4 Hz, 2H, H-C(8)), 1.25 (s, 12H, H-C(10)), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-C(9)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 209.4 (C(2)), 147.3 (C(6)), 83.3 (2C, C(11)), 44.2 (C(3)), 30.7 (C(7)), 30.0 (C(1)), 24.9 (4C, C(10)), 23.3 (C(4)), 22.4 (C(8)), 14.2 (C(9)). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2925, 2854, 1766, 1708, 1629, 1460, 1336, 1143, 997, 791, 722.

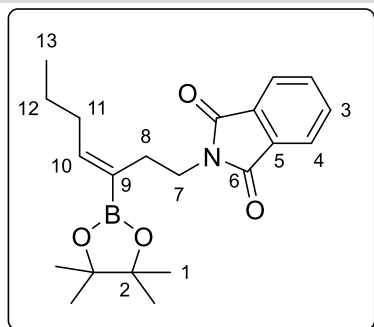
HRMS (ESI) calculated for C₁₅H₂₈BNaO₃⁺ [M+Na]⁺: 289.1945, Found: 289.1951.

Notable **NOESY** correlation:

(2.38;2.11): C(7) => C(4), validation of the (**Z**) configuration

No signal for C(6) => C(4)

(Z)-2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hept-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione (VIII-38b-Z)



Chemical Formula: $C_{21}H_{28}BNO_4$

Molecular Weight: 369,27

Entry 1:

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-1** (101 mg, 0.36 mmol, 1 equiv.), vinyl boronate **VIII-35a** (230 mg, 0.72 mmol, 2 equiv.) and needed 12 h for the reaction to go to completion (12 x 0.2 equiv. DLP, 2.4 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 98:2 to 95:5 gradient) afforded the desired product **VIII-38b** as a colorless oil (45 mg, 0.12 mmol, 34% yield, (Z)/(E) = 68:32). Then 50 mg product mixture was purified by preparative TLC to characterize separately both isomers (21 mg of the pure (Z) isomer and 12 mg of the (E) isomer (83/17 ratio between (E) and (Z) were recovered).

Entry 2:

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-1** (225 mg, 0.80 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-35a** (129 mg, 0.40 mmol, 1 equiv.) and needed 5 h for the reaction to go to completion (5 x 0.4 equiv. DLP, 2.0 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 93:7 gradient) afforded the desired product **VIII-38b** as a colorless oil (71 mg, 0.19 mmol, 48% yield, (Z)/(E) = 70:30).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.80 (dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 2H, H-C(4)), 7.66 (dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 2H, H-C(3)), 6.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-C(10)), 3.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-C(7)), 2.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-C(8)), 2.00 (q, J = 7.3 Hz, 2H, H-C(11)), 1.30 – 1.23 (m, 2H, H-C(12)), 1.22 (s, 12H, H-C(1)), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-C(13)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.6 (2C, C(6)), 148.9 (C(10)), 133.8 (2C, C(3)), 132.5 (2C, C(5)), 123.1 (2C, C(4)), 83.4 (2C, C(2)), 38.1 (C(7)), 30.7 (C(11)), 27.6 (C(8)), 24.8 (4C, C(1)), 22.4 (C(12)), 14.0 (C(13)). (B-C not observed).

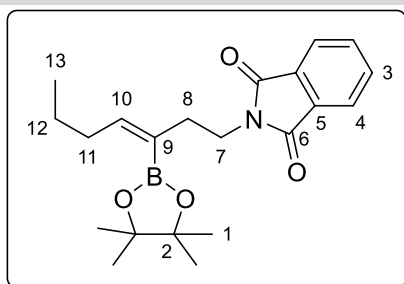
IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2958, 2929, 1772, 1711, 1392, 1380, 1142, 719, 683.

HRMS (ESI) calculated for $C_{21}H_{28}BNNaO_4^+$ $[M+Na]^+$: 392.2004, Found: 392.2005.

Notable **NOESY** correlation:

(6.33;1.22): C(10) => C(1)
 (6.33;2.00): C(10) => C(11)
 (3.78;2.54): C(7) => C(8)
 (2.54;2.00): C(8) => C(11), validation of the (**Z**) configuration
 No signal for C(10) => C(8)

(E)-2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hept-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione (VIII-38b-E**)**



Chemical Formula: C₂₁H₂₈BNO₄
 Molecular Weight: 369,27

See 19b-Z:

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-1** (101 mg, 0.36 mmol, 1 equiv.), vinyl boronate **VIII-35a** (230 mg, 0.72 mmol, 2 equiv.) and needed 12 h for the reaction to go to completion (12 x 0.2 equiv. DLP, 2.4 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 98:2 to 95:5 gradient) afforded the desired product **VIII-38b** as a colorless oil (90 mg, 0.24 mmol, 34% yield, (**Z**)/(**E**) = 68:32). Then 50 mg product mixture was purified by preparative TLC to characterize separately both isomers (21mg of the pure (**Z**) isomer and 12 mg of the (**E**) isomer (83/17 ratio between (**E**) and (**Z**) were recovered).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.85 – 7.80 (m, 2H, H-C(4)), 7.72 – 7.66 (m, 2H, H-C(3)), 5.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-C(10)), 3.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-C(7)), 2.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-C(8)), 2.23 (q, J = 7.4 Hz, 2H, H-C(11)), 1.28 (s, 12H, H-C(1)), 1.21 – 1.14 (m, 2H, H-C(12)), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-C(13)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 168.6 (2C, C(6)), 150.4 (C(10)), 133.7 (2C, C(3)), 132.5 (2C, C(5)), 123.1 (2C, C(4)), 83.1 (2C, C(2)), 38.7 (C(7)), 36.0 (C(8)), 33.0 (C(11)), 24.9 (4C, C(1)), 23.0 (C(12)), 13.6 (C(13)). (B-C not observed).

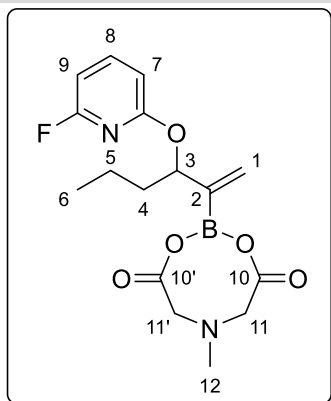
IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2926, 2856, 1773, 1771, 1391, 1143, 719.

HRMS (ESI) calculated for C₂₁H₂₉BNO₄⁺ [M+H]⁺: 370.2184, Found: 370.2188.

Notable **NOESY** correlation:

(5.99;2.23): C(10) => C(11)
 (5.99;2.46): C(10) => C(8), validation of the (**E**) configuration
 (3.79;2.46): C(7) => C(8)
 No signal for C(8) => C(11)

2-(3-((6-fluoropyridin-2-yl)oxy)hex-1-en-2-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-39a)



Chemical Formula: $C_{16}H_{20}BFN_2O_5$
Molecular Weight: 350,15

According to the general procedure **C-1**, the reaction was carried out with boronate **VIII-35a** (963 mg, 3.00 mmol, 1equiv.) and needed 72 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 95:5 to 93:7 gradient) afforded the desired product **VIII-39a** as a beige foam (696 mg, 1.99 mmol, 66% yield).

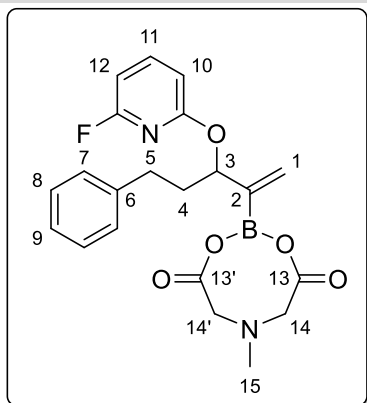
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.67 (dt, $J = 8.6, 7.9$ Hz, 1H, H-C(8)), 6.65 (ddd, $J = 8.0, 1.7, 0.6$ Hz, 1H, H-C(7)), 6.44 (ddd, $J = 7.8, 2.4, 0.6$ Hz, 1H, H-C(9)), 5.75 (s, 1H, H-C(1)), 5.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-C(1)), 5.15 (dd, $J = 8.4, 3.9$ Hz, 1H, H-C(3)), 4.32 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-C(11)), 3.90 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-C(11)), 3.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, H-C(11')), 2.94 (s, 3H, H-C(12)), 1.91 – 1.79 (m, 1H, H-C(4)), 1.72 – 1.65 (m, 1H, H-C(4)), 1.53 – 1.34 (m, 2H, H-C(5)), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-C(6)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 167.9 (C(10')), 167.3 (C(10)), 162.5 (d, $J = 13.2$ Hz, C_{Ar-O}), 162.2 (d, $J = 239.8$ Hz, C_{Ar-F}), 143.3 (d, $J = 8.1$ Hz, C(8)), 124.4 (C(1)), 108.0 (d, $J = 5.1$ Hz, C(7)), 100.0 (d, $J = 35.1$ Hz, C(9)), 78.8 (C(3)), 62.5 (C(11')), 61.9 (C(11)), 46.7 (C(12)), 38.1 (C(4)), 19.3 (C(5)), 13.9 (C(6)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2960, 1761, 1746, 1612, 1570, 1444, 1227, 1009, 789.

HRMS (ESI) calculated for $C_{16}H_{20}BFN_2O_5^+ [M+H]^+$: 351.1522, Found: 351.1525.

2-((3-((6-fluoropyridin-2-yl)oxy)-5-phenylpent-1-en-2-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-39b)



Chemical Formula: $C_{21}H_{22}BFN_2O_5$

Molecular Weight: 412,22

Entry 1:

According to the general procedure **C-1**, the reaction was carried out with boronate **VIII-35b** (1.47 g, 3.82 mmol, 1 equiv.) and needed 64 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 95:5) afforded the desired product **VIII-39b** as a white foam (1.08 g, 2.62 mmol, 68% yield).

Entry 2:

According to the general procedure **C-2**, the reaction was carried out with boronate **VIII-35b** (3.21 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) and needed 4 h for the first step, 3 h for the second. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 95:5) afforded the desired product **VIII-39b** as a white foam (2.54 g, 6.15 mmol, 62% yield).

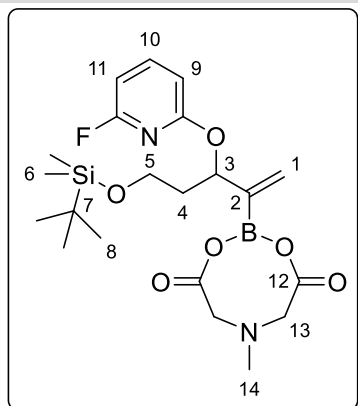
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.73 – 7.61 (m, 1H, H-C(11)), 7.23 (m, 2H, H-C(7)), 7.20 – 7.12 (m, 3H, 2H H-C(8) and 1H H-C(9)), 6.64 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H-C(10)), 6.44 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H, H-C(12)), 5.77 (s, 1H, H-C(1)), 5.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-C(1)), 5.15 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H, H-C(3)), 4.19 – 4.12 (m, 1H, H-C(14')), 3.91 – 3.73 (m, 3H, 2H H-C(14) and 1H H-C(14')), 2.91 (s, 3H, H-C(15)), 2.85 – 2.75 (m, 1H, H-C(4)), 2.72 – 2.62 (m, 1H, H-C(4)), 2.28 – 2.17 (m, 1H, H-C(5)), 2.07 – 1.96 (m, 1H, H-C(5)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 167.9 (C(13')), 167.2 (C(13)), 162.4 (d, J = 13.2 Hz, C_{Ar-O}), 162.1 (d, J = 239.8 Hz, C_{Ar-F}), 143.3 (d, J = 8.1 Hz, C(11)), 141.6 (C(6)), 128.7 (2C, C(8)), 128.5 (2C, C(7)), 125.9 (C(9)), 124.8 (C(1)), 107.9 (d, J = 5.0 Hz, C(10)), 100.2 (d, J = 35.1 Hz, C(12)), 78.3 (C(3)), 62.4 (C(14)), 61.9 (C(14')), 46.8 (C(15)), 37.2 (C(5)), 32.3 (C(4)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2950, 1758, 1609, 1444, 1227, 1010, 790, 751, 700.

HRMS (ESI) calculated for $C_{21}H_{23}BFN_2O_5^+ [M+H]^+$: 413.1679, Found: 413.1684.

2-(5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-((6-fluoropyridin-2-yl)oxy)pent-1-en-2-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-39c)



Chemical Formula: $C_{21}H_{32}BFN_2O_6Si$
Molecular Weight: 466,39

According to the general procedure **C-2**, the reaction was carried out with boronate **VIII-35c** (437 mg, 1.00 mmol, 1 equiv.) and needed 4 h for the first step, 2 h for the second. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 100:0 to 80:20 gradient) afforded the desired product **VIII-39c** as a white foam (201 mg, 0.431 mmol, 43% yield).

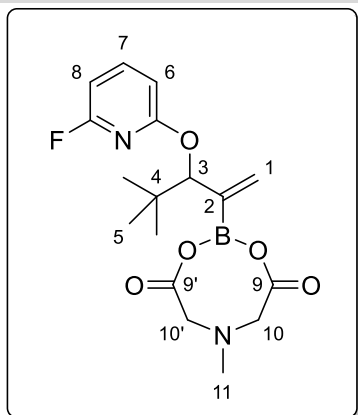
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.66 (dt, $J = 8.6, 7.9$ Hz, 1H, H-C(10)), 6.72 – 6.61 (m, 1H, H-C(9)), 6.44 (ddd, $J = 7.8, 2.5, 0.6$ Hz, 1H, H-C(11)), 5.76 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-C(1)), 5.59 – 5.55 (m, 1H, H-C(1)), 5.38 (dd, $J = 8.5, 4.1$ Hz, 1H, H-C(3)), 4.16 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H-C(13)), 3.95 – 3.81 (m, 3H, H-C(13)), 3.71 – 3.65 (m, 2H, H-C(5)), 2.94 (s, 3H, H-C(14)), 2.14 – 2.06 (m, 1H, H-C(4)), 1.94 – 1.84 (m, 1H, H-C(4)), 0.82 (s, 9H, H-C(8)), -0.02 (d, $J = 0.4$ Hz, 3H, H-C(6)), -0.07 (d, $J = 0.3$ Hz, 3H, H-C(6)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.0 (C(12)), 167.3 (C(12)), 162.5 (d, $J = 13.5$ Hz, C_{Ar-O}), 162.2 (d, $J = 239.9$ Hz, C_{Ar-F}), 143.3 (d, $J = 8.3$ Hz, C(10)), 125.0 (C(1)), 107.4 (d, $J = 5.0$ Hz, C(9)), 100.3 (d, $J = 35.2$ Hz, C(11)), 76.5 (C(3)), 62.5 (C(13)), 62.2 (C(13)), 59.4 (C(5)), 46.9 (C(14)), 38.4 (C(4)), 26.0 (3C, C(8)), 18.3 (C(7)), -5.3 (C(6)), -5.5 (C(6)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2954, 2929, 1762, 1608, 1572, 1446, 1230, 1012, 836, 788, 775.

HRMS (ESI) calculated for $C_{21}H_{33}BFN_2O_6Si^+ [M+H]^+$: 467.2179, Found: 467.2178.

2-(3-((6-fluoropyridin-2-yl)oxy)-4,4-dimethylpent-1-en-2-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-39d)



Chemical Formula: $C_{17}H_{22}BFN_2O_5$

Molecular Weight: 364,18

According to the general procedure **C-2**, the reaction was carried out with boronate **VIII-35d** (311 mg, 0.93 mmol, 1 equiv.) and needed 7 h for the first step, 3 h for the second. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 90:10 to 80:20 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (petroleum ether/DCM 80:20 then 2x petroleum ether) to afford the desired product **VIII-39d** as an amorphous white solid (191 mg, 0.52 mmol, 56% yield).

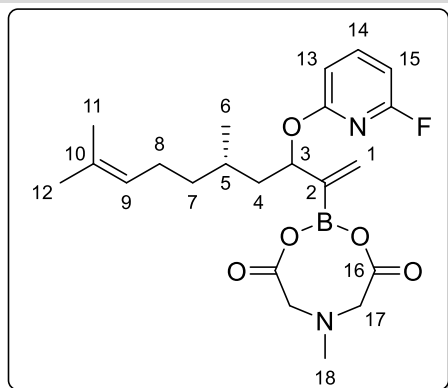
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, Acetone- d_6) 7.85 (ddd, $J = 8.8, 7.8$ Hz, 1H, H-C(7)), 6.76 (ddd, $J = 8.1, 1.7, 0.6$ Hz, 1H, H-C(6)), 6.57 (ddd, $J = 7.8, 2.2, 0.6$ Hz, 1H, H-C(8)), 5.80 (s, 1H, H-C(1)), 5.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-C(1)), 5.17 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-C(3)), 4.42 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H-C(10')), 4.31 – 4.19 (m, 2H, H-C(10) and H-C(10')), 3.98 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H-C(10)), 2.89 (s, 3H, H-C(11)), 1.01 (s, 9H, H-C(5)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, Acetone- d_6) 169.5 (C(9)), 168.7 (C(9')), 163.8 (d, $J = 13.2$ Hz, C_{Ar-O}), 163.0 (d, $J = 237.6$ Hz, C_{Ar-F}), 144.7 (d, $J = 8.4$ Hz, C(7)), 126.8 (C(1)), 109.0 (d, $J = 5.0$ Hz, C(6)), 100.4 (d, $J = 35.5$ Hz, C(8)), 83.7 (C(3)), 63.0 (C(10)), 62.6 (C(10')), 47.4 (C(11)), 36.7 (C(4)), 26.7 (3C, C(5)). (B- \underline{C} not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2963, 1755, 1620, 1569, 1444, 1335, 1227, 1010, 859, 790, 756.

HRMS (ESI) calculated for $C_{17}H_{23}BFN_2O_5^+ [M+H]^+$: 365.1679, Found: 365.1680.

2-((5S)-3-((6-fluoropyridin-2-yl)oxy)-5,9-dimethyldeca-1,8-dien-2-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-39e)



Chemical Formula: $C_{22}H_{30}BFN_2O_5$
Molecular Weight: 432,30

According to the general procedure **C-1**, the reaction was carried out with boronate **VIII-35e** (806 mg, 2.00 mmol, 1 equiv.) and needed 72 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 70:30) afforded the desired product **VIII-39e** as a white foam (674 mg, 1.56 mmol, 78% yield, d.r. = 54:36).

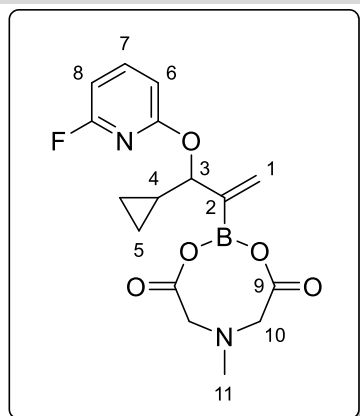
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.74 – 7.60 (m, 1H, H-C(14)), 6.73 – 6.57 (m, 1H, H-C(13)), 6.47 – 6.37 (m, 1H, H-C(15)), 5.76 (s, 1H, H-C(1)), 5.51 – 5.46 (m, 1H, H-C(1)), 5.27 – 5.15 (m, 1H, H-C(3)), 5.12 – 4.96 (m, 1H, H-C(9)), 4.43 – 4.20 (m, 1H, H-C(17)), 3.96 – 3.87 (m, 1H, H-C(17)), 3.87 – 3.73 (m, 2H, H-C(17)), 2.94 (s, 3H, H-C(18), *minor*), 2.91 (s, 3H, H-C(18), *major*), 2.06 – 1.87 (m, 2H, H-C(8)), 1.83 – 1.74 (m, 1H, H-C(4)), 1.70 – 1.52 (m, 8H, 3H H-C(11), 3H H-C(12), 1H H-C(4) and 1H H-C(5)), 1.41 – 1.30 (m, 1H, H-C(7)), 1.22 – 1.10 (m, 1H, H-C(7)), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-C(6), *major*), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H-C(6), *minor*).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.1 (C(16), *major*), 168.0 (C(16), *minor*), 167.3 (C(16), *major*), 167.1 (C(16), *minor*), 162.6 (d, J = 13.1 Hz, C_{Ar-O} , *minor*), 162.4 (d, J = 13.1 Hz, C_{Ar-O} , *major*), 162.2 (d, J = 239.7 Hz, C_{Ar-F} , *minor*), 162.1 (d, J = 239.3 Hz, C_{Ar-F} , *major*), 143.2 (d, J = 8.3 Hz, C(14), *minor*), 143.2 (d, J = 8.1 Hz, C(14), *major*), 131.2 (C(10), *major* and *minor*), 125.0 (C(9), *minor*), 124.9 (C(9), *major*), 124.3 (C(1), *major*), 123.8 (C(1), *minor*), 108.1 (d, J = 5.2 Hz, C(13), *minor*), 107.9 (d, J = 5.0 Hz, C(13), *major*), 100.0 (d, J = 35.2 Hz, C(15), *major*), 99.9 (d, J = 35.1 Hz, C(15), *minor*), 76.6 (C(3), *major* and *minor*), 62.4 (C(17), *major*), 62.4 (C(17), *minor*), 61.9 (C(17), *major*), 61.7 (C(17), *minor*), 46.8 (C(18), *major*), 46.6 (C(18), *minor*), 43.7 (C(4), *minor*), 43.4 (C(4), *major*), 37.8 (C(7), *minor*), 36.1 (C(7), *major*), 29.8 (C(5), *major*), 29.6 (C(5), *minor*), 25.9 (C(11), *minor*), 25.8 (C(11), *major*), 25.6 (C(8), *minor*), 25.5 (C(8), *major*), 20.2 (C(6), *major*), 19.0 (C(6), *minor*), 17.8 (C(12), *minor*), 17.8 (C(12), *major*). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2959, 2918, 1759, 1609, 1570, 1445, 1228, 1010, 730.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{BFN}_2\text{O}_5^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 433.2305, Found: 433.2301.

2-(3-cyclopropyl-3-((6-fluoropyridin-2-yl)oxy)prop-1-en-2-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-39f)



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BFN}_2\text{O}_5$
Molecular Weight: 348,14

According to the general procedure **C-2**, the reaction was carried out with boronate **VIII-35f** (243 mg, 0.76 mmol, 1 equiv.) and needed 4 h for the first step, 3 h for the second. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 80:20) afforded the desired product **VIII-39f** as a white foam (115 mg, 0.33 mmol, 44% yield).

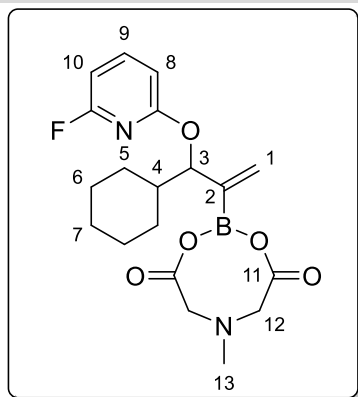
^1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl_3) 7.66 (dt, $J = 8.5, 7.9$ Hz, 1H, H-C(7)), 6.63 (ddd, $J = 8.0, 1.7, 0.6$ Hz, 1H, H-C(6)), 6.45 (ddd, $J = 7.8, 2.4, 0.6$ Hz, 1H, H-C(8)), 5.83 (s, 1H, H-C(1)), 5.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-C(1)), 4.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-C(3)), 4.19 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H-C(10)), 3.89 – 3.80 (m, 3H, H-C(10)), 2.85 (s, 3H, H-C(11)), 1.32 – 1.25 (m, 1H, H-C(4)), 0.66 – 0.36 (m, 4H, H-C(5)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl_3) 167.8 (C(9)), 167.5 (C(9)), 162.3 (d, $J = 13.1$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar-O}}$), 162.1 (d, $J = 240.2$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar-F}}$), 143.4 (d, $J = 8.3$ Hz, C(7)), 126.0 (C(1)), 108.1 (d, $J = 5.1$ Hz, C(6)), 100.5 (d, $J = 35.3$ Hz, C(8)), 83.1 (C(3)), 62.7 (C(10)), 62.3 (C(10)), 47.1 (C(11)), 16.3 (C(4)), 4.3 (C(5)), 2.8 (C(5)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3010, 1756, 1613, 1572, 1441, 1226, 1010, 990, 863, 790, 756.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BFN}_2\text{O}_5^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 349.1366, Found: 349.1365.

2-(3-cyclohexyl-3-((6-fluoropyridin-2-yl)oxy)prop-1-en-2-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-39g)



Chemical Formula: $C_{19}H_{24}BFN_2O_5$
Molecular Weight: 390,22

According to the general procedure **C-1**, the reaction was carried out with boronate **VIII-35g** (753 mg, 2.00 mmol, 1 equiv.) and needed 96 h for the reaction to go to completion. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 70:30) afforded the desired product **VIII-39g** as a white foam (483 mg, 1.24 mmol, 62% yield).

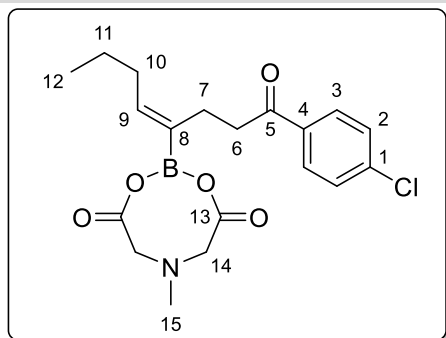
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.64 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-C(9)), 6.62 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H-C(8)), 6.41 (dd, $J = 7.7, 2.3$ Hz, 1H, H-C(10)), 5.70 (s, 1H, H-C(1)), 5.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-C(1)), 5.02 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-C(3)), 4.31 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H-C(12)), 3.98 – 3.84 (m, 2H, H-C(12)), 3.75 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H-C(12)), 2.84 (s, 3H, H-C(13)), 1.91 – 1.52 (m, 6H, 1H H-C(4), 2H H-C(5), 2H H-C(6) and 1H H-C(7)), 1.26 – 0.99 (m, 5H, 2H H-C(5), 2H H-C(6) and 1H H-C(7)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.3 (C(11)), 167.8 (C(11)), 162.9 (d, $J = 13.1$ Hz, C_{Ar-O}), 162.2 (d, $J = 239.4$ Hz, C_{Ar-F}), 143.2 (d, $J = 8.2$ Hz, C(9)), 126.1 (C(1)), 107.9 (d, $J = 5.1$ Hz, C(8)), 99.9 (d, $J = 35.2$ Hz, C(10)), 83.0 (C(3)), 62.4 (C(12)), 61.9 (C(12)), 46.8 (C(13)), 42.1 (C(4)), 30.3 (C(7)), 27.4 (C(5 or 6)), 26.6 (C(5 or 6)), 26.5 (C(5 or 6)), 26.3 (C(5 or 6)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2928, 2853, 1757, 1613, 1569, 1444, 1227, 1011, 907, 727.

HRMS (ESI) calculated for $C_{19}H_{25}BFN_2O_5^+ [M+H]^+$: 391.1835, Found: 391.1833.

(Z)-2-(1-(4-chlorophenyl)-1-oxooct-4-en-4-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-40a)



Chemical Formula: $C_{19}H_{23}BClNO_5$
Molecular Weight: 391,66

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-4** (2.20 g, 8.00 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39a** (1.40 g, 4.00 mmol, 1 equiv.) and needed 7 h for the reaction to go to completion (7 x 0.4 equiv. DLP, 2.8 equiv. overall). To the cooled reaction mixture was added 6 mL of DCM, and then slowly 200 mL of petroleum ether to precipitate the product (*the DLP residues dissolves in the PE*). The resulting solid was collected by filtration, washed with petroleum ether and then dissolved in acetone to be purified. Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 95:5 to 80:20 gradient) afforded the desired product **VIII-40a** as a light-yellow foam (1.27 g, 3.24 mmol, 81% yield, (Z)/(E) = 90:10).

The reaction was also performed on a 0.3 mmol scale to afford the title product in a 75% yield ((Z)/(E) = 90:10).

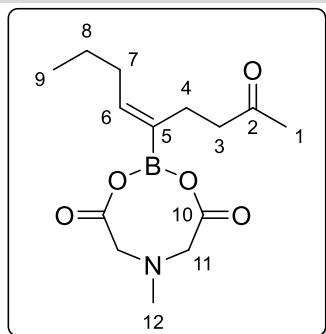
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.95 – 7.88 (m, 2H, H-C(3)), 7.47 – 7.40 (m, 2H, H-C(2)), 5.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-C(9)), 3.89 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H, H-C(14)), 3.74 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H, H-C(14)), 3.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-C(6), *minor*), 3.06 – 2.98 (m, 2H, H-C(6), *major*), 2.90 (s, 3H, H-C(15), *minor*), 2.83 (s, 3H, H-C(15), *major*), 2.43 – 2.34 (m, 2H, H-C(7)), 2.11 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-C(10)), 1.47 – 1.35 (m, 2H, H-C(11)), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-C(12)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 199.4 (C(5)), 167.7 (2C, C(13)), 142.6 (C(9)), 139.6 (C(1)), 135.1 (C(4)), 129.7 (2C, C(3)), 129.1 (2C, C(2)), 61.9 (2C, C(14)), 46.8 (C(15)), 39.1 (C(6)), 30.6 (C(10)), 24.2 (C(7)), 22.8 (C(11)), 14.2 (C(12)). (B- \underline{C} not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2958, 1758, 1680, 1588, 1289, 1036, 1002, 860.

HRMS (ESI) calculated for $C_{19}H_{24}BClNO_5^+ [M+H]^+$: 392.1431, Found: 392.1434.

(Z)-6-methyl-2-(8-oxonon-4-en-5-yl)-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-40b)

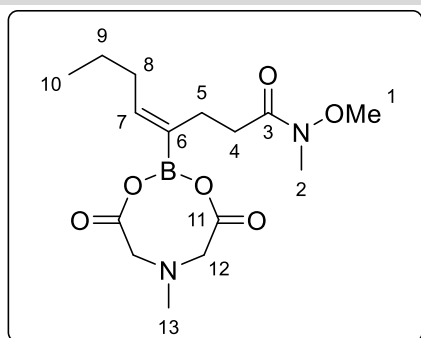


Chemical Formula: $C_{14}H_{22}BNO_5$
Molecular Weight: 295,14

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-2** (107 mg, 0.6 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39a** (105 mg, 0.3 mmol, 1 equiv.) and needed 6 h for the reaction to go to completion (6 x 0.4 equiv. DLP, 2.4 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 100:0 to 75:25 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40b** as a light-yellow oil (68 mg, 0.23 mmol, 77% yield, (Z)/(E) = 97:3). **¹H NMR** (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 5.83 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H-C(6)), 3.96 (d, J = 16.8 Hz, 2H, H-C(11)), 3.74 (d, J = 16.7 Hz, 2H, H-C(11)), 2.80 (s, 3H, H-C(12)), 2.50 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 2H, H-C(3)), 2.20 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 2H, H-C(4)), 2.11 (s, 3H, H-C(1)), 2.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H-C(7)), 1.42 – 1.32 (m, 2H, H-C(8)), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-C(9)). **¹³C NMR** (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 209.4 (C(2)), 168.3 (2C, C(10)), 141.9 (C(6)), 61.9 (2C, C(11)), 46.9 (C(12)), 43.9 (C(3)), 30.5 (C(7)), 30.1 (C(1)), 23.4 (C(4)), 22.7 (C(8)), 14.1 (C(9)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2954, 1751, 1707, 1631, 1455, 1288, 1023, 1005, 859, 753.

HRMS (ESI) calculated for $C_{14}H_{23}BNO_5^+ [M+H]^+$: 296.1664, Found: 296.1661.

(Z)-N-methoxy-N-methyl-4-(6-methyl-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-yl)oct-4-enamide (VIII-40c)

Chemical Formula: C₁₅H₂₅BN₂O₆
Molecular Weight: 340,18

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-5** (179 mg, 0.80 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39a** (140 mg, 0.40 mmol, 1 equiv.) and needed 7 h for the reaction to go to completion (7 x 0.4 equiv. DLP, 2.8 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 95:5 to 60:40 gradient) afforded the desired product **VIII-40c** as a colorless oil (79 mg, 0.23 mmol, 58% yield, (Z)/(E) > 95:5).

¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 5.87 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H-C(7)), 3.95 (d, J = 16.6 Hz, 2H, H-C(12)), 3.76 (d, J = 16.7 Hz, 2H, H-C(12)), 3.67 (s, 3H, H-C(1)), 3.14 (s, 3H, H-C(2)), 2.82 (s, 3H, H-C(13)), 2.46 (m, 2H, H-C(4)), 2.28 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 2H, H-C(5)), 2.11 (q, J = 7.3 Hz, 2H, H-C(8)), 1.39 (h, J = 7.3 Hz, 2H, H-C(9)), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-C(10)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 174.3 (C(3)), 168.2 (2C, C(11)), 142.2 (C(7)), 62.0 (2C, C(12)), 61.4 (C(1)), 46.9 (C(13)), 32.4 (C(4)), 32.2 (C(2)), 30.5 (C(8)), 24.5 (C(5)), 22.7 (C(9)), 14.1 (C(10)). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2947, 1755, 1710, 1644, 1289, 1035, 991, 859.

HRMS (ESI) calculated for C₁₅H₂₆BN₂O₆⁺ [M+H]⁺: 341.1878, Found: 341.1881.

Notable **NOESY** correlation:

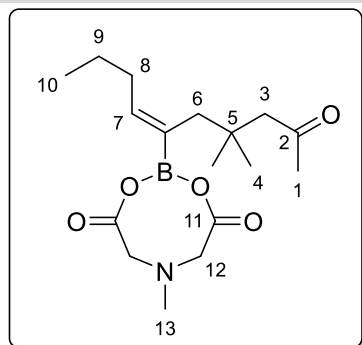
(5.87;2.11): C(7) => C(8)

(2.28;2.11): C(5) => C(8), validation of the (Z) configuration

(2.82;2.28): C(5) => C(13), faint signal

No signal for C(8) => C(6)

(Z)-2-(7,7-dimethyl-9-oxodec-4-en-5-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-40d)



Chemical Formula: $C_{17}H_{28}BNO_5$
Molecular Weight: 337,22

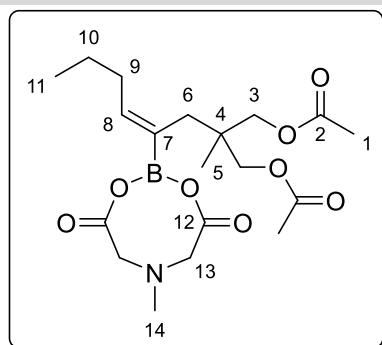
According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-7** (176 mg, 0.80 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39a** (140 mg, 0.40 mmol, 1 equiv.) and needed 10 h for the reaction to go to completion (10 x 0.4 equiv. DLP, 4.0 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 100:0 to 75:25 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40d** as a yellow oil (20 mg, 0.059 mmol, 15% yield, (Z)/(E) = 82:18).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 6.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-C(7), *minor*), 5.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-C(7), *major*), 3.83 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H, H-C(12)), 3.68 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H, H-C(12)), 2.74 (s, 3H, H-C(13)), 2.42 (s, 2H, H-C(3)), 2.20 (s, 2H, H-C(6)), 2.14 – 2.06 (m, 5H, 3H H-C(1) and 2H H-C(8)), 1.43 – 1.31 (m, 2H, H-C(9)), 0.99 (s, 6H, H-C(4)), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-C(10)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 210.1 (C(2)), 167.8 (2C, C(11)), 144.5 (C(7)), 61.9 (2C, C(12)), 54.5 (C(3)), 46.7 (C(13)), 39.2 (C(6)), 36.2 (C(5)), 32.5 (C(8)), 32.4 (C(1)), 28.4 (2C, C(4)), 23.0 (C(9)), 14.4 (C(10)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2952, 1759, 1457, 1338, 1292, 1046, 856.

HRMS (ESI) calculated for $C_{17}H_{29}BNO_5^+ [M+H]^+$: 338.2133, Found: 338.2138.

(Z)-2-methyl-2-(2-(6-methyl-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-yl)hex-2-en-1-yl)propane-1,3-diyl diacetate (VIII-40e)

Chemical Formula: C₁₉H₃₀BNO₈
Molecular Weight: 411,26

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-15** (177 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39a** (105 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and needed 11 h before the reaction was stopped (after 7 hours, 1 equiv. of the xanthate was added, 11 x 0.4 equiv. DLP, 4.4 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (dichloromethane/acetonitrile = 95:5 to 80:20 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40e** as a yellow oil (16 mg, 0.039 mmol, 13% yield, (Z)/(E) = 56:44). *The yield of the reaction based on recovered starting olefin VIII-39a is 15%.*

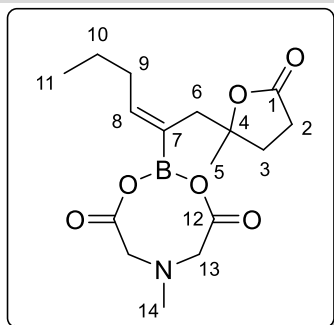
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 6.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-C(8), *major*), 5.93 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H-C(8), *minor*), 4.04 – 3.87 (m, 6H, 4H H-C(3) and 2H H-C(13)), 3.72 – 3.65 (m, 2H, H-C(13)), 2.82 (s, 3H, H-C(14), *major*), 2.75 (s, 3H, H-C(14), *minor*), 2.15 – 2.10 (m, 2H, H-C(9)), 2.07 – 2.05 (m, 2H, H-C(6), *minor*), 2.05 (s, 6H, H-C(1), *major*), 2.05 (s, 6H, H-C(1), *minor*), 1.96 (s, 2H, H-C(6), *major*), 1.47 – 1.36 (m, 2H, H-C(10)), 0.94 (s, 3H, H-C(5), *minor*), 0.94 (s, 3H, H-C(5), *major*), 0.93 – 0.89 (m, 3H, H-C(11)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 171.3 (2C, C(2), *major*), 171.3 (2C, C(2), *minor*), 168.0 (2C, C(12), *minor*), 167.9 (2C, C(12), *major*), 148.7 (C(8), *major*), 144.6 (C(8), *minor*), 68.5 (2C, C(3), *minor*), 68.2 (2C, C(3), *major*), 63.0 (2C, C(13), *major*), 61.9 (2C, C(13), *minor*), 47.2 (C(14), *major*), 46.8 (C(14), *minor*), 40.0 (C(4), *minor*), 39.6 (C(6), *minor*), 38.9 (C(4), *major*), 33.3 (C(6), *major*), 33.1 (C(9), *minor*), 32.1 (C(9), *major*), 23.6 (C(10), *major*), 22.9 (C(10), *minor*), 21.1 (2C, C(1), *major* and *minor*), 19.5 (C(5), *minor*), 19.3 (C(5), *major*), 14.4 (C(11), *minor*), 14.0 (C(11), *major*). (B–C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2949, 1742, 1455, 1238, 1035, 857.

HRMS (ESI) calculated for C₁₉H₃₀BNNaO₈⁺ [M+Na]⁺: 434.1957, Found: 434.1970.

(Z)-6-methyl-2-(1-(2-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)hex-2-en-2-yl)-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-40f)



Chemical Formula: C₁₆H₂₄BNO₆
Molecular Weight: 337,18

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-8** (176 mg, 0.80 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39a** (140 mg, 0.40 mmol, 1 equiv.) and needed 10 h for the reaction to go to completion (9 x 0.4 equiv. DLP, 3.6 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 95:5 to 80:20 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40f** as a white amorphous solid (79 mg, 0.23 mmol, 59% yield, (Z)/(E) = 81:19).

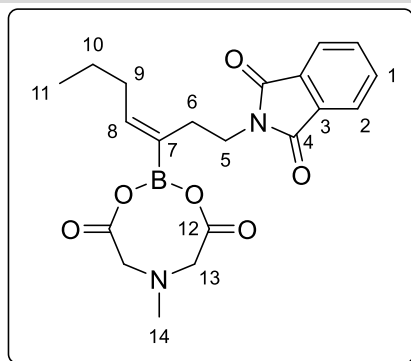
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 6.04 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H-C(8)), 4.19 (d, J = 16.8 Hz, 1H, H-C(13), *minor*), 4.08 (d, J = 16.6 Hz, 1H, H-C(13), *major*), 3.93 – 3.80 (m, 3H, H-C(13)), 2.97 (s, 3H, H-C(14), *minor*), 2.86 (s, 3H, H-C(14), *major*), 2.62 – 2.54 (m, 3H, 2H H-C(2) and 1H H-C(6)), 2.45 (d, J = 13.9 Hz, 1H, H-C(6)), 2.34 – 2.24 (m, 1H, H-C(3)), 2.23 – 2.09 (m, 2H, H-C(9)), 2.06 – 1.96 (m, 1H, H-C(3)), 1.47 – 1.40 (m, 2H, H-C(10)), 1.38 (s, 3H, H-C(5)), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-C(11)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 176.9 (C(1)), 168.0 (C(12)), 167.8 (C(12)), 146.9 (C(8)), 88.1 (C(4)), 63.7 (C(13)), 63.2 (C(13)), 47.6 (C(14)), 39.3 (C(6)), 33.8 (C(3)), 32.3 (C(9)), 29.2 (C(2)), 26.6 (C(5)), 22.6 (C(10)), 14.2 (C(11)). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2959, 2930, 1755, 1623, 1455, 1293, 1033, 1005, 856, 747.

HRMS (ESI) calculated for C₁₆H₂₅BNO₆⁺ [M+H]⁺: 338.1769, Found: 338.1772.

(Z)-2-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)hept-3-en-3-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-40g)



Chemical Formula: $C_{20}H_{23}BN_2O_6$

Molecular Weight: 398,22

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-1** (345 mg, 1.22 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39a** (215 mg, 0.61 mmol, 1 equiv.) and needed 8 h for the reaction to go to completion (8 x 0.4 equiv. DLP, 3.2 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 100:0 to 75:25 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40g** as a white foam (192 mg, 0.48 mmol, 79% yield, (Z)/(E) > 95:5).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.83 (td, J = 1.6, 0.7 Hz, 4H, H-C(1 and 2)), 5.94 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-C(8)), 4.20 (d, J = 16.9 Hz, 2H, H-C(13)), 4.04 (d, J = 16.9 Hz, 2H, H-C(13)), 3.77 – 3.59 (m, 2H, H-C(5)), 2.98 (s, 3H, H-C(14)), 2.51 – 2.37 (m, 2H, H-C(6)), 2.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H, H-C(9)), 1.40 (h, J = 7.4 Hz, 2H, H-C(10)), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-C(11)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 169.1 (2C, C(12)), 168.6 (2C, C(4)), 143.0 (C(8)), 134.8 (2C, C(1)), 133.3 (2C, C(3)), 123.6 (2C, C(2)), 62.7 (2C, C(13)), 47.3 (C(14)), 38.5 (C(5)), 31.3 (C(9)), 29.1 (C(6)), 23.4 (C(10)), 14.3 (C(11)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2950, 1762, 1708, 1395, 1289, 1103, 1036, 862, 720.

HRMS (ESI) calculated for $C_{20}H_{24}BN_2O_6^+$ $[M+H]^+$: 399.1722, Found: 399.1723.

Notable **NOESY** correlation:

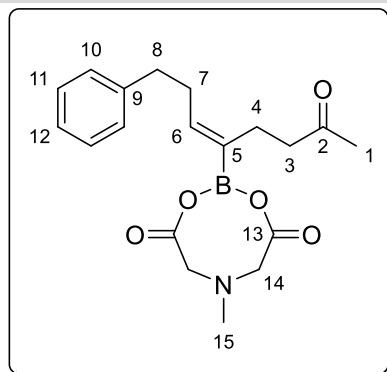
(5.94;2.22): C(8) => C(9)

(2.44;2.22): C(6) => C(9), validation of the (**Z**) configuration

(2.44;2.98): C(6) => C(14), faint signal

No signal for C(8) => C(6)

(Z)-6-methyl-2-(7-oxo-1-phenyloct-3-en-4-yl)-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-40h)



Chemical Formula: C₁₉H₂₄BNO₅

Molecular Weight: 357,21

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-2** (107 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39b** (124 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and needed 8 h for the reaction to go to completion (8 x 0.4 equiv. DLP, 3.2 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 90:10 to 70:30 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40h** as a white foam (54 mg, 0.15 mmol, 51% yield, (Z)/(E) = 95:5).

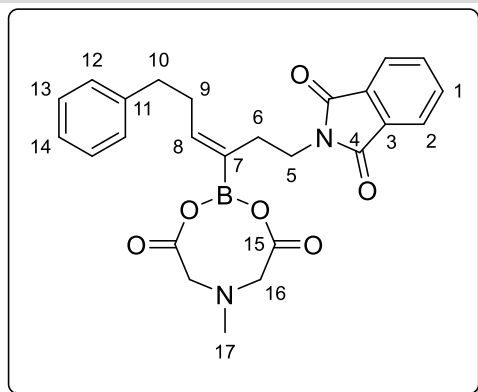
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.27 – 7.22 (m, 2H, H-C(10)), 7.18 – 7.11 (m, 3H, 2H H-C(11) and 1H H-C(12)), 5.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-C(6), *minor*), 5.76 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H-C(6), *major*), 3.80 (d, J = 16.6 Hz, 2H, H-C(14)), 3.53 (d, J = 16.6 Hz, 2H, H-C(14)), 2.73 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H-C(8)), 2.52 – 2.42 (m, 2H, H-C(7)), 2.41 – 2.32 (m, 5H, 3H H-C(15) and 2H H-C(3)), 2.14 – 2.06 (m, 5H, 3H H-C(1) and 2H H-C(4)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 209.3 (C(2)), 168.1 (2C, C(13)), 141.9 (C(9)), 140.7 (C(6)), 128.7 (2C, C(11)), 128.5 (2C, C(10)), 126.1 (C(12)), 61.5 (2C, C(14)), 46.3 (C(15)), 43.7 (C(3)), 35.3 (C(8)), 30.0 (C(1)), 29.6 (C(7)), 23.3 (C(4)). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3012, 2937, 1754, 1706, 1631, 1452, 1336, 1288, 1023, 989, 748, 700.

HRMS (ESI) calculated for C₁₉H₂₅BNO₅⁺ [M+H]⁺: 358.1820, Found: 358.1822.

(Z)-2-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-6-phenylhex-3-en-3-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-40i)



Chemical Formula: $C_{25}H_{25}BN_2O_6$
Molecular Weight: 460,29

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-1** (169 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39b** (124 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and needed 8 h for the reaction to go to completion (8 x 0.4 equiv. DLP, 3.2 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 80:20 to 70:30 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40i** as a white foam (95 mg, 0.21 mmol, 69% yield, (Z)/(E) > 95:5).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.80 – 7.75 (m, 2H, H-C(2)), 7.69 – 7.63 (m, 2H, H-C(1)), 7.25 – 7.17 (m, 2H, H-C(12)), 7.18 – 7.08 (m, 3H, 2H H-C(13) and 1H H-C(14)), 5.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-C(8)), 3.98 (d, $J = 16.8$ Hz, 2H, H-C(16)), 3.72 – 3.53 (m, 4H, 2H H-C(5) and 2H H-C(16)), 2.72 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-C(10)), 2.55 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-C(9)), 2.39 (s, 3H, H-C(17)), 2.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-C(6)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.4 (4C, 2C C(4) and 2C C(15)), 142.8 (C(11)), 141.9 (C(8)), 134.0 (2C, C(1)), 132.2 (2C, C(3)), 128.7 (2C, C(13)), 128.5 (2C, C(12)), 126.0 (C(14)), 123.3 (2C, C(2)), 61.7 (2C, C(16)), 46.2 (C(17)), 37.8 (C(5)), 35.3 (C(10)), 29.6 (C(9)), 28.5 (C(6)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2941, 1759, 1705, 1452, 1394, 1286, 1104, 1027, 751, 718.

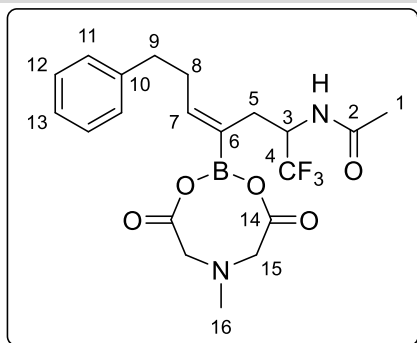
HRMS (ESI) calculated for $C_{25}H_{26}BN_2O_6^+ [M+H]^+$: 461.1878, Found: 461.1880.

Notable **NOESY** correlation:

(2.55;2.26): C(9) \Rightarrow C(6), validation of the (Z) configuration

No signal for C(8) \Rightarrow C(6)

(Z)-N-(1,1,1-trifluoro-4-(6-methyl-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-yl)-7-phenylhept-4-en-2-yl)acetamide (VIII-40j)



Chemical Formula: $C_{20}H_{24}BF_3N_2O_5$
Molecular Weight: 440,23

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-9** (157 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39b** (124 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and needed 8 h for the reaction to go to completion (after 7 hours, 1 equiv. of the xanthate was added, 12 x 0.4 equiv. DLP, 4.8 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 80:20 to 75:25 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40j** as a white foam (68 mg, 0.16 mmol, 52% yield, (Z)/(E) = 97:3).

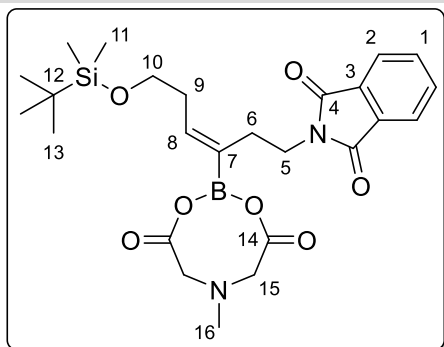
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, Acetone- d_6) 7.31 – 7.23 (m, 4H, H-C(11 or 12)), 7.20 – 7.12 (m, 1H, H-C(13)), 7.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H, N-H), 5.95 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H-C(7)), 4.78 – 4.67 (m, 1H, H-C(3)), 4.21 – 4.13 (m, 2H, H-C(15)), 3.95 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H-C(15)), 3.88 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H-C(15)), 2.79 – 2.74 (m, 2H, H-C(9)), 2.72 (s, 3H, H-C(16)), 2.67 – 2.51 (m, 2H, H-C(8)), 2.46 – 2.37 (m, 2H, H-C(5)), 1.93 (s, 3H, H-C(1)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, Acetone- d_6) 170.2 (C(2)), 169.1 (C(14)), 168.8 (C(14)), 143.3 (C(7)), 142.9 (C(10)), 129.3 (2C, C(11 or 12)), 129.2 (2C, C(11 or 12)), 126.7 (C(13)), 126.7 (q, J = 281.7 Hz, C(4)), 62.4 (C(15)), 62.4 (C(15)), 51.4 (q, J = 29.2 Hz, (C(3))), 46.9 (C(16)), 36.0 (C(9)), 31.1 (C(8)), 27.9 (C(5)), 22.8 (C(1)). (B- \underline{C} not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 3319, 2960, 1760, 1669, 1541, 1452, 1261, 1170, 1124, 1027, 752.

HRMS (ESI) calculated for $C_{20}H_{25}BF_3N_2O_5^+ [M+H]^+$: 441.1803, Found: 441.1805.

(Z)-2-(6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)hex-3-en-3-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-40k)



Chemical Formula: C₂₅H₃₅BN₂O₇Si
Molecular Weight: 514,46

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-1** (169 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39c** (140 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and needed 7 h for the reaction to go to completion (7 x 0.4 equiv. DLP, 2.8 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 100:0 to 75:25 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40k** as a white foam (133 mg, 0.26 mmol, 86% yield, (Z)/(E) > 95:5).

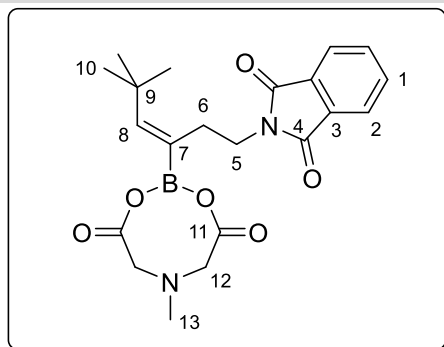
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.84 – 7.76 (m, 2H, H-C(2)), 7.74 – 7.64 (m, 2H, H-C(1)), 6.03 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H-C(8)), 4.06 – 3.91 (m, 2H, H-C(15)), 3.89 – 3.78 (m, 2H, H-C(15)), 3.76 – 3.64 (m, 4H, 2H H-C(5) and 2H H-C(10)), 2.86 (s, 3H, H-C(16)), 2.54 – 2.32 (m, 4H, 2H H-C(6) and 2H H-C(9)), 0.86 (s, 9H, H-C(13)), 0.03 (s, 6H, H-C(11)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 168.4 (2C, C(4)), 168.3 (C(14)), 168.3 (C(14)), 140.7 (C(8)), 134.0 (2C, C(1)), 132.3 (2C, C(3)), 123.3 (2C, C(2)), 62.7 (C(10)), 62.1 (2C, C(15)), 46.8 (C(16)), 37.8 (C(5)), 32.3 (C(9)), 28.7 (C(6)), 26.1 (3C, C(13)), 18.4 (C(12)), -5.2 (2C, C(11)). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2953, 2929, 1764, 1707, 1467, 1394, 1289, 1252, 1086, 1031, 835, 716.

HRMS (ESI) calculated for C₂₅H₃₆BN₂O₇Si⁺ [M+H]⁺: 515.2379, Found: 515.2374.

(Z)-2-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-5,5-dimethylhex-3-en-3-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-40I)



Chemical Formula: $C_{21}H_{25}BN_2O_6$
Molecular Weight: 412,25

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-1** (169 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39d** (169 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and needed 9 h for the reaction to go to completion (after 7 hours, 1 equiv. of the xanthate was added, 9 x 0.4 equiv. DLP, 3.6 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 100:0 to 70:30 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40I** as a white foam (40 mg, 0.10 mmol, 33% yield, (Z)/(E) > 95:5).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, Acetone- d_6) 7.86 – 7.81 (m, 4H, H-C(1 and 2)), 5.97 (s, 1H, H-C(8)), 4.20 (d, J = 16.9 Hz, 2H, H-C(12)), 4.06 (d, J = 16.9 Hz, 2H, H-C(12)), 3.82 – 3.74 (m, 2H, H-C(5)), 2.99 (s, 3H, H-C(13)), 2.66 – 2.57 (m, 2H, H-C(6)), 1.24 (s, 9H, H-C(10)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, Acetone) 168.9 (2C, C(11)), 168.8 (2C, C(4)), 151.9 (C(8)), 134.8 (2C, C(1)), 133.3 (2C, C(3)), 123.6 (2C, C(2)), 62.9 (2C, C(12)), 47.4 (C(13)), 39.2 (C(5)), 34.8 (C(9)), 31.6 (3C, C(10)), 30.4 (C(6)). (B- \underline{C} not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2953, 1763, 1708, 1393, 1289, 1037, 846, 719.

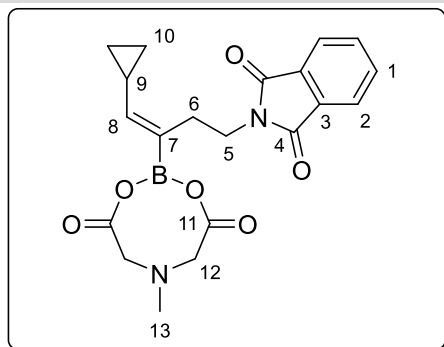
HRMS (ESI) calculated for $C_{21}H_{26}BN_2O_6^+ [M+H]^+$: 413.1878, Found: 413.1875.

Notable **NOESY** correlation:

(2.63;1.25): C(6) \Rightarrow C(10), validation of the (Z) configuration

No signal for C(8) \Rightarrow C(6)

(Z)-2-(1-cyclopropyl-4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)but-1-en-2-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (24m)



Chemical Formula: $C_{20}H_{21}BN_2O_6$
Molecular Weight: 396,21

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-1** (146 mg, 0.52 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39f** (90 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.) and needed 5 h for the reaction to go to completion (5 x 0.4 equiv. DLP, 2.0 equiv. overall). To the cooled reaction mixture was added 1 mL of DCM, and then slowly 20 mL of petroleum ether to precipitate the product (*the DLP residues dissolves in the PE*). The resulting solid was collected by filtration, washed twice with petroleum ether to afford the desired product **VIII-40m** as a white amorphous solid (93 mg, 0.23 mmol, 90% yield, (Z)/(E) > 95:5).

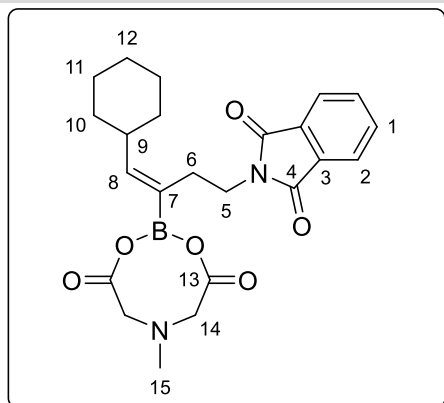
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, DMSO- d_6) 7.86 – 7.82 (m, 4H, H-C(1 and 2)), 5.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H-C(8)), 4.16 (d, J = 17.2 Hz, 2H, H-C(12)), 3.96 (d, J = 17.2 Hz, 2H, H-C(12)), 3.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H-C(5)), 2.67 (s, 3H, H-C(13)), 2.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H-C(6)), 1.67 – 1.55 (m, 1H, H-C(9)), 0.53 – 0.47 (m, 2H, H-C(10)), 0.24 – 0.18 (m, 2H, H-C(10)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, DMSO- d_6) 169.2 (2C, C(11)), 167.9 (2C, C(4)), 145.3 (C(8)), 134.2 (2C, C(1)), 131.8 (2C, C(3)), 122.8 (2C, C(2)), 61.6 (2C, C(12)), 46.6 (C(13)), 37.5 (C(5)), 27.9 (C(6)), 10.7 (C(9)), 7.1 (2C, C(10)). (B- \underline{C} not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2949, 1767, 1740, 1704, 1626, 1435, 1396, 1339, 1298, 1096, 1033, 988, 863, 721.

HRMS (ESI) calculated for $C_{20}H_{22}BN_2O_6^+$ $[M+H]^+$: 397.1565, Found: 397.1555.

(Z)-2-(1-cyclohexyl-4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)but-1-en-2-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-40n)



Chemical Formula: C₂₃H₂₇BN₂O₆

Molecular Weight: 438,29

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-1** (169 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39g** (117 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and needed 10 h for the reaction to go to completion (after 7 hours, 1 equiv. of the xanthate was added, 10 x 0.4 equiv. DLP, 4.0 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 100:0 to 70:30 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40n** as a white foam (98 mg, 0.22 mmol, 75% yield, (Z)/(E) > 95:5).

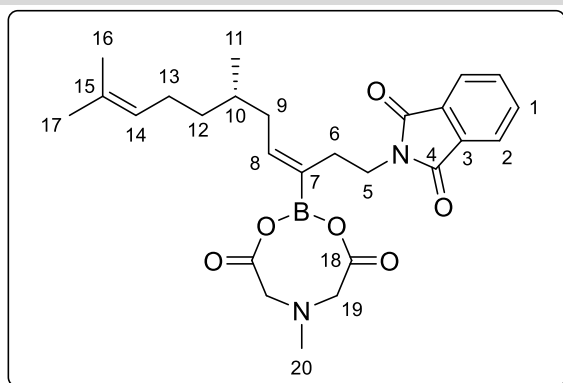
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, Acetone-*d*₆) 7.87 – 7.80 (m, 4H, H-C(1 and 2)), 5.72 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-C(8)), 4.20 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H-C(14)), 4.03 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H, H-C(14)), 3.75 – 3.66 (m, 2H, H-C(5)), 2.97 (s, 3H, H-C(15)), 2.60 – 2.49 (m, 1H, H-C(9)), 2.49 – 2.42 (m, 2H, H-C(6)), 1.69 – 1.58 (m, 3H, 2H H-C(11) and 1H H-C(12)), 1.54 – 1.46 (m, 2H, H-C(10)), 1.32 – 0.97 (m, 5H, H-C(10-12)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, Acetone-*d*₆) 169.2 (2C, C(13)), 168.6 (2C, C(4)), 148.7 (C(8)), 134.8 (2C, C(1)), 133.3 (2C, C(3)), 123.6 (2C, C(2)), 62.6 (2C, C(14)), 47.3 (C(15)), 39.1 (C(5)), 38.3 (C(9)), 33.8 (2C, C(10)), 29.2 (C(6)), 26.7 (C(12)), 26.5 (2C, C(11)). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2923, 2849, 1760, 1704, 1448, 1393, 1287, 1087, 1032, 960, 847, 717.

HRMS (ESI) calculated for C₂₃H₂₈BN₂O₆⁺ [M+H]⁺: 439.2035, Found: 439.2038.

(S,Z)-2-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-6,10-dimethylundeca-3,9-dien-3-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-40o)



Chemical Formula: $C_{26}H_{33}BN_2O_6$
Molecular Weight: 480,37

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-1** (169 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39e** (129 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and needed 7 h for the reaction to go to completion (7 x 0.4 equiv. DLP, 2.8 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 100:0 to 80:20 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40o** as a white amorphous solid (65 mg, 0.14 mmol, 45% yield, (Z)/(E) = 90:10).

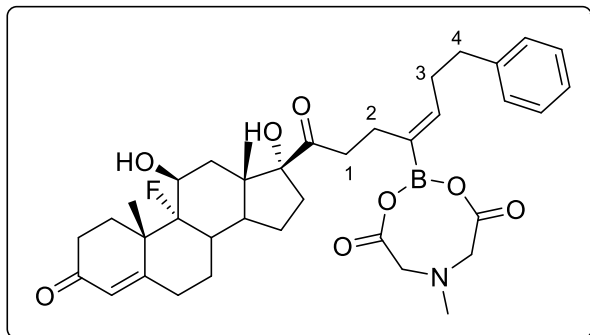
1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.81 – 7.77 (m, 2H, H-C(2)), 7.69 – 7.65 (m, 2H, H-C(1)), 6.05 – 5.99 (m, 1H, H-C(8)), 5.05 (tt, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H, H-C(14)), 4.03 (d, J = 16.7 Hz, 2H, H-C(19)), 3.84 (dd, J = 16.6, 1.5 Hz, 2H, H-C(19)), 3.70 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 2H, H-C(5)), 2.86 (s, 3H, H-C(20)), 2.38 (td, J = 7.6, 4.2 Hz, 2H, H-C(6)), 2.20 (dt, J = 14.7, 6.2 Hz, 1H, H-C(9)), 2.08 (dt, J = 14.9, 7.7 Hz, 1H, H-C(9)), 2.01 – 1.89 (m, 2H, H-C(13)), 1.66 (d, J = 1.3 Hz, 3H, H-C(16)), 1.60 – 1.56 (m, 3H, H-C(17)), 1.57 – 1.48 (m, 1H, H-C(10)), 1.39 – 1.29 (m, 1H, H-C(12)), 1.19 – 1.11 (m, 1H, H-C(12)), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-C(11)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.5 (2C, C(4)), 168.1 (C(18)), 168.0 (C(18)), 143.4 (C(8)), 134.0 (2C, C(1)), 132.3 (2C, C(3)), 131.4 (C(15)), 124.8 (C(14)), 123.3 (2C, C(2)), 62.1 (2C, C(19)), 46.8 (C(20)), 37.7 (C(5)), 37.1 (C(12)), 35.9 (C(9)), 33.0 (C(10)), 28.7 (C(6)), 25.9 (C(16)), 25.7 (C(13)), 19.8 (C(11)), 17.8 (C(17)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2924, 1764, 1705, 1394, 1289, 1087, 1031, 908, 715.

HRMS (ESI) calculated for $C_{26}H_{34}BN_2O_6^+ [M+H]^+$: 481.2504, Found: 481.2504.

2-((Z)-7-((9R,10S,11S,13S,17R)-9-fluoro-11,17-dihydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-7-oxo-1-phenylhept-3-en-4-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-40p)



Chemical Formula: C₃₇H₄₇BFNO₈
Molecular Weight: 663,59

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-12** (291 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39b** (124 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and needed 8 h for the reaction to go to completion (8 x 0.4 equiv. DLP, 3.2 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 90:10 to 70:30 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40p** as a white foam (154 mg, 0.23 mmol, 77% yield, (Z)/(E) = 95:5).

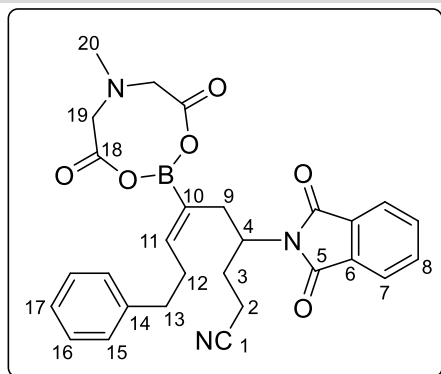
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, Acetone-*d*₆) 7.32 – 7.22 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.16 (m, 1H, CH_{Ar}), 5.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, **CH=CB**), 5.71 – 5.64 (m, 1H, C=**CH**-C=O), 4.40 – 4.30 (m, 1H, C(OH)H-CF), 4.30 – 4.15 (m, 3H, 2H CH₂BMIDA and OH), 4.07 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, CH₂BMIDA), 3.91 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH₂BMIDA), 3.78 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, OH), 2.87 – 2.72 (m, 6H), 2.73 – 2.52 (m, 4H), 2.49 – 2.34 (m, 6H), 2.31 – 2.21 (m, 3H), 2.07 – 2.02 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.59 (s, 3H, CF-C-**CH**₃), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.37 – 1.27 (m, 1H), 0.81 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, Acetone) 212.0 (C=O), 198.0 (C=CH-C=O), 170.7 (C=CH-C=O), 169.5 (C=O_{BMIDA}), 169.1 (C=O_{BMIDA}), 143.0 (C_{Ar}), 139.7 (**CH=CB**), 129.3 (2C, CH_{Ar}), 129.1 (2C, CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 125.1 (C=**CH**-C=O), 100.7 (d, *J* = 171.5 Hz, C-F), 90.8 (C-OH), 71.3 (d, *J* = 37.9 Hz, C(OH)H-CF), 62.7 (CH₂BMIDA), 62.6 (CH₂BMIDA), 47.4 (CH₃BMIDA), 46.6 (C_{quat}), 46.3 (CH), 44.7 (d, *J* = 20.2 Hz, C-CF), 40.0 (CH₂, C(1)), 36.8 (CH₂), 36.2 (CH₂, C(4)), 35.1 (d, *J* = 19.9 Hz, CH-CF), 34.4 (CH₂), 33.4 (CH₂), 31.5 (CH₂), 30.7 (CH₂, C(3)), 29.2 (d, *J* = 4.2 Hz, CH₂), 27.1 (d, *J* = 3.2 Hz, CH₂), 24.8 (CH₂, C(2)), 24.2 (CH₂), 22.1 (d, *J* = 5.9 Hz, CF-C-**CH**₃), 17.5 (CH₃). (B-C not observed).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3466, 2940, 1751, 1704, 1658, 1453, 1337, 1293, 1246, 1028, 889, 729.

HRMS (ESI) calculated for C₃₇H₄₈BFNO₈⁺ [M+H]⁺: 664.3452, Found: 664.3462.

(Z)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-6-(6-methyl-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-yl)-9-phenylnon-6-enenitrile (VIII-40q)



Chemical Formula: $C_{28}H_{28}BN_3O_6$
Molecular Weight: 513,36

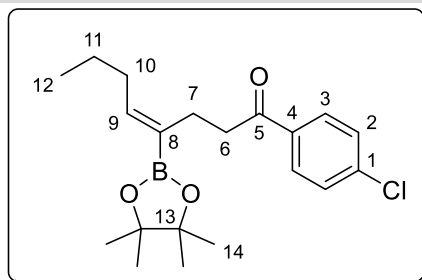
According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-11** (201 mg, 0.60 mmol, 2 equiv.), vinyl boronate **VIII-39b** (124 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) and needed 10 h for the reaction to go to completion (after 7 hours, 1 equiv. of the xanthate was added, 10 x 0.4 equiv. DLP, 4.0 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (diethyl ether/acetone = 90:10 to 70:30 gradient) afforded the product with impurities that was then washed (2x 1:9 DCM/petroleum ether) to afford the desired product **VIII-40q** as a white foam (107 mg, 0.21 mmol, 69% yield, (Z)/(E) = 85:15).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.80 (dd, $J = 5.6, 3.0$ Hz, 2H, H-C(7)), 7.74 – 7.67 (m, 2H, H-C(8)), 7.22 (m, 2H, H-C(15 or 16), *major*), 7.16 – 7.07 (m, 3H, 2H H-C(15 or 16) and H-C(17)), 6.95 (m, 2H, H-C(15 or 16), *minor*), 5.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-C(11), *minor*), 5.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-C(11), *major*), 4.55 – 4.46 (m, 1H, H-C(4), *minor*), 4.45 – 4.36 (m, 1H, H-C(4), *major*), 4.06 (d, $J = 17.8$ Hz, 2H, H-C(19), *minor*), 3.90 (t, $J = 17.1$ Hz, 2H, H-C(19), *major*), 3.76 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H-C(19), *minor*), 3.62 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H-C(19), *major* and *minor*), 3.46 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, H-C(19), *major*), 2.77 – 2.48 (m, 5H, 2H H-C(13), 1H H-C(3), 1H H-C(9) and 1H H-C(12) and 3H, H-C(20) *minor*), 2.41 (dd, $J = 13.2, 6.2$ Hz, 1H, H-C(9)), 2.35 – 2.28 (m, 3H, 2H H-C(2) and H-C(12)), 2.27 (s, 3H, H-C(20), *major*), 2.15 – 2.05 (m, 1H, H-C(3)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.7 (2C, C(5)), 168.6 (C(18)), 168.1 (C(18)), 143.2 (C(11)), 141.8 (C(14)), 134.3 (2C, C(8)), 131.8 (2C, C(6)), 128.6 (2C, C(15 or 16)), 128.6 (2C, C(15 or 16)), 126.2 (C(17)), 123.5 (2C, C(7)), 119.3 (C(1)), 61.5 (C(19)), 61.4 (C(19)), 51.4 (C(4)), 46.0 (C(20)), 35.1 (C(13)), 32.5 (C(9)), 29.7 (C(12)), 27.3 (C(3)), 15.1 (C(2)). (B-C not observed).

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2941, 2251, 1760, 1705, 1453, 1373, 1286, 1026, 907, 719.

HRMS (ESI) calculated for $C_{28}H_{29}BN_3O_6^+$ $[M+H]^+$: 514.2144, Found: 514.2152.

(Z)-1-(4-chlorophenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oct-4-en-1-one (VIII-38c)Chemical Formula: C₂₀H₂₈BClO₃

Molecular Weight: 362,70

Based on a literature procedure.¹¹

A 10 mL flame-dried flask was charged with MIDA boronate **VIII-40a** (78 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), NaHCO₃ (86 mg, 1.0 mmol, 5 equiv.), pinacol (36 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) and methanol (2 mL). The suspension was stirred for 3 hours at 45°C with a heating block, then cooled down to rt, filtered over celite (washed with acetone). The filtrates were concentrated and the leftover methanol azeotropically removed with toluene (1x 2.5 mL). To the resulting crude was added NaHCO₃ (86 mg, 1.0 mmol, 5 equiv.), finely ground CaCl₂ (112 mg, 1.0 mmol, 5 equiv.) and toluene. The suspension was stirred for 1 h at rt, then filtered through celite (washed with acetone) and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 95:5 to 80:20 gradient) afforded the desired product **VIII-38c** as a colorless oil (59 mg, 0.16 mmol, 81% yield, (Z)/(E) = 85:15).

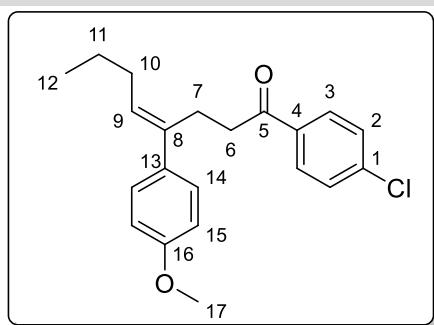
¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 8.01 – 7.85 (m, 2H, H-C(3)), 7.47 – 7.38 (m, 2H, H-C(2)), 6.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-C(9), *major*), 6.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-C(9), *minor*), 3.03 – 2.92 (m, 2H, H-C(6)), 2.57 – 2.43 (m, 2H, H-C(7)), 2.35 – 2.25 (m, 2H, H-C(10), *minor*), 2.12 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-C(10), *major*), 1.48 – 1.36 (m, 2H, H-C(11)), 1.28 (s, 12H, H-C(14), *minor*), 1.26 (s, 12H, H-C(14), *major*), 0.94 – 0.83 (m, 3H, H-C(12)).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 199.4 (C(5)), 148.6 (C(9), *major*), 147.6 (C(9), *minor*), 139.3 (C(1)), 135.4 (C(4)), 129.9 (2C, C(3)), 128.9 (2C, C(2)), 83.3 (2C, C(13), *major*), 83.1 (2C, C(13), *minor*), 40.2 (C(6), *minor*), 39.2 (C(6), *major*), 33.1 (C(10), *minor*), 32.7 (C(7), *minor*), 30.7 (C(10), *major*), 25.0 (4C, C(14), *minor*), 25.0 (4C, C(14), *major*), 24.2 (C(7), *major*), 23.1 (C(11), *minor*), 22.4 (C(11), *major*), 14.2 (C(12), *major*), 13.8 (C(12), *minor*). (B-C not observed).

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2969, 1685, 1630, 1589, 1455, 1406, 1377, 1303, 1143, 1092, 1015, 844.

HRMS (ESI) calculated for C₂₀H₂₉BClO₃⁺ [M+H]⁺: 363.1893, Found: 363.1892.

¹¹ E. M. Woerly, J. Roy, M. D. Burke, *Nature Chem* **2014**, 6, 484–491.

(E)-1-(4-chlorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)oct-4-en-1-one (VIII-44)Chemical Formula: $C_{21}H_{23}ClO_2$

Molecular Weight: 342,86

Based on a literature procedure.¹²

Catalyst solution: In a 10 mL flame dried flask under Argon was added $Pd(OAc)_2$ (2.8 mg, 0.012 mmol, 5 mol%), *XPhos* (11.3 mg, 0.024 mmol, 9.5 mol%) and THF (2 mL). The solution was stirred at rt for 20 minutes prior to use.

A 25 mL flame-dried flask under Argon was charged with MIDA boronate **VIII-40a** (98 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), 4-iodoanisole (77 mg, 0.33 mmol, 1.3 equiv.), ground NaOH (80 mg, 2.0 mmol, 8 equiv.) and THF (5.5 mL). The solution of catalyst was added to the mixture followed by degassed water (1.5 mL). The reaction was stirred at rt for 1.5 h, then placed in a funnel containing a phosphate buffer (50 mL, 0.5M, pH 7.0) and extracted with Et_2O (3x50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 95:5 gradient) afforded the desired product **VIII-44** as a colorless oil (57 mg, 0.17 mmol, 67% yield, (Z)/(E) = 88:12).

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.83 – 7.77 (m, 2H, H-C(3)), 7.40 – 7.36 (m, 2H, H-C(2)), 7.30 – 7.26 (m, 2H, H-C(15), *major*), 7.11 – 7.06 (m, 2H, H-C(15), *minor*), 6.87 – 6.83 (m, 2H, H-C(14)), 5.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-C(9), *major*), 5.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-C(9), *minor*), 3.82 (s, 3H, H-C(17), *minor*), 3.81 (s, 3H, H-C(17), *major*), 2.92 (s, 4H H-C(6 and 7) *major* and 2H H-C(6) *minor*), 2.79 – 2.71 (m, 2H, H-C(7), *minor*), 2.17 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-C(10), *major*), 1.93 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-C(10), *minor*), 1.46 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-C(11), *major*), 1.32 (dt, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 2H, H-C(11), *minor*), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-C(12), *major*), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-C(12), *minor*).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 198.9 (C(5), *minor*), 198.9 (C(5), *major*), 158.8 (C(16), *major*), 158.4 (C(16), *minor*), 139.5 (C(1), *major*), 139.4 (C(1), *minor*), 138.8 (C(13), *minor*), 137.9 (C(13), *major*), 135.4 (C(4), *minor*), 135.3 (C(4), *major*), 134.9 (C(8), *major*), 132.7

¹² H. M. S. Haley, A. G. Hill, A. I. Greenwood, E. M. Woerly, C. M. Rienstra, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15227–15240.

(C(8), *minor*), 129.7 (2C, C(3), *minor*), 129.6 (2C C(3) *major* and 2C C(15) *minor*), 128.9 (3C (2C C(2) and C(9)) *major* and 2C C(2) *minor*), 128.3 (C(9), *minor*), 127.5 (2C, C(15), *major*), 113.9 (2C, C(14), *major*), 113.7 (2C, C(14), *minor*), 55.4 (C(17), *major*), 55.3 (C(17), *minor*), 37.8 (C(6), *minor*), 37.7 (C(6), *major*), 34.1 (C(7), *minor*), 31.1 (C(10), *minor*), 30.7 (C(10), *major*), 24.3 (C(7), *major*), 23.3 (C(11), *minor*), 23.2 (C(11), *major*), 14.0 (C(12), *major*), 13.9 (C(12), *minor*).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2957, 2869, 1684, 1607, 1588, 1572, 1510, 1460, 1285, 1244, 1178, 1091, 1035, 1013, 978, 828.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 343.1459, Found: 343.1461.

Notable **NOESY** correlation:

For the *major* product

(2.91;2.17): C(7) \Rightarrow C(10), validation of the (**E**) configuration

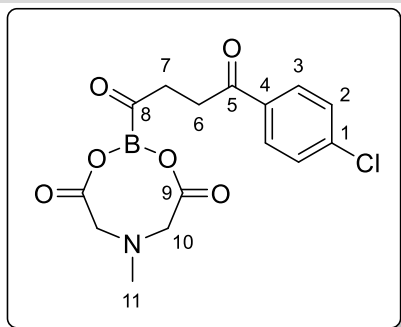
No signal for C(9) \Rightarrow C(7)

For the *minor* product

(5.47;2.74): C(9) \Rightarrow C(7), validation of the (**Z**) configuration

No signal for C(10) \Rightarrow C(7)

2-(4-(4-chlorophenyl)-4-oxobutanoyl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (VIII-45)



Chemical Formula: $C_{15}H_{15}BClNO_6$
Molecular Weight: 351,55

Based on a literature procedure.¹³

A 25 mL flame-dried three-neck flask under argon was charged with MIDA boronate **VIII-40a** (78 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), dry acetone (2 mL) and pyridine (0.48 mL, 6.0 mmol, 30 equiv.). The yellow solution was cooled to -78°C and a stream of O_2/O_3 was bubbled in the solution until disappearance of the yellow color (for 5 minutes, the solution turns lightly blue). The ozone was stopped and O_2 was bubbled through the solution to remove any leftover ozone. The reaction was brought back to room temperature, transferred to a one-neck flask then concentrated under reduced pressure. Purification of the crude by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane/acetonitrile = 95:5 to 80:20 gradient) afforded the desired product **VIII-45** as a beige amorphous solid (46 mg, 0.21 mmol, 65% yield).

^1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, Acetonitrile- d_3) 7.98 – 7.93 (m, 2H, H-C(3)), 7.54 – 7.48 (m, 2H, H-C(2)), 4.05 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H, H-C(10)), 3.91 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H, H-C(10)), 3.23 – 3.16 (m, 2H, H-C(7)), 3.08 – 3.00 (m, 2H, H-C(6)), 2.86 (s, 3H, H-C(11)).

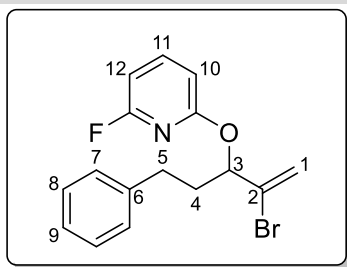
^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CD_3CN) 198.9 (C(5)), 169.1 (2C, C(9)), 139.6 (C(1)), 136.4 (C(4)), 130.6 (2C, C(3)), 129.7 (2C, C(2)), 63.0 (2C, C(10)), 47.5 (C(11)), 41.2 (C(6)), 31.9 (C(7)). (B- $\underline{\text{C}}$ not observed).

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2960, 1767, 1678, 1590, 1400, 1280, 1060, 991, 833.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BClNO}_6^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 352.0754, Found: 352.0763.

¹³ J. Taguchi, T. Ikeda, R. Takahashi, I. Sasaki, Y. Ogasawara, T. Daiiri, N. Kato, Y. Yamamoto, J. W. Bode, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 13847–13851.

2-((2-bromo-5-phenylpent-1-en-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine (VIII-46)



Chemical Formula: C₁₆H₁₅BrFNO
Molecular Weight: 336,20

According to a modified literature procedure,¹⁴ vinyl boronate **VIII-35b** (306 mg, 0.80 mmol, 1 equiv.) was dissolved in MeOH (8 mL) and water (8 mL). Then CuBr₂ (535 mg, 2.4 mmol, 3 equiv.) was added to the solution that was then stirred at 80°C on a heatblock under nitrogen for 16h. The reaction was brought to room temperature, then water (32 mL) and ethyl acetate (16 mL) were added and the mixture was extracted twice with ethyl acetate (2x 16 mL). The combined organic layers were washed twice with brine then dried on Na₂SO₄ and concentrated under rotary evaporation. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/dichloromethane = 90:10 to 85:15 gradient) afforded the desired product **VIII-46** as a transparent oil (198 mg, 0.59 mmol, 74% yield).

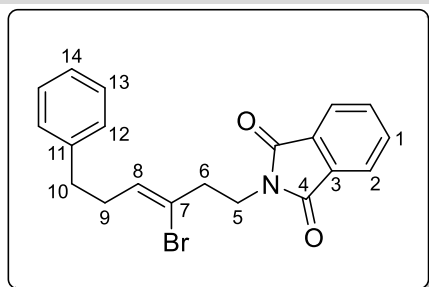
¹H NMR (δ , ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.73 – 7.62 (m, 1H, H-C(11)), 7.31 – 7.25 (m, 2H, H-C(7 or 8)), 7.24 – 7.18 (m, 3H, 2H H-C(7 or 8) and 1H H-C(9)), 6.70 – 6.63 (m, 1H, H-C(10)), 6.54 – 6.45 (m, 1H, H-C(12)), 5.99 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H, H-C(1)), 5.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-C(1)), 5.53 (dd, J = 7.0, 6.0 Hz, 1H, H-C(3)), 2.80 – 2.69 (m, 2H, H-C(4)), 2.27 – 2.13 (m, 2H, H-C(5)).

¹³C NMR (δ , ppm) (101 MHz, CDCl₃) 162.0 (d, J = 241.1 Hz, C_{Ar}-F), 161.7 (d, J = 13.5 Hz, C_{Ar}-O), 143.1 (d, J = 8.0 Hz, C(11)), 141.3 (C(6)), 132.2 (C(2)), 128.6 (C(7 or 8)), 128.6 (C(7 or 8)), 126.2 (C(9)), 119.7 (C(1)), 107.8 (d, J = 5.1 Hz, C(10)), 101.0 (d, J = 35.5 Hz, C(12)), 77.7 (C(3)), 34.9 (C(5)), 31.4 (C(4)).

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2938, 1609, 1572, 1439, 1311, 1227, 1013, 901, 788, 745.

HRMS (ESI) calculated for C₁₆H₁₆BrFNO⁺ [M+H]⁺: 336.0394, Found: 336.0396.

¹⁴ J. Chen, S. Gao, J. D. Gorden, M. Chen, *Org. Lett.* **2019**, 21, 4638–4641

(Z)-2-(3-bromo-6-phenylhex-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione (VIII-47)Chemical Formula: $C_{20}H_{18}BrNO_2$

Molecular Weight: 384,27

According to the general procedure **D**, the reaction was carried out with xanthate **Xa-1** (225 mg, 0.80 mmol, 2 equiv.), vinyl bromide **VIII-46** (134 mg, 0.40 mmol, 1 equiv.) and needed 5 h for the reaction to go to completion (5 x 0.4 equiv. DLP, 2.0 equiv. overall). Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate = 100:0 to 85:15 gradient) afforded the desired product **VIII-47** as a transparent oil (86 mg, 0.22 mmol, 56% yield, (Z)/(E) = 83:17). *The product was difficult to purify and required a second column chromatography, the hydroxyfluoropyridine is just slightly more apolar, the starting xanthate slightly more polar and the reduced xanthate has roughly the same polarity than the product.*

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.88 – 7.81 (m, 2H, H-C(2)), 7.75 – 7.68 (m, 2H, H-C(1)), 7.25 – 7.13 (m, 3H, 2H H-C(12 or 13) and 1H H-C(14)), 7.10 – 7.05 (m, 2H, H-C(12 or 13)), 5.96 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-C(8), *minor*), 5.70 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-C(8), *major*), 3.95 – 3.87 (m, 2H, H-C(5), *major*), 3.89 – 3.81 (m, 2H, H-C(5), *minor*), 2.86 – 2.77 (m, 2H, H-C(6)), 2.59 – 2.51 (m, 2H, H-C(10)), 2.45 – 2.38 (m, 2H, H-C(9), *major*), 2.32 – 2.22 (m, 2H, H-C(9), *minor*).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 168.2 (2C, C(4), *major* and *minor*), 141.3 (C(11), *major*), 140.8 (C(11), *minor*), 134.1 (C(8), *minor*), 134.1 (2C, C(1), *major*), 134.0 (2C, C(1), *minor*), 132.1 (2C, C(3), *major* and *minor*), 130.7 (C(8), *major*), 128.5 (2C, C(12 or 13), *minor*), 128.5 (2C, C(12 or 13), *minor*), 128.4 (2C, C(12 or 13), *major*), 128.4 (2C, C(12 or 13), *major*), 126.2 (C(14), *major*), 126.1 (C(14), *minor*), 124.2 (C(7), *major*), 123.4 (2C, C(2), *minor*), 123.4 (2C, C(2), *major*), 121.3 (C(7), *minor*), 40.3 (C(6), *major*), 36.9 (C(5), *major*), 36.5 (C(5), *minor*), 35.4 (C(10), *minor*), 34.5 (C(6), *minor*), 34.3 (C(10), *major*), 33.1 (C(9), *major*), 31.5 (C(9), *minor*).

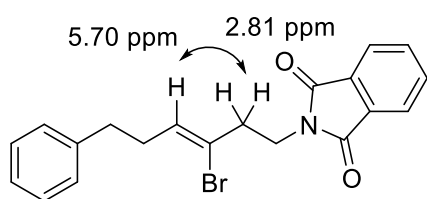
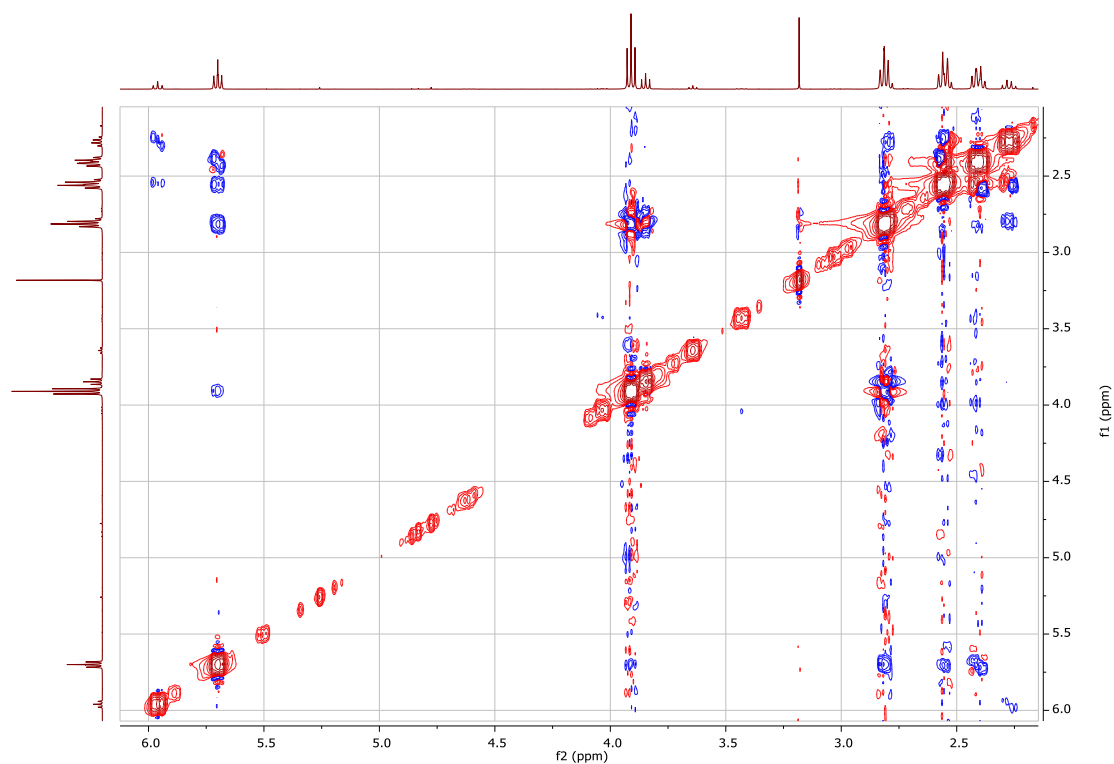
IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 2927, 1773, 1707, 1613, 1435, 1392, 1360, 1187, 1119, 1002, 908, 871, 792, 716.

HRMS (ESI) calculated for $C_{20}H_{18}BrNNaO_2^+ [M+Na]^+$: 406.0413, Found: 406.0410.

Notable **NOESY** correlation:

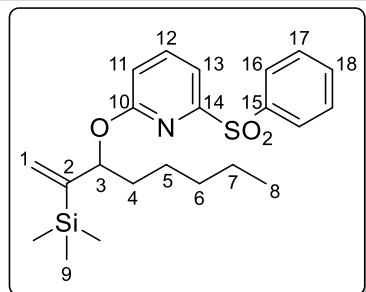
(5.70;2.81): C(6) \Rightarrow C(8), validation of the (Z) configuration of the major isomer

No signal for C(6) => C(8) in the minor (**E**) isomer



IX. Synthèse de silanes alcéniques¹

2-(phenylsulfonyl)-6-((2-(trimethylsilyl)oct-1-en-3-yl)oxy)pyridine (IX-6)



Chemical Formula: C₂₂H₃₁NO₃SSi
Molecular Weight: 417,64

In a flame-dried flask under argon, at 0°C, to a solution of **IX-2a** (600 mg, 3.0 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) was added NaH (132 mg, 60% in oil, 1.1 equiv.) and the resulting mixture was stirred for 1h at rt. Then 2,6-di(phenylsulfonyl)pyridine² (1.08 g, 3.0 mmol, 1 equiv.) was added portionwise at 0°C. The reaction mixture was then stirred for 30 minutes at 0°C and 25h at rt. EtOAc and H₂O were then added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/Et₂O : 85:15) afforded the pyridine **IX-6** (839 mg, 2.01 mmol, 67%).

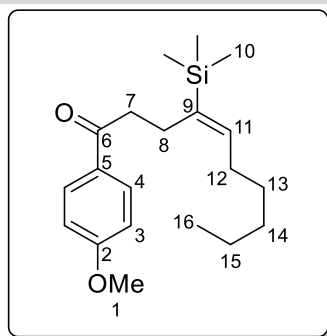
¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 8.05 – 7.98 (m, 2H, H-C(17)), 7.76 – 7.69 (m, 2H, H-C(12) and H-C(13)), 7.63 – 7.55 (m, 1H, H-C(18)), 7.54 – 7.46 (m, 2H, H-C(16)), 6.82 (m, 1H, H-C(11)), 5.66 (dd, *J* = 2.5, 1.2 Hz, 1H, H-C(1)), 5.59 – 5.51 (m, 1H, H-C(3)), 5.34 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H, H-C(1)), 1.74 – 1.52 (m, 2H, H-C(4)), 1.34 – 1.13 (m, 6H, H-C(5-7)), 0.89 – 0.81 (m, 3H, H-C(8)), 0.00 (s, 9H, H-C(9)).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 163.6 (C(10)), 155.7 (C(14)), 150.9 (C(2)), 139.8 (C(12 or 13)), 139.2 (C(15)), 133.5 (C(18)), 129.2 (2C, C(17)), 128.9 (2C, C(16)), 126.2 (C(1)), 116.0 (C(11)), 114.8 (C(12 or 13)), 81.5 (C(3)), 35.2 (C(4)), 31.7 (C(5)), 25.2 (C(6)), 22.7 (C(7)), 14.2 (C(8)), -0.4 (3C, C(9)).

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₂H₃₁NNaO₃SSi⁺ [M+Na]⁺: 440.1686, Found: 440.1681.

¹ Les composés décrits dans le chapitre IX et non décrits ici ont été synthétisés par Alexandre Simon et décrits dans son rapport de stage.

² B. Qu, L. P. Samankumara, J. Savoie, D. R. Fandrick, N. Haddad, X. Wei, S. Ma, H. Lee, S. Rodriguez, C. A. Busacca, N. K. Yee, J. J. Song, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 993–1000.

(E)-1-(4-methoxyphenyl)-4-(trimethylsilyl)dec-4-en-1-one (IX-7a)Chemical Formula: $C_{20}H_{32}O_2Si$

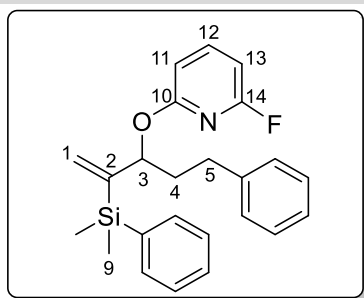
Molecular Weight: 332,56

A 5 mL vial equipped with a stirring bar was charged with vinyl silane **IX-6** (156 mg, 0.37 mmol, 1.5 equiv.), xanthate **Xa-14** (68 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) and EtOAc. Then the vial was filled with argon and sealed with a cap. The vial was then heated at 83°C and dilauroyl peroxide (20 mg, 0.2 equiv.) was added, the vial was backfilled with argon, sealed and then stirred at 83°C with a heating block for 1 hour. Another amount of DLP (20 mol %) was added every hour until total consumption of the starting olefin (5 x 0.2 equiv. DLP, 1.0 equiv. overall). The reaction mixture was then cooled down to room temperature, concentrated in vacuo and purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether : 95:5) to afford the alkenylsilane **IX-7a** (12 mg, 0.035 mmol, 17%, d.r. = 84:16) as a colorless oil.

1H NMR (δ , ppm) (400 MHz, $CDCl_3$) 7.90 – 7.81 (m, 2H, H-C(4)), 6.90 – 6.79 (m, 2H, H-C(3)), 5.77 – 5.67 (m, 1H, H-C(11)), 3.78 (s, 3H, H-C(1)), 2.90 – 2.69 (m, 2H, H-C(7)), 2.51 – 2.39 (m, 2H, H-C(8)), 2.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-C(12)), 1.27 – 1.13 (m, 6H, H-C(13-15)), 0.85 – 0.75 (m, 3H, H-C(16)), 0.00 (s, 9H, H-C(10)).

^{13}C NMR (δ , ppm) (101 MHz, $CDCl_3$) 198.7 (C(6)), 163.5 (C(2)), 141.9 (C(11)), 139.5 (C(9)), 130.4 (C(4)), 130.2 (C(5)), 113.8 (C(3)), 55.6 (C(1)), 38.9 (C(7)), 31.8 (C(13-15)), 29.4 (C(13-15)), 28.7 (C(12)), 24.3 (C(8)), 22.7 (C(13-15)), 14.2 (C(16)), -1.1 (3C, C(10)).

HRMS (ESI+) calculated for $C_{20}H_{33}O_2Si^+$ $[M+H]^+$: 333.2244, Found: 333.2243.

2-((2-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-phenylpent-1-en-3-yl)oxy)-6-fluoropyridine (**IX-3d**)Chemical Formula: C₂₄H₂₆FNOSi

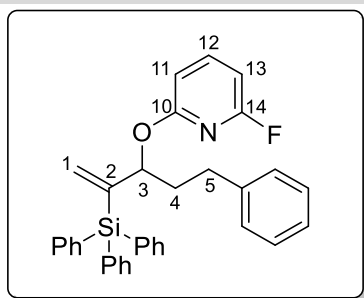
Molecular Weight: 391,56

In a flame-dried flask under argon, at 0°C, to a solution of **IX-2d** (447 mg, 1.51 mmol, 1 equiv.) in THF (6 mL) was added NaH (121 mg, 60% in oil, 2 equiv.) and the resulting mixture was stirred for 1.5h at 0°C. Then hexamethyldisiloxane (3.2 mL, 15.1 mmol, 10 equiv.) was added followed by 2,6-difluoropyridine (0.83 mL, 9.06 mmol, 6 equiv.) dropwise. The reaction mixture was then stirred for 30 minutes at 0°C and 2h at rt. Et₂O and NH₄Cl (aq. sat.) were then added and the aqueous layer was extracted twice with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/DCM : 95:5) afforded the pyridine **IX-3d** (201 mg, 0.51 mmol, 34%).

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.59 – 7.48 (m, 3H, H-C(12) and 2H CH_{Si-Ph}), 7.39 – 7.28 (m, 3H, 1H CH_{Si-Ph} and 2H CH_{Ph}), 7.25 – 7.17 (m, 2H, CH_{Ph}), 7.17 – 7.10 (m, 1H, CH_{Ph}), 7.04 – 6.96 (m, 2H, CH_{Si-Ph}), 6.44 (ddd, *J* = 8.0, 1.7, 0.6 Hz, 1H, H-C(11)), 6.39 (ddd, *J* = 7.8, 2.7, 0.6 Hz, 1H, H-C(13)), 5.92 (dd, *J* = 2.4, 1.3 Hz, 1H, H-C(1)), 5.54 (dd, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 1H, H-C(3)), 5.49 (dd, *J* = 2.4, 0.9 Hz, 1H, H-C(1)), 2.73 – 2.49 (m, 2H, H-C(4)), 1.99 – 1.76 (m, 2H, H-C(5)), 0.44 (s, 3H, H-C(9)), 0.41 (s, 3H, H-C(9)).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 162.57 (d, *J* = 13.8 Hz, C(10)), 162.16 (d, *J* = 239.7 Hz, C(14)), 150.0 (C(2)), 142.50 (d, *J* = 7.8 Hz, C(12)), 141.9 (CH_{Ar,quat}), 138.0 (CH_{Ar,quat}), 134.2 (2C, CH_{Si-Ph}), 129.2 (CH_{Si-Ph}), 128.5 (2C, CH_{Si-Ph}), 128.4 (2C, CH_{Ph}), 127.9 (2C, CH_{Ph}), 127.1 (C(1)), 125.9 (CH_{Ph}), 107.34 (d, *J* = 5.0 Hz, C(11)), 99.90 (d, *J* = 35.9 Hz, C(13)), 78.8 (C(3)), 37.4 (C(5)), 32.1 (C(4)), -2.0 (C(9)), -2.4 (C(9)).

HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₄H₂₇FNOSi⁺ [M+H]⁺: 392.1840, Found: 392.1843.

2-fluoro-6-((5-phenyl-2-(triphenylsilyl)pent-1-en-3-yl)oxy)pyridine (IX-3e)

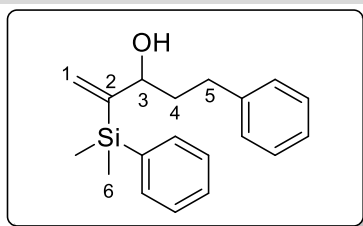
Chemical Formula: C₃₄H₃₀FNOSi
Molecular Weight: 515,70

In a flame-dried flask under argon, at 0°C, to a solution of **IX-2e** (562 mg, 1.34 mmol, 1 equiv.) in THF (5.4 mL) was added NaH (107 mg, 60% in oil, 2 equiv.) and the resulting mixture was stirred for 1.5h at 0°C. Then hexamethyldisiloxane (2.85 mL, 13.4 mmol, 10 equiv.) was added followed by 2,6-difluoropyridine (0.73 mL, 8.04 mmol, 6 equiv.) dropwise. The reaction mixture was then stirred for 30 minutes at 0°C and 96h at rt. Et₂O and NH₄Cl (aq. sat.) were then added and the aqueous layer was extracted twice with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/DCM : 90:10 to 80:20) afforded the pyridine **IX-3e** (407 mg, 0.79 mmol, 59%).

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 6H, CH_{Ph}), 7.53 (dt, *J* = 8.5, 7.9 Hz, 1H, H-C(12)), 7.46 – 7.33 (m, 9H, CH_{Ph}), 7.24 – 7.10 (m, 3H, CH_{Ph}), 6.99 – 6.88 (m, 2H, CH_{Ph}), 6.45 – 6.36 (m, 2H, H-C(11) and H-C(13)), 6.30 (dd, *J* = 2.2, 1.3 Hz, 1H, H-C(1)), 5.66 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H, H-C(1)), 5.65 – 5.57 (m, 1H, H-C(3)), 2.69 (ddd, *J* = 13.6, 10.5, 5.2 Hz, 1H, H-C(4)), 2.49 (ddd, *J* = 13.6, 10.3, 6.3 Hz, 1H, H-C(4)), 1.97 – 1.76 (m, 2H, H-C(5)).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 162.4 (d, *J* = 13.9 Hz, C(10)), 162.1 (d, *J* = 240.0 Hz, C(14)), 146.3 (C(2)), 142.3 (d, *J* = 8.0 Hz, C(12)), 141.8 (CH_{Ar,quat}), 136.5 (6C, CH_{Ph}), 133.8 (3C, CH_{Ar,quat}), 130.9 (C(1)), 129.6 (3C, CH_{Ph}), 128.4 (2C, CH_{Ph}), 128.3 (2C, CH_{Ph}), 127.8 (6C, CH_{Ph}), 125.7 (CH_{Ph}), 107.2 (d, *J* = 5.1 Hz, C(11)), 99.9 (d, *J* = 35.7 Hz, C(13)), 78.6 (C(3)), 37.2 (C(5)), 32.2 (C(4)).

HRMS (ESI⁺) calculated for C₃₄H₃₁FNOSi⁺ [M+H]⁺: 516.2153, Found: 516.2152.

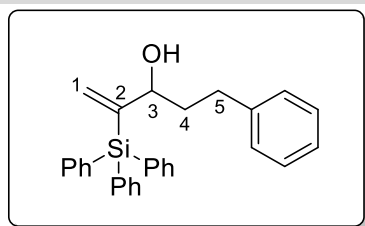
2-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-phenylpent-1-en-3-ol (**IX-2d**)Chemical Formula: C₁₉H₂₄OSi

Molecular Weight: 296,49

In a flame-dried flask under argon, at -78°C, to a solution of **IX-1d** (1.0 g, 4.15 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) was added dropwise *n*-BuLi (4.15 mmol, 1 equiv., 2.31 M sol. in THF). The mixture was stirred for 1 h at -78°C. Then hydrocinnamaldehyde (0.55 mL, 4.15 mmol, 1 equiv.) was added dropwise and the mixture was stirred 1 more hour at -78°C. The flask was brought to 0°C and the reaction mixture stirred for 1 hour. Et₂O and water were then added and the solution was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether : 90:10) afforded the alcohol **IX-2d** (446 mg, 1.50 mmol, 36%) as a colorless oil.

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.58 – 7.51 (m, 2H, CH_{Ph}), 7.43 – 7.35 (m, 3H, CH_{Ph}), 7.32 – 7.14 (m, 3H, CH_{Ph}), 7.10 – 7.04 (m, 2H, CH_{Ph}), 5.92 (dd, *J* = 2.4, 1.4 Hz, 1H, H-C(1)), 5.53 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H, H-C(1)), 4.32 – 4.26 (m, 1H, H-C(3)), 2.73 – 2.49 (m, 2H, H-C(4)), 1.86 – 1.65 (m, 2H, H-C(5)), 0.44 (s, 3H, H-C(6)), 0.42 (s, 3H, H-C(6)).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 153.8 (C(2)), 142.1 (CH_{Ar,quat}), 134.0 (2C, CH_{Ph}), 133.8 (CH_{Ar,quat}), 129.3 (CH_{Ph}), 128.6 (2C, CH_{Ph}), 128.4 (2C, CH_{Ph}), 128.1 (2C, CH_{Ph}), 125.9 (CH_{Ph}), 125.8 (C(1)), 75.4 (C(3)), 39.1 (C(5)), 32.1 (C(4)), -1.95 (C(6)), -2.3 (C(6)).

5-phenyl-2-(triphenylsilyl)pent-1-en-3-ol (IX-2e)Chemical Formula: C₂₉H₂₈OSi

Molecular Weight: 420,63

In a flame-dried flask under argon, at -30°C, to a solution of **IX-1e** (2.0 g, 5.48 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) was added dropwise *n*-BuLi (5.48 mmol, 1 equiv., 2.31 M sol. in THF). The mixture was stirred for 3h at -30°C. Then hydrocinnamaldehyde (0.76 mL, 5.75 mmol, 1.05 equiv.) was added dropwise and the mixture was stirred 4 more hours at -30°C. The flask was brought to room temperature and the reaction mixture stirred for 1 hour. Et₂O and water were then added and the solution was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether : 90:10) afforded the alcohol **IX-2e** (1.18 g, 2.79 mmol, 51%).

¹H NMR (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃) 7.58 – 7.52 (m, 6H, CH_{Ph}), 7.51 – 7.30 (m, 9H, CH_{Ph}), 7.21 – 7.08 (m, 3H, CH_{Ph}), 6.99 – 6.90 (m, 2H, CH_{Ph}), 6.29 (dd, *J* = 2.3, 1.4 Hz, 1H, H-C(1)), 5.65 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H, H-C(1)), 4.46 – 4.36 (m, 1H, H-C(3)), 2.75 – 2.59 (m, 1H, H-C(4)), 2.54 – 2.42 (m, 1H, H-C(4)), 1.80 – 1.58 (m, 2H, H-C(5)), 1.50 (br, 1H, O-H).

¹³C NMR (δ, ppm) (101 MHz, CDCl₃) 150.4 (C(2)), 142.0 (CH_{Ar,quat}), 136.5 (6C, CH_{Ph}), 133.9 (3C, CH_{Ar,quat}), 129.8 (2C, C(1) and CH_{Ph}), 128.6 (2C, CH_{Ph}), 128.4 (2C, CH_{Ph}), 128.1 (6C, CH_{Ph}), 125.8 (CH_{Ph}), 74.5 (C(3)), 39.2 (C(5)), 32.4 (C(4)).

Titre : Nouvelles voies d'accès aux composés organoborés par la chimie des xanthates

Mots clés : Chimie radicalaire, Xanthates, Esters boroniques, Cyclobutanes, Allylation

Résumé : Les esters boroniques ont pris une place prépondérante en chimie organique ces 20 dernières années. Leurs usages variés, en tant qu'intermédiaires de synthèse, produits biologiquement actifs ou dans la chimie des matériaux, en font des cibles synthétiques importantes. La chimie radicalaire des xanthates est particulièrement adaptée à la synthèse de nouveaux esters boroniques, de par sa tolérance fonctionnelle et la modularité qu'elle permet d'apporter. Cette chimie repose sur la stabilisation du radical généré lors de l'initiation. La présence du bore permet une bonne stabilisation du radical adjacent et c'est donc les xanthates α -borylés qui ont été étudiés dans ce manuscrit. L'emploi de ces xanthates a permis de mieux appréhender la stabilité et les possibilités

offertes par les radicaux en α du bore. La synthèse d'esters boroniques primaires, secondaires et tertiaires a ainsi pu être réalisée et étendue à des espèces cycliques (cyclobutanes et cyclopropanes). Dans un second temps, les réactions d'allylations radicalaires par rupture de liaison C-O ont été exploitées pour former des esters boroniques alcéniques ainsi que des alcènes silylés. Cette méthode permet la synthèse modulaire d'alcènes borylés tout en offrant un très bon contrôle de la géométrie de la double liaison. Cette transformation repose également sur la chimie des xanthates et leur aptitude à prolonger le temps de vie effectif des radicaux.

Title : Novel access routes to boronic esters using xanthate chemistry

Keywords : Radical reactions, Xanthates, Boronic Esters, Cyclobutanes, Allylation

Abstract : Boronic esters have taken a prominent place in modern organic chemistry in the last 20 years. This is largely due to their broad field of applications: as synthetic intermediates, as biologically active compounds or in material chemistry. The xanthate transfer process is especially adapted for the synthesis of new boronic esters as it tolerates multiple polar groups and allows the modular construction of the structures. This chemistry relies on the stabilization of the radical generated upon initiation. Boronic esters stabilize greatly adjacent radicals so the focus was put on the chemistry of α -boryl xanthates. The addition-transfer of these xanthates onto diverse olefins allowed us to get a better grasp of the stability and reactivity of α -boryl radicals.

The synthesis of primary, secondary and tertiary boronic esters was achieved through this method, followed by the modular synthesis of cyclobutylboronic esters. Radical allylation reactions relying on the homolytic cleavage of a C-O bond were then used to access alkenyl silanes and alkenyl boronic esters. This method constitutes an efficient and modular approach to geometrically defined trisubstituted alkenyl boronic esters. The transformation also relies on the ability of xanthate to extend the lifetimes of the active radicals.