



**HAL**  
open science

# Chimie des dérivés nitrés et sulfonylés pour de nouvelles substitutions allyliques catalysées au cuivre

Louis Clavier

► **To cite this version:**

Louis Clavier. Chimie des dérivés nitrés et sulfonylés pour de nouvelles substitutions allyliques catalysées au cuivre. Chimie organique. Institut Polytechnique de Paris, 2023. Français. ⟨NNT : 2023IPPAE018⟩. ⟨tel-05572057⟩

**HAL Id: tel-05572057**

**<https://theses.hal.science/tel-05572057v1>**

Submitted on 30 Mar 2026

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

# Chimie des dérivés nitrés et sulfonylés pour de nouvelles substitutions allyliques catalysées au cuivre

Thèse de doctorat de l'Institut Polytechnique de Paris  
préparée à l'École nationale supérieure de techniques avancées  
(ENSTA Paris)

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

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 19/12/2023, par

**Louis Clavier**

Composition du Jury :

Samir Z. Zard Professeur, École polytechnique (UMR 7652)	Président
Isabelle Gillaizeau Professeur, Université d'Orléans (UMR 7311)	Rapporteur
Amandine Guérinot Maître de conférence, ESPCI (UMR 7167)	Rapporteur
Guillaume Pousse Docteur, DGA Maîtrise NRBC	Examineur
Laurent El Kaïm Professeur, ENSTA Paris (UMR 7652)	Directeur de thèse
Stellios Arseniyadis Directeur de recherche, Queen Mary University of London	Invité



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Isabelle Gillaizeau, le Docteur Amandine Guérinot, le Docteur Guillaume Pousse, le Professeur Samir Zard et le Professeur Stellos Arseniyadis d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Il me faut ensuite remercier longuement mon directeur de thèse, le Professeur Laurent El Kaïm, qui m'a fait confiance pour intégrer son équipe, alors que je n'étais qu'un étudiant de master en recherche de stage. Jamais je n'ai rencontré une personne capable de faire preuve d'une telle patience et d'un tel calme en toute situation. Avec un humour à toute épreuve et une passion certaine pour les cloches de collection, je ne suis pas près d'oublier ce bureau qui ressemble plus à une caverne d'Ali Baba.

J'adresse des remerciements très chaleureux au Docteur Sébastien Prévost qui a toujours été très disponible pour répondre à mes interrogations. C'était un luxe d'avoir un scientifique d'une si grande rigueur et d'une si grande gentillesse dans le labo.

Je voudrais remercier tous ceux qui ont contribué, parfois discrètement, à cette thèse. Je pense au Docteur Aurélie Claraz, qui m'a sauvé quand notre RMN fluor était en panne, au Docteur Nicolas Casaretto, qui a été très disponible et persévérant pour obtenir nos structures RX, au Professeur Cédric Tard, qui a été d'une grande aide face aux méandres malicieux de l'administration. Merci Guillaume pour ton soutien durant toute cette thèse et pour ton accès à SciFinder qui m'a bien servi. Je pense aussi aux stagiaires et étudiants de PREX que j'ai eu la chance d'encadrer.

Je tiens à remercier tous les membres du LSO et de l'UCP ainsi que tous ceux que j'ai pu croiser à l'occasion de cette thèse. Merci au Docteur Nicolas Fincias : tu es un chimiste infatigable mais surtout un ami, avec qui j'ai eu plaisir à discuter pendant des heures. Personne ne fait le cri du paon aussi bien que toi. Merci au Docteur Mansour Dolé Kérim qui est un rayon de soleil quotidien pour tous ceux qui l'ont côtoyé. Merci au Docteur Cristina Cheibas, toujours bienveillante et meilleure bricoleuse de rotavap de la région. Merci à Hugo Amistadi-Revol, pilier discret du labo mais toujours exemplaire dans son ardeur à la tâche. Merci à Mariane Guillard pour sa bonne humeur et sa bonne volonté. Merci à Julian, Sammi, Ghizlene, Anaïs, Antoine et tous ceux que je ne cite pas ici et qui pourtant savent qu'ils ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.

Je remercie ma famille et mes amis qui n'ont cessé d'être un soutien pendant ces trois années, à travers les confinements et les couvre-feux. J'ai une pensée en particulier pour mes parents et pour Camille qui a été un soutien indéfectible durant cette troisième année pleine de défis.

« La vraie musique est entre les notes. »



## Résumé

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux dérivés nitrés allyliques ainsi qu'aux dérivés sulfonylés allyliques et à leur réactivité en présence de cuivre. Ce travail est constitué de trois études.

La première étude est consacrée au développement d'une nouvelle méthodologie de substitution allylique catalysée au cuivre avec la spécificité d'utiliser comme substrats de départ des dérivés nitrés allyliques. Les réactifs de Grignard  $\gamma$  sont employés comme nucléophiles afin de permettre la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone. La diversité des dérivés nitrés engagés dans cette réaction permet de montrer son excellente tolérance fonctionnelle et d'accéder à la formation d'alcènes hautement substitués. D'autres nucléophiles ont été testés pour étendre le champ d'application de la réaction, en particulier pour permettre la trifluorométhylation des dérivés nitrés allyliques, sans succès.

La deuxième étude s'attache à explorer les applications permettant de valoriser les produits borylés allyliques synthétisés dans le laboratoire à partir de dérivés nitrés allyliques, par catalyse au cuivre. Des études DFT ont été effectuées pour comprendre le mécanisme de borylation. Outre les applications classiques de couplage et d'allylation, une nouvelle séquence oxydative complexe a été découverte. Elle permet formellement d'oxyder des dérivés borylés allyliques en position  $\gamma$ . Cette oxydation a été utilisée pour la synthèse de lactones et son mécanisme a été étudié.

La troisième étude met en lumière le développement d'une nouvelle réaction de borylation allylique catalysée au cuivre, en utilisant comme substrats de départ des sulfones allyliques. Deux méthodologies différentes ont été optimisées, donnant accès à deux diastéréosélectivités opposées. Une librairie de sulfones allyliques a été synthétisée, montrant notamment la tolérance de la réaction aux substrats fluorés.

## Abstract

In this thesis, we focused on allylic nitro derivatives and allylic sulfonated derivatives and their reactivity in the presence of copper. This work consists of three studies.

The first study is devoted to the development of a new copper-catalyzed allylic substitution methodology with the specificity of using allylic nitro derivatives as starting substrates. Grignard reagents are used as nucleophiles to enable the formation of a new carbon-carbon bond. The diversity of nitro derivatives used in this reaction demonstrates its excellent functional tolerance and enables the formation of highly substituted alkenes. Other nucleophiles have been tested to extend the scope of the reaction, especially to enable the trifluoromethylation of allylic nitro derivatives, without success.

The second study is aimed at exploring applications for adding value to the allylic borylated products synthesized in the laboratory from allylic nitro derivatives, using copper catalysis. DFT studies were carried out to understand the borylation mechanism. In addition to the classical applications involving coupling and allylation, a new complex oxidative sequence was discovered. This makes it possible to formally oxidize borylated allylic derivatives at the  $\gamma$  position. This oxidation has been used to synthesize lactones and its mechanism has been studied.

The third study highlights the development of a new copper-catalyzed allylic borylation reaction, using allylic sulfones as starting substrates. Two different methodologies have been optimized, giving access to two opposite diastereoselectivities. A library of allylic sulfones was synthesized, demonstrating in particular the tolerance of the reaction to fluorinated substrates.

## Table des matières

### Chapitre I. Substitutions allyliques et catalyse au cuivre ..... 13

<b>I. Catalyse au cuivre : enjeux environnementaux et défis techniques .....</b>	<b>15</b>
<i>I.1. Généralités sur la catalyse .....</i>	<i>15</i>
<i>I.2. Rareté des métaux : un enjeu environnemental et économique .....</i>	<i>16</i>
<i>I.3. Utilisation des métaux de transition de la 4e période : un défi technique .....</i>	<i>17</i>
<b>II. Substitutions allyliques catalysées au cuivre : historique .....</b>	<b>18</b>
<i>II.1. Définition et origines de la substitution allylique .....</i>	<i>18</i>
<i>II.2. Développement des substitutions allyliques en présence de cuivre :         travaux pionniers .....</i>	<i>19</i>
<i>II.3. Premiers développements des substitutions allyliques catalysées au cuivre :         importance des organomagnésiens mixtes et variétés des groupes partants .....</i>	<i>20</i>
<i>II.4. Application à la synthèse d'allènes à partir de dérivés acétyléniques .....</i>	<i>22</i>
<i>II.5. Autres métaux utilisés comme catalyseurs pour la substitution allylique .....</i>	<i>23</i>
<i>II.6. Substitutions allyliques asymétriques catalysées au cuivre .....</i>	<i>25</i>
II.6.a. Grignard dans le rôle de nucléophile .....	25
II.6.b. Organozincique dans le rôle de nucléophile .....	26
II.6.c. Organoaluminique dans le rôle de nucléophile .....	27
II.6.d. Organolithien dans le rôle de nucléophile .....	27
II.6.e. Diborane dans le rôle de nucléophile .....	28
II.6.f. Autres nucléophiles : organoboronates et nucléophiles mous .....	28
<b>III. Substitutions allyliques sur des dérivés nitrés .....</b>	<b>31</b>
<i>III.1. Travaux pionniers : catalyse au palladium .....</i>	<i>31</i>
<i>III.2. Réactivité des dérivés nitrés allyliques en l'absence de catalyseur .....</i>	<i>32</i>
III.2.a. Substitution nucléophile monomoléculaire .....	32
III.2.b. Réarrangement [2,3] sigmatropique de dérivés nitrés allyliques .....	33
<i>III.3. Extension récente du potentiel synthétique de la réaction : diènes et lactame .....</i>	<i>33</i>
<b>IV. Conclusion.....</b>	<b>34</b>
<b>V. Références bibliographiques .....</b>	<b>35</b>

### Chapitre II. Nouvelle réactivité des dérivés nitrés allyliques : organomagnésiens et catalyse au cuivre ..... 39

<b>I. Introduction et objectif du projet .....</b>	<b>41</b>
<i>I.1. Les dérivés nitrés allyliques : des électrophiles sous-estimés .....</i>	<i>41</i>
<i>I.2. Les dérivés nitrés : des substrats hautement fonctionnalisables .....</i>	<i>41</i>
<i>I.3. Un exemple pionnier : dérivés nitrés allyliques, organomagnésiens mixtes,         et catalyse au cuivre .....</i>	<i>42</i>
<b>II. Synthèse et fonctionnalisation des dérivés nitrés allyliques .....</b>	<b>42</b>
<i>II.1. Acidité du proton en <math>\alpha</math> du groupe nitro et principe de fonctionnalisation .....</i>	<i>42</i>
<i>II.2. Dérivés carbonylés dans le rôle de réactifs de départ .....</i>	<i>43</i>
II.2.a. Condensation de Knoevenagel .....	43

II.2.b.	Réaction de Henry et déshydratation .....	44
II.2.c.	Fonctionnalisation du nitroalcène .....	45
II.3.	<i>Nitration d'alcènes</i> .....	48
II.3.a.	Stratégies de nitration à faible sélectivité .....	48
II.3.b.	Utilisation du nitrate d'acétyle .....	49
II.3.c.	Utilisation de nitrates métalliques .....	50
<b>III.</b>	<b>Organomagnésiens mixtes et substitutions allyliques catalysées au cuivre</b> .....	<b>51</b>
III.1.	<i>Découverte des réactifs de Grignard</i> .....	51
III.2.	<i>Mécanisme réactionnel d'une substitution allylique catalysée au cuivre :</i> <i>cas des réactifs de Grignard</i> .....	52
III.3.	<i>Régiosélectivité et influence des paramètres réactionnels</i> .....	53
III.3.a.	Influence de l'espèce organométallique formée .....	53
III.3.b.	Influence de la nature du sel de cuivre .....	54
III.3.c.	Influence de la nature de l'organomagnésien mixte .....	55
III.3.d.	Influence du solvant .....	56
III.3.e.	Influence d'un groupe partant chélatant .....	57
III.3.f.	Stéréosélectivité de la réaction : géométrie de la double liaison .....	57
III.3.g.	Stéréosélectivité anti de la réaction .....	58
III.3.h.	Conclusion .....	59
<b>IV.</b>	<b>Dérivés nitrés allyliques, réactifs de Grignard et catalyse au cuivre :</b>	
<b>Résultats expérimentaux</b> .....		<b>60</b>
IV.1.	<i>Dérivés nitrés allyliques et catalyse au cuivre : un précédent</i> .....	60
IV.2.	<i>Exemple pionnier</i> .....	60
IV.3.	<i>Travaux d'optimisation de la réaction</i> .....	61
IV.3.a.	Synthèse d'un substrat symétrique .....	61
IV.3.b.	Optimisation des paramètres réactionnels : <i>réactifs de Grignard aromatiques</i> .....	62
IV.4.	<i>Étude du potentiel synthétique de la réaction</i> .....	65
IV.4.a.	Champ d'application : diversité des organomagnésiens mixtes .....	65
IV.4.b.	Cas des alkylmagnésiens : optimisation et discussion .....	67
IV.4.c.	Champ d'application : diversité des substrats nitrés allyliques .....	70
IV.4.d.	Cas des dérivés nitrés allyliques substitués en position terminale .....	71
<b>V.</b>	<b>Tentative d'extension : acides boroniques, trifluorométhylation</b> .....	<b>73</b>
<b>VI.</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>76</b>
<b>VII.</b>	<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>77</b>

## Chapitre III. Borylation de dérivés nitrés allyliques et applications 80

<b>I.</b>	<b>Introduction et objectif du projet</b> .....	<b>82</b>
<b>II.</b>	<b>Borylation de dérivés allyliques : historique</b> .....	<b>83</b>
II.1.	<i>Activation du dibore et complexe ate</i> .....	83
II.2.	<i>Problèmes liés à l'utilisation d'espèces organométalliques</i> .....	83
II.3.	<i>Exemple pionnier : borylation allylique catalysée au palladium</i> .....	84
II.4.	<i>Développement des borylations allyliques catalysées au palladium</i> .....	85
II.5.	<i>Développement des borylations allyliques catalysées au cuivre</i> .....	87
II.5.a.	Exemples pionniers : découverte des borylations catalysées au cuivre .....	87
II.5.b.	Extension du champ d'application et développement de	

méthodologies asymétriques .....	87
<b>III. Borylation de dérivés nitrés allyliques par catalyse au cuivre .....</b>	<b>91</b>
<i>III.1. Présentation de la réaction .....</i>	<i>91</i>
<i>III.2. Cycle catalytique .....</i>	<i>92</i>
<i>III.3. Limitations liées à la libération de nitrites .....</i>	<i>93</i>
<i>III.4. Étude mécanistique par DFT .....</i>	<i>94</i>
<b>IV. Applications de la réaction de borylation .....</b>	<b>96</b>
IV.1. Couplage de Suzuki-Miyaura .....	96
IV.2. Alkylation de dérivés carbonylés .....	97
IV.3. Oxydations d'esters boroniques allyliques .....	101
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>104</b>
<b>VI. Références bibliographiques .....</b>	<b>105</b>

## **Chapitre IV. Nouvelle réactivité des dérivés sulfonylés allyliques : borylation et catalyse au cuivre ..... 108**

<b>I. Introduction et objectif du projet .....</b>	<b>110</b>
<b>II. Synthèse et fonctionnalisation de dérivés sulfonylés allyliques .....</b>	<b>111</b>
<i>II.1. Préparation de sulfones .....</i>	<i>111</i>
II.1.a. Alkylation de sels de sulfinates .....	111
II.1.b. Oxydation de thioéthers .....	111
<i>II.2. Fonctionnalisation de dérivés sulfonylés allyliques .....</i>	<i>112</i>
II.2.a. Acidité du proton en $\alpha$ et principe de fonctionnalisation .....	112
II.2.b. Alkylation par un dérivé halogéné .....	113
II.2.c. Addition sur un époxyde .....	114
II.2.d. Réaction de type aldolisation .....	116
II.2.e. Addition 1,4 sur des systèmes insaturés et addition de Michael .....	118
II.2.f. Acylation .....	119
II.2.g. Fluoration .....	121
<b>III. Substitutions allyliques sur des dérivés sulfonylés .....</b>	<b>121</b>
<i>III.1. Dérivés sulfonylés allyliques et catalyse au cuivre .....</i>	<i>121</i>
<i>III.2. Dérivés sulfonylés allyliques et catalyse au palladium .....</i>	<i>122</i>
<i>III.3. Dérivés sulfonylés allyliques et catalyse par d'autres métaux : nickel et molybdène .....</i>	<i>123</i>
<i>III.4. Réactivité des dérivés sulfonylés allyliques en absence de catalyseur .....</i>	<i>124</i>
<i>III.5. Fonctionnalisation des sulfones allyliques par réactivité radicalaire .....</i>	<i>125</i>
<b>IV. Réaction de borylation de dérivés sulfonylés allyliques par catalyse au cuivre : Résultats expérimentaux .....</b>	<b>126</b>
IV.1. Deux résultats préliminaires .....	126
IV.2. Travaux d'optimisation de la réaction .....	127
IV.2.a. Synthèse d'un substrat symétrique .....	127
IV.2.b. Optimisation des paramètres réactionnels .....	127
IV.3. Étude du potentiel synthétique de la réaction .....	131
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>134</b>
<b>VI. Références bibliographiques .....</b>	<b>135</b>

## Chapitre V. Partie expérimentale ..... 139

<b>I.</b>	<b>Materials and methods</b> .....	<b>141</b>
<b>II.</b>	<b>Experimental and Spectral data for Chapter II</b> .....	<b>142</b>
II.1.	<i>General sequences and procedures</i> .....	142
II.1.a.	General sequence 1 (GS1) .....	142
II.1.b.	General sequence 2 (GS2) .....	144
II.1.c.	General sequence 3 (GS3) .....	145
II.1.d.	General sequence 4 (GS4) .....	147
II.1.e.	General procedure for the synthesis of Grignard reagents (GSA) .....	149
II.1.f.	Preparation of CuCN•2LiCl solution (GSB) .....	149
II.1.g.	General procedure for the synthesis of substituted alkenes (GPA) .....	149
II.2.	<i>List of allylic nitro-compounds and sequence employed for their synthesis</i> .....	150
II.3.	<i>List of substituted alkenes</i> .....	151
II.4.	<i>Spectral data and experimental description</i> .....	152
II.5.	<i>NOESY NMR Spectra</i> .....	172
<b>III.</b>	<b>Experimental and Spectral data for Chapter III</b> .....	<b>178</b>
III.1.	<i>General sequences and procedures</i> .....	178
III.1.a.	General procedure for the synthesis of allylboronates (GP1) .....	178
III.1.b.	General procedure for the Sc(OTf) <sub>3</sub> catalyzed allylation of aldehydes (GP2) .....	178
III.1.c.	General procedure for the allylation of aldehydes with fluorinated allylboronates (GP3) .....	178
III.1.d.	General procedure for allylation of paraformaldehyde (GP4) .....	179
III.1.e.	General procedure for the $\alpha$ -oxydation of allylboronate (GP5) .....	179
III.1.f.	General procedure for the $\beta$ -oxydation of allylboronate (GP6) .....	179
III.1.g.	General procedure for the Suzuki/dehydrofluorination cascade (GP7) .....	179
III.2.	<i>List of allylboronates</i> .....	180
III.3.	<i>List of application products</i> .....	180
III.4.	<i>Spectral data and experimental description</i> .....	181
III.5.	<i>NOESY NMR spectra</i> .....	188
III.6.	<i>X-Ray crystallography of lithium(tetrahydrate) bis(pinacolato)borate</i> .....	189
<b>IV.</b>	<b>Experimental and Spectral data for Chapter IV</b> .....	<b>192</b>
IV.1.	<i>General sequences and procedures</i> .....	192
IV.1.a.	General sequence 5 (GS5) .....	192
IV.1.b.	General procedure for the synthesis of allylboronates (Conditions A) (GP-CA).....	193
IV.1.c.	General procedure for the synthesis of allylboronates (Conditions B) (GP-CB) .....	194
IV.2.	<i>List of allylic sulfones</i> .....	194
IV.3.	<i>List of allylboronates</i> .....	195
IV.4.	<i>Spectral data and experimental description</i> .....	195

## Liste des abréviations

Abréviation	Nom
Ac	acétyle
acac	acétylacétone
AIBN	azobisisobutyronitrile
Alk	alkyle
APTS	acide paratoluènesulfonique
aq.	aqueux
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
Bn	benzyle
brsm	à partir de la quantité de réactif de départ récupérée
cat.	quantité catalytique
Cy	cyclohexyle
$\Delta$	chauffage à reflux
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DFT	théorie de la fonctionnelle de la densité
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
<i>dr</i>	rapport diastéréomérique
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
equiv.	équivalent
Et	éthyle
EWG	groupe électroattracteur
GP	groupe partant
<i>n</i> -Hex	<i>normal</i> -hexyle
HMDS	hexaméthylidisilazane
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HMPT	tris(diméthylamino)phosphine
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
LA	acide de Lewis
LDA	diisopropylamidure de lithium
<i>m</i> -CPBA	acide métachloroperbenzoïque
Me	méthyle

Ms	mésyle
MS	tamis moléculaire
NBS	N-bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu	<i>normal</i> -butyle
NCS	N-chlorosuccinimide
n.d.	non défini
NHC	carbène N-hétérocyclique
NIS	N-iodosuccinimide
NOESY	spectroscopie à effet Overhauser nucléaire
Nu	nucléophile
PFA	paraformaldéhyde
Ph	phényle
pin	pinacol
Piv	pivalyle
Pr	propyle
RMN	spectroscopie à résonance magnétique nucléaire
rt	température ambiante
RuPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl
sat.	saturé
SPhos	Dicyclohexyl(2',6'-dimethoxy[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphane
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyle
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy
Tf	triflate
TFAA	anhydride trifluoroacétique
TMEDA	N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TMS	trimethylsilyle
Tol	<i>para</i> -tolyle
TS	état de transition
Ts	tosyle
X	halogène
XantPhos	(9,9-Diméthyl-9 <i>H</i> -xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane)
XPhos	Dicyclohexyl[2',4',6'-tris(propan-2-yl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]phosphane

# **Chapitre I. Substitutions allyliques et catalyse au cuivre**

## Chapitre I. Substitutions allyliques et catalyse au cuivre ..... 13

<b>I. Catalyse au cuivre : enjeux environnementaux et défis techniques.....</b>	<b>15</b>
I.1. Généralités sur la catalyse.....	15
I.2. Rareté des métaux : un enjeu environnemental et économique .....	16
I.3. Utilisation des métaux de transition de la 4 <sup>e</sup> période : un défi technique .....	17
<b>II. Substitutions allyliques catalysées au cuivre : historique .....</b>	<b>18</b>
II.1. Définition et origines de la substitution allylique.....	18
II.2. Développement des substitutions allyliques en présence de cuivre : travaux pionniers .....	19
II.3. Premiers développements des substitutions allyliques catalysées au cuivre : importance des organomagnésiens mixtes et variétés des groupes partants.....	20
II.4. Application à la synthèse d'allènes à partir de dérivés acétyléniques .....	22
II.5. Autres métaux utilisés comme catalyseurs pour la substitution allylique .....	23
II.6. Substitutions allyliques asymétriques catalysées au cuivre .....	25
II.6.a. Grignard dans le rôle de nucléophile.....	25
II.6.b. Organozincique dans le rôle de nucléophile.....	26
II.6.c. Organoaluminique dans le rôle de nucléophile.....	27
II.6.d. Organolithien dans le rôle de nucléophile.....	27
II.6.e. Dibore dans le rôle de nucléophile .....	28
II.6.f. Autres nucléophiles : organoboronates et nucléophiles mous .....	28
<b>III. Substitutions allyliques sur des dérivés nitrés .....</b>	<b>31</b>
III.1. Travaux pionniers : catalyse au palladium .....	31
III.2. Réactivité des dérivés nitrés allyliques en l'absence de catalyseur.....	32
III.2.a. Substitution en l'absence de catalyseur .....	32
III.2.b. Réarrangement [2,3] sigmatropique de dérivés nitrés allyliques.....	33
III.3. Extension récente du potentiel synthétique de la réaction : diènes et lactames .	33
<b>IV. Conclusion .....</b>	<b>34</b>
<b>V. Références bibliographiques .....</b>	<b>35</b>

## I. Catalyse au cuivre : enjeux environnementaux et défis techniques

### I.1. Généralités sur la catalyse

Le concept de catalyse fut introduit en 1836 par Jöns Jacob Berzelius<sup>[1]</sup>. Un catalyseur se définit par sa capacité à accélérer la cinétique d'une réaction chimique sans pour autant être consommé par celle-là (**Schéma I-1**). L'augmentation de la vitesse de réaction par le catalyseur rend ainsi possible des réactions cinétiquement bloquées.

Il est estimé que 90% des produits chimiques commerciaux sont fabriqués à l'aide de méthodes reposant sur la catalyse<sup>[2]</sup>. Si la nature des catalyseurs est largement diversifiée, depuis les enzymes jusqu'aux petites molécules, ce sont les métaux de transition qui restent l'objet de l'attention la plus soutenue, comme en témoignent les prix Nobel attribués dans ce domaine.

En 2001, c'est Knowles, Noyori et Sharpless qui furent récompensés pour leurs recherches sur la catalyse asymétrique appliquée aux réactions d'hydrogénation et d'oxydation. En 2005, Chauvin fut nommé lauréat aux côtés de Grubbs et Schrock, pour leurs travaux sur la métathèse des oléfines, catalysée par le ruthénium ou le molybdène. Enfin, en 2010, le prix fut décerné à Heck, Negishi et Suzuki pour leur contribution au développement des réactions de couplage croisé catalysées au palladium, une méthode cruciale pour la formation de liaisons carbone-carbone.

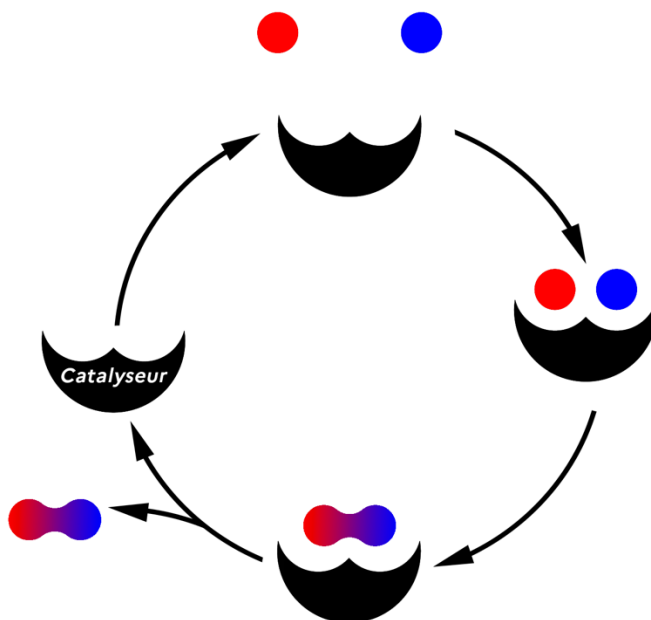


Schéma I-1. Principe général de la catalyse

## I.2. Rareté des métaux : un enjeu environnemental et économique

Le développement de la catalyse par des métaux de transition fut initialement fondé sur des éléments dont l'abondance dans la croûte terrestre est particulièrement limitée (**Schéma I-2**). Les métaux précieux, appartenant aux 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> périodes de la classification périodique des éléments, sont ainsi caractérisés par une rareté qui les rendent chers et les soumet à une offre fluctuante. Cela alimente des inquiétudes grandissantes quant à leur disponibilité dans un futur proche. La British Geological Society a ainsi classé en 2011 l'ensemble des platinoïdes (ruthénium, rhodium, palladium, osmium, iridium, platine) parmi les métaux faisant face au plus haut risque de rupture d'approvisionnement<sup>[3]</sup>.

Au-delà de l'enjeu économique, l'enjeu environnemental s'impose comme crucial. L'extraction de métaux précieux se fait dans des roches présentant des concentrations de plus en plus faibles, imposant l'utilisation de quantités d'énergie toujours plus importantes pour les extraire. De plus, la part des métaux précieux recyclés est inférieure à 1%, en raison de la viabilité économique limitée des procédés utilisés<sup>[4]</sup>.

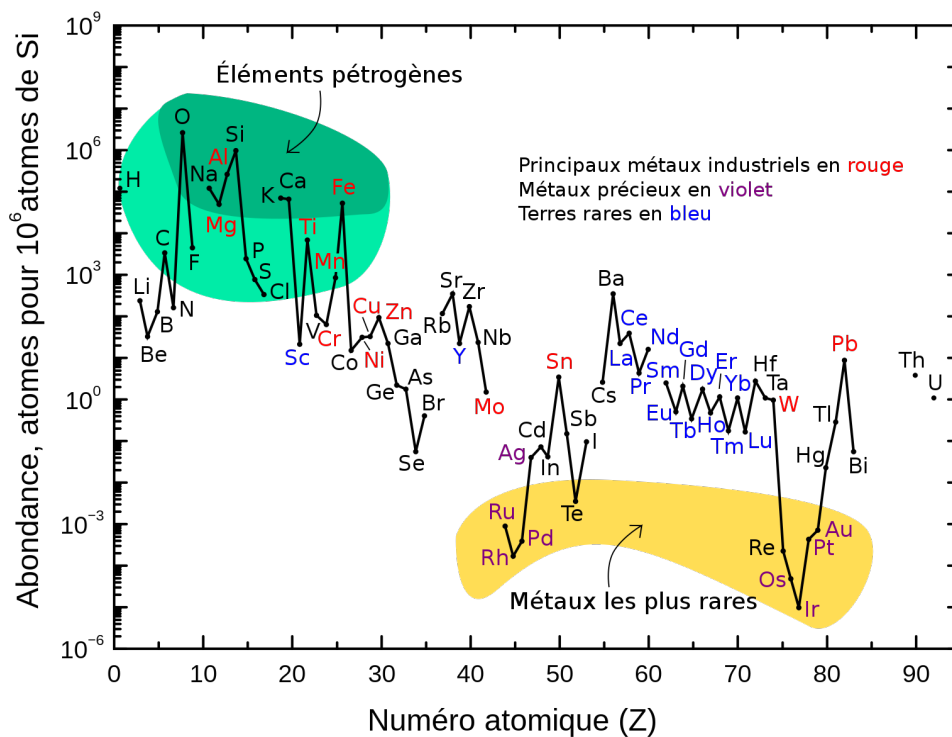
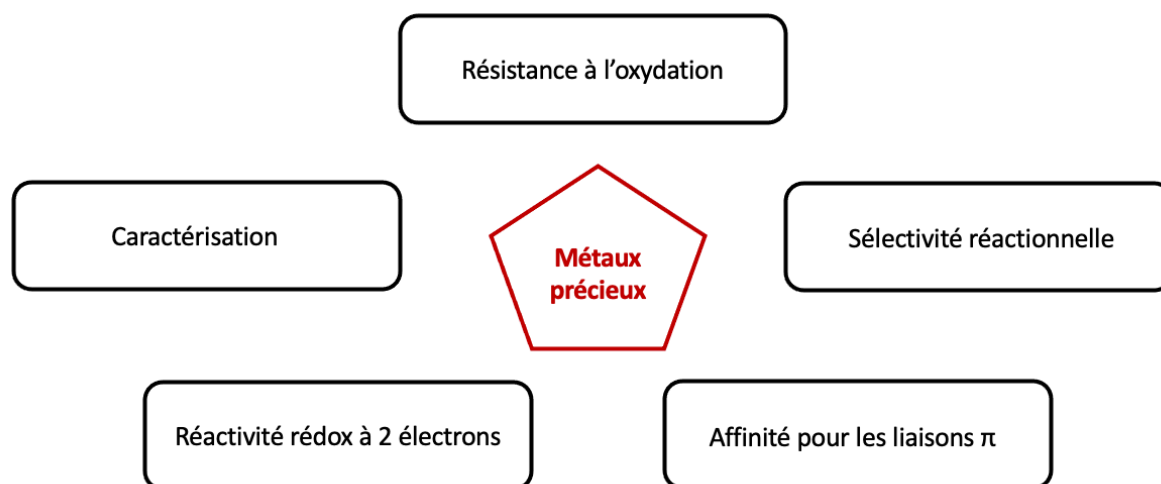


Schéma I-2. Abondance des éléments chimiques dans la croûte terrestre

### I.3. Utilisation des métaux de transition de la 4<sup>e</sup> période : un défi technique

Remplacer les métaux précieux par des métaux plus abondants dans la croûte terrestre fait partie des stratégies permettant de rendre les procédés de catalyse plus durables. On retrouve ces métaux moins précieux sur la 4<sup>e</sup> période du tableau périodique : titane, vanadium, chrome, manganèse, fer, cobalt, nickel et cuivre.

Si ces métaux présentent souvent des seuils de toxicité moindres que ceux des métaux précieux, leur utilisation est l'objet de défis techniques. Les métaux précieux présentent en effet des caractéristiques physico-chimiques qui en font des catalyseurs de choix en chimie organométallique face à leurs concurrents de la 4<sup>e</sup> période (**Schéma I-3**).



**Schéma I-3. Spécificités des métaux précieux**

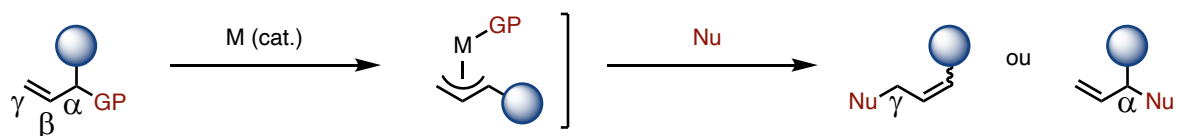
En premier lieu, les métaux précieux à faible valence présentent une meilleure stabilité face à l'oxydation : l'utilisation d'atmosphère rigoureusement inerte s'impose souvent pour protéger les métaux de la 4<sup>e</sup> période d'une oxydation par l'air. De surcroît, là où les métaux précieux favorisent des réactions d'oxydoréduction à deux électrons omniprésentes en catalyse organométallique, ceux de la 4<sup>e</sup> période ont tendance à préférer les transferts monoélectroniques. Ces transferts monoélectroniques pouvant conduire à la formation de radicaux libres, c'est la sélectivité des réactions qui s'en trouve impactée. La formation de ces espèces réactives a pour conséquence de limiter la tolérance fonctionnelle des réactions et donc leur champ d'application. Enfin, les complexes de métaux précieux présentant souvent une stabilité accrue, ils sont souvent plus aisés à isoler et donc à caractériser. Par ailleurs, le champ de ligands des métaux de la 4<sup>e</sup> période est plus faible, favorisant la formation d'espèces paramagnétiques. Cela impose souvent d'utiliser des techniques de caractérisation moins traditionnelles, telles que la RMN paramagnétique. Enfin, les métaux précieux présentent une affinité particulière pour les liaisons  $\pi$  : le défi est donc de taille pour les remplacer par des métaux plus abondants, en particulier dans le cas de réactions de substitution allylique<sup>[4]</sup>.

## II. Substitutions allyliques catalysées au cuivre : historique

### II.1. Définition et origines de la substitution allylique

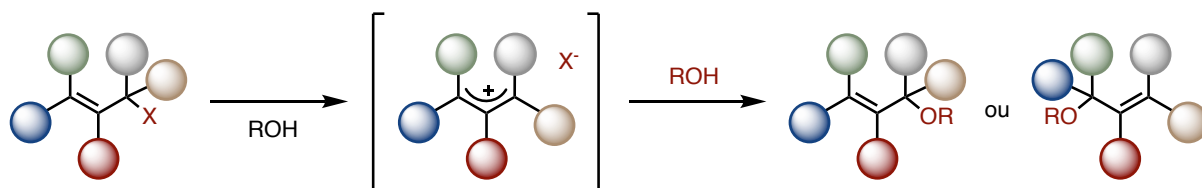
Une substitution allylique se définit de façon générale comme la substitution, dans un système allylique, d'un groupe partant, par un groupe nucléophile qui vient se placer en position  $\alpha$  ou en position  $\gamma$ . La présence d'un catalyseur est un élément clé pour activer le système (**Schéma I-4**).

À l'enjeu de régiosélectivité  $\alpha$  ou  $\gamma$  s'ajoute celui de la géométrie Z ou E obtenue sur la liaison double, en particulier en cas de substitution  $\gamma$ .



**Schéma I-4. Substitution allylique catalysée par un métal de transition**

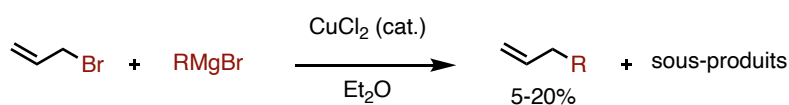
Dans les années 1920, il est déjà établi qu'un dérivé halogéné allylique peut former deux régioisomères par solvolysse (**Schéma I-5**). Les origines de la substitution allylique peuvent être retracées jusqu'à la tentative de description de la première  $S_N2'$ , ou substitution nucléophile bimoléculaire avec réarrangement allylique, qui ne fait pas intervenir de catalyseur. Dès 1937, Bergman<sup>[5]</sup>, Hughes<sup>[6]</sup> et Winstein<sup>[7]</sup> conceptualisent simultanément et indépendamment qu'un mécanisme concerté peut expliquer une telle réaction de substitution allylique. Cependant, l'existence d'un tel mécanisme reste largement débattue<sup>[8,9]</sup>.



**Schéma I-5. Solvolysse d'un dérivé halogéné allylique**

## II.2. Développement des substitutions allyliques en présence de cuivre : travaux pionniers

En s'appuyant sur les travaux de Kharasch concernant la réactivité des réactifs de Grignard sur des dérivés halogénés en présence de sels métalliques<sup>[10]</sup>, Ohbe et Matsuda décrivent en 1973 la réaction de réactifs de Grignard sur des dérivés halogénés allyliques en présence d'une quantité catalytique de sels métalliques de la 4<sup>e</sup> période. Sont testés des sels de Fe(III), Ni(II), Co(II), et Cu(II), avec une chimiosélectivité variable. Outre le produit attendu de couplage croisé, sont formés de nombreux sous-produits issus notamment de réactions d'homocouplage ou de réduction (**Schéma I-6**)<sup>[11,12]</sup>.

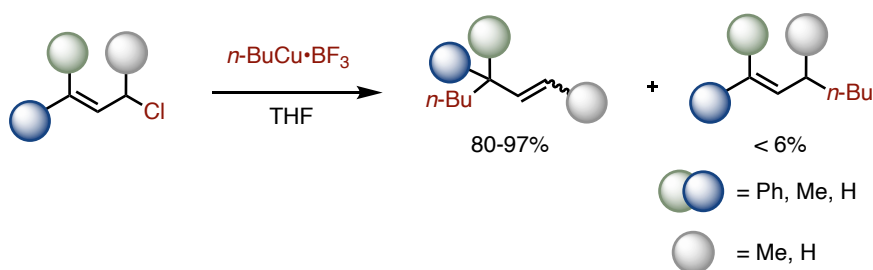


**Schéma I-6. Substitution allylique d'un réactif de Grignard sur un dérivé halogéné catalysée par un métal de la 4<sup>e</sup> période**

Les espèces organométalliques deviennent un acteur principal des substitutions allyliques<sup>[9]</sup>. Moins réactifs que les organolithiens, les organocuprates restent d'excellents nucléophiles et démontrent une meilleure régiosélectivité. Ils sont ainsi engagés dans des réactions de substitutions allyliques impliquant des dérivés halogénés allyliques<sup>[13-15]</sup>, phosphates allyliques<sup>[16]</sup>, acétates allyliques<sup>[17]</sup>, amines allyliques activées<sup>[18]</sup>, époxydes vinyliques<sup>[19]</sup>, acétals vinyliques<sup>[20]</sup>, carbamates allyliques<sup>[21]</sup> parmi les premiers exemples publiés dans les années 1980.

En particulier, l'étude effectuée par Maruyama et Yamamoto en 1977 est remarquable par l'excellente régiosélectivité  $\gamma$  de la méthodologie employée, avec l'assistance de trifluorure de bore qui joue le rôle d'acide de Lewis<sup>[22]</sup> (**Schéma I-7**). L'utilisation de  $\text{BF}_3$  permit même à Alexakis d'engager des éthers allyliques dans de telles réactions<sup>[20]</sup>.

La tolérance fonctionnelle accrue des organocuprates permet d'envisager de telles stratégies pour la synthèse totale<sup>[23,24]</sup>.



**Schéma I-7. Substitution allylique d'un organocuprate sur un dérivé halogéné allylique**

Il est également possible de former l'organocuprate *in situ* à partir d'une autre espèce organométallique, en ajoutant une quantité stœchiométrique de cuivre. La transmétallation a ainsi lieu au cours d'un procédé monotope, typiquement à partir d'un organolithien<sup>[25]</sup>.

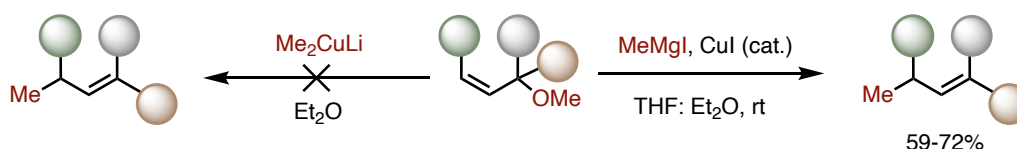
L'encombrement stérique du dérivé halogéné allylique reste cependant dans ces derniers exemples un facteur déterminant pour déterminer la régiosélectivité  $\alpha$  ou  $\gamma$  de la réaction.

### II.3. Premiers développements des substitutions allyliques catalysées au cuivre : importance des organomagnésiens mixtes et variétés des groupes partants

Former l'organocuprate à l'aide d'une quantité catalytique de sels de cuivre est l'évolution naturelle de ces méthodologies. Les réactifs de Grignards, faciles à préparer et relativement stables, furent des réactifs de choix afin de développer des substitutions allyliques catalysées au cuivre.

De plus, utiliser des organomagnésiens mixtes ainsi qu'une quantité catalytique de cuivre s'avère être souvent plus efficace qu'une méthodologie équivalente utilisant des organocuprates. On observe ainsi régulièrement une meilleure régiosélectivité<sup>[26-28]</sup>, mais aussi une meilleure réactivité : c'est par exemple le cas des éthers allyliques, qui ne réagissent pas en présence d'organocuprates seuls<sup>[29]</sup> mais réagissent en présence d'organomagnésiens mixtes accompagnés d'une quantité catalytique de sels de cuivre<sup>[30]</sup> (**Schéma I-8**).

Tseng *et al.* avancent en 1986 que l'efficacité moindre des organocuprates est due à leur instabilité et à leur décomposition dans le milieu réactionnel. Ainsi, former l'organocuprate en quantité catalytique lui permet d'être immédiatement consommé<sup>[28]</sup>.



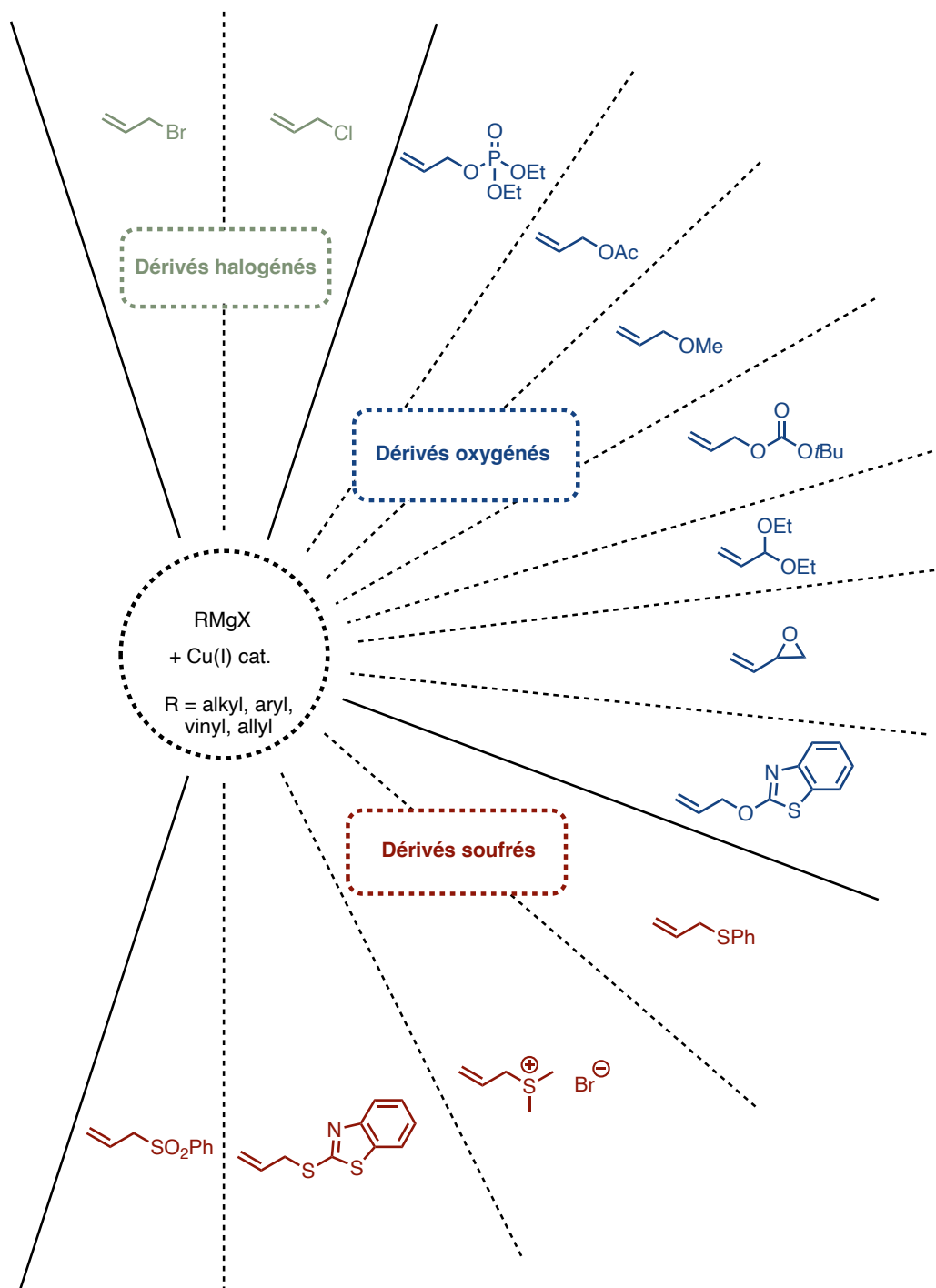
**Schéma I-8. Force de la catalyse au cuivre : substitution allylique sur des éthers allyliques à l'aide de réactif de Grignard**

Ce sont les sels de cuivre (I) qui sont privilégiés dans ces méthodologies<sup>[31]</sup>, choix intuitif puisque les sels de cuivre (II) seraient réduits *in situ* en cuivre (I) par les organomagnésiens mixtes, consommant inutilement ces réactifs pour former le dimère correspondant<sup>[32]</sup> (**Schéma I-9**).



**Schéma I-9. Équation de réduction des sels de cuivre (II) par des organomagnésiens mixtes**

La variété des substrats allyliques compatibles avec cette approche montrent sa robustesse. Aux dérivés halogénés allyliques<sup>[33]</sup> viennent s'ajouter de nombreux dérivés oxygénés : phosphate allylique<sup>[34]</sup>, acétate allylique<sup>[35]</sup>, éther allylique, carbonate allylique<sup>[28]</sup>, acétal vinylique<sup>[36]</sup>, époxyde vinylique<sup>[26]</sup>, éther de benzothiazole allylique<sup>[37]</sup>, orthoester vinylique<sup>[38]</sup> ; ainsi que des dérivés sulfurés : sulfure de phényle allylique, sels de sulfonium allylique<sup>[39]</sup>, thioéther de benzothiazole allylique<sup>[27]</sup>, sulfones<sup>[40]</sup> (**Schéma I-10**).

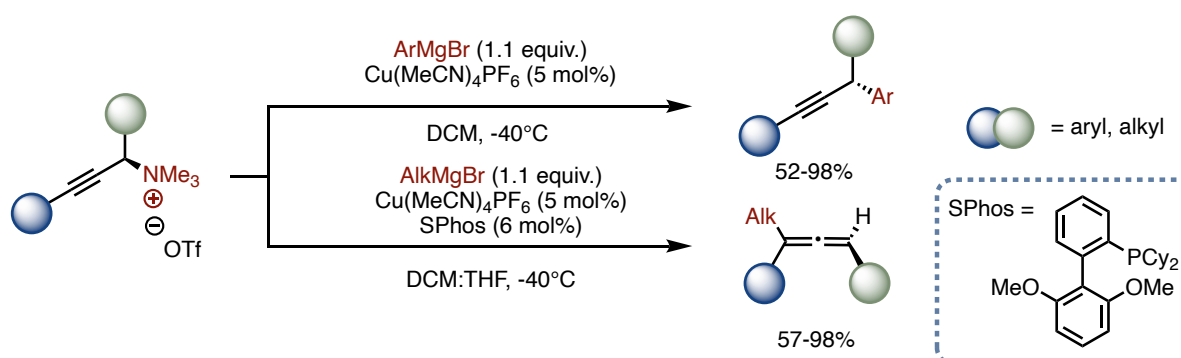


**Schéma I-10. Variétés des dérivés allyliques compatibles avec une approche de substitution allylique utilisant des réactifs de Grignard et catalyse au cuivre : exemples pionniers**

## II.4. Application à la synthèse d'allènes à partir de dérivés acétyléniques

La réaction de substitution allylique peut être appliquée à des dérivés acétyléniques. Dès 1969, cette méthodologie put être employée pour la synthèse d'allènes en utilisant des organocuprates comme nucléophiles<sup>[30,41-44]</sup>. Par la suite, des travaux appliquèrent cette méthodologie à des substrats chiraux<sup>[45,46]</sup>. Des versions catalytiques en cuivre utilisant des réactifs de Grignard<sup>[47,48]</sup> ou des organoboronates<sup>[49-51]</sup> firent leur apparition.

Plus récemment, le groupe de Tortosa, s'inspirant d'un exemple pionnier de Claesson<sup>[52]</sup>, s'intéressa aux sels d'ammonium propargyliques. Sont ainsi proposées en 2017 et 2018 deux méthodologies catalysées au cuivre permettant d'effectuer la substitution allylique de dérivés propargyliques. Les organomagnésiens mixtes sont ici utilisés avec succès comme nucléophiles, sans érosion de l'information chirale, problème auquel fut confronté Claesson<sup>[53]</sup>. Ces deux méthodologies permettent, selon les conditions employées, de contrôler la régiosélectivité et donc de réaliser une substitution en position  $\alpha$  ou bien  $\gamma$ , cette dernière menant à la formation de l'allène<sup>[54,55]</sup> (**Schéma I-11**).

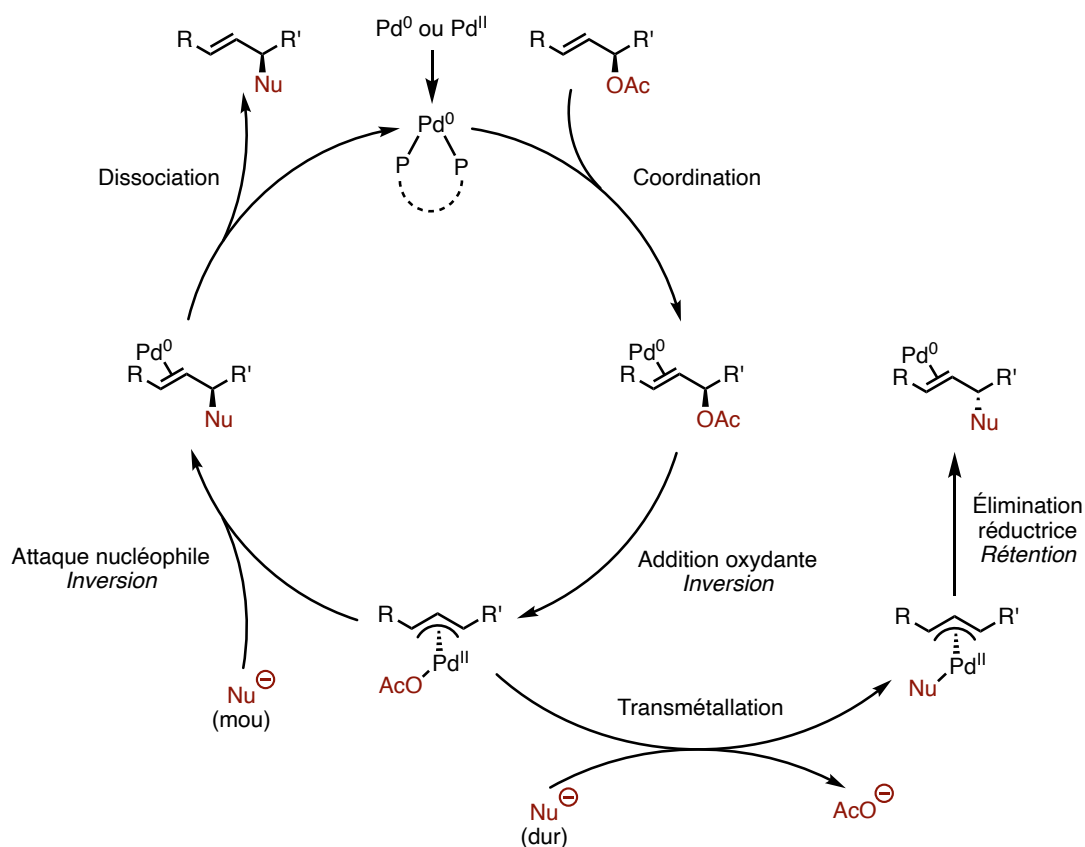


**Schéma I-11. Contrôle de la régiosélectivité de la réaction de substitution sur des sels d'ammonium propargyliques : synthèse d'allènes trisubstitués**

## II.5. Autres métaux utilisés comme catalyseurs pour la substitution allylique

Une des plus grandes familles de substitution allylique est probablement celle qui utilise le palladium comme catalyseur : on la connaît sous le nom de réaction de Tsuji-Trost. Développée par Tsuji en 1965<sup>[56]</sup> puis améliorée par Trost grâce à l'ajout de ligands phosphines<sup>[57]</sup>, cette méthodologie permet par la suite l'avènement des premières substitutions allyliques asymétriques avec phosphines chirales.

Le cycle catalytique de cette réaction fut extensivement étudié ce qui permit de mettre en exergue l'énantiospécificité de la réaction. L'utilisation de nucléophiles mous conduit à une attaque nucléophile en dehors de la sphère de coordination du palladium, avec inversion de configuration. À l'inverse, un nucléophile dur réalise une transmétallation sur le palladium, suivie d'une élimination réductrice avec rétention de configuration. (**Schéma I-12**)<sup>[58]</sup>.

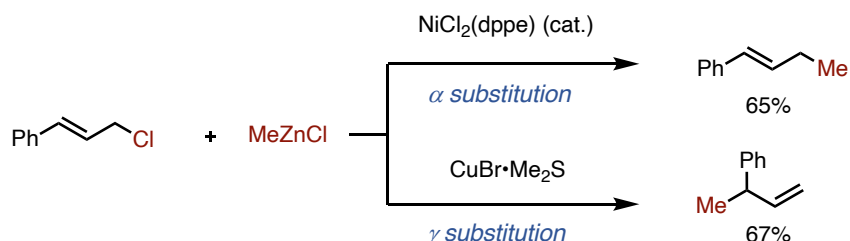


**Schéma I-12. Cycle catalytique associé à la réaction de Tsuji-Trost**

Cependant, les nucléophiles utilisés pour la réaction de Tsuji-Trost restent pour l'immense majorité des nucléophiles stabilisés, de pKa typiquement inférieur à 25. Contrairement à d'autres métaux (Pd, Ru, Rh, Ir, Mo par exemple), le cuivre permet d'utiliser efficacement et robustement des nucléophiles non stabilisés, typiquement des réactifs de Grignard<sup>[59]</sup>.

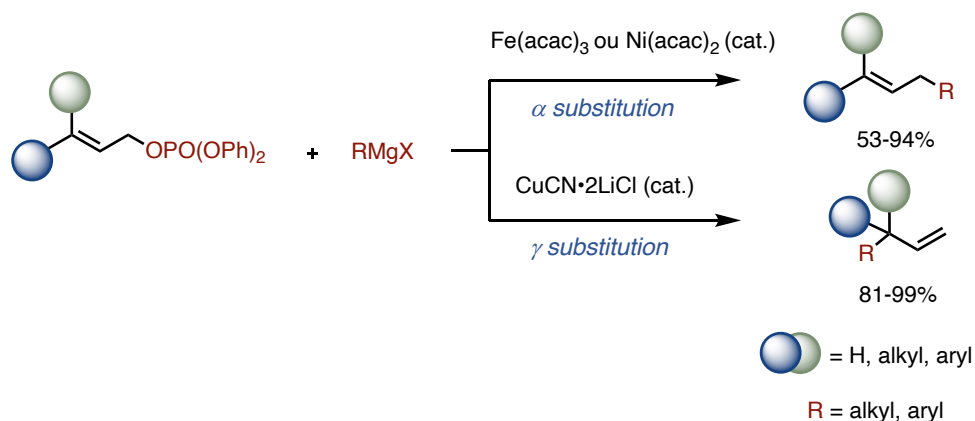
La catalyse au cuivre induit une régiosélectivité différente des autres métaux, avec notamment une excellente régiosélectivité  $\gamma$  [60].

En 1988, Sekiya et Nakamura présentent une étude montrant qu'une substitution allylique, réalisée sur des dérivés halogénés avec des organozinciques, privilégie la régiosélectivité  $\alpha$  lorsqu'elle est catalysée au nickel et la régiosélectivité  $\gamma$  lorsqu'elle est catalysée au cuivre [61] (**Schéma I-13**).



**Schéma I-13. Contrôle de la régiosélectivité par la nature du catalyseur métallique : cas des organozinciques**

De la même manière, le groupe de Yamamoto décrit en 1994 une réaction de substitution allylique impliquant des dérivés phosphatés allyliques réagissant avec des organomagnésiens mixtes [62]. De façon remarquable, la régiosélectivité de la réaction peut être contrôlée en fonction de la nature du catalyseur. En présence de fer ou de nickel, la substitution s'effectue en position  $\alpha$  alors qu'en présence de cuivre, le produit obtenu est issu de la substitution en position  $\gamma$  (**Schéma I-14**).



**Schéma I-14. Contrôle de la régiosélectivité par la nature du catalyseur métallique : cas des organomagnésiens**

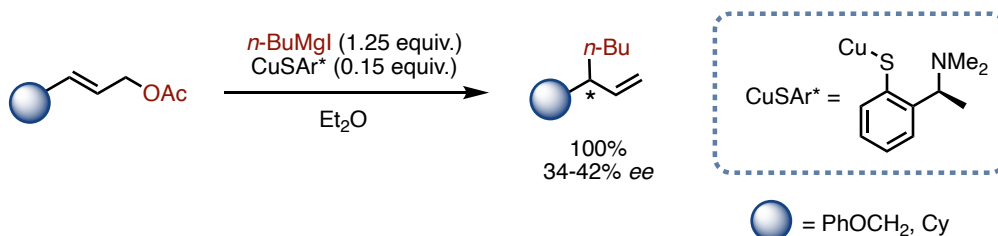
## II.6. Substitutions allyliques asymétriques catalysées au cuivre

### II.6.a. Grignard dans le rôle de nucléophile

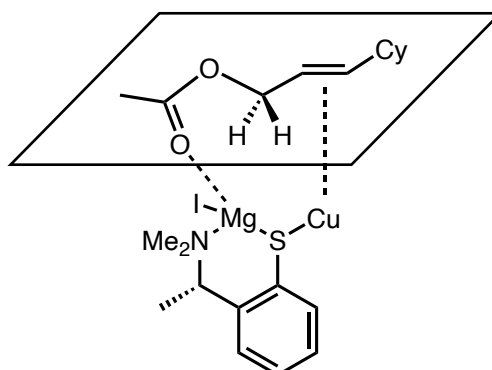
La substitution allylique, utilisée dans sa version asymétrique, est une méthode puissante pour créer des centres chiraux dans des matériaux de départ facilement disponibles<sup>[59]</sup>.

Le premier exemple de substitution allylique asymétrique catalysée au cuivre est publié par les groupes de Bäckvall et van Koten en 1995<sup>[63]</sup>. Capitalisant sur la méthodologie éprouvée d'une addition d'organomagnésien mixte sur un acétate allylique en présence d'une quantité catalytique de cuivre, ils parvinrent à obtenir un excès énantiomérique de 42% à l'aide d'un ligand arylthiolate chiral (**Schéma I-15**). Le ligand fut ensuite amélioré en remplaçant le groupement aryle par un ferrocène, atteignant ainsi 64% d'excès énantiomérique<sup>[64,65]</sup>.

Il est proposé par les auteurs que le substrat allylique complexe le catalyseur sur deux sites distincts : d'une part, par l'intermédiaire de sa liaison double qui joue alors le rôle de ligand  $\pi$  complexant directement le centre métallique et d'autre part, par l'intermédiaire de son groupement oxygéné capable de complexer un atome de magnésium (**Schéma I-16**). Cette double coordination a pour conséquence une exaltation de la réactivité du groupe partant et une régiosélectivité  $\gamma$  privilégiée<sup>[66]</sup>. Par ailleurs, les auteurs conjecturent que cet effet de chélation a une influence positive sur l'énantiosélectivité de la réaction.

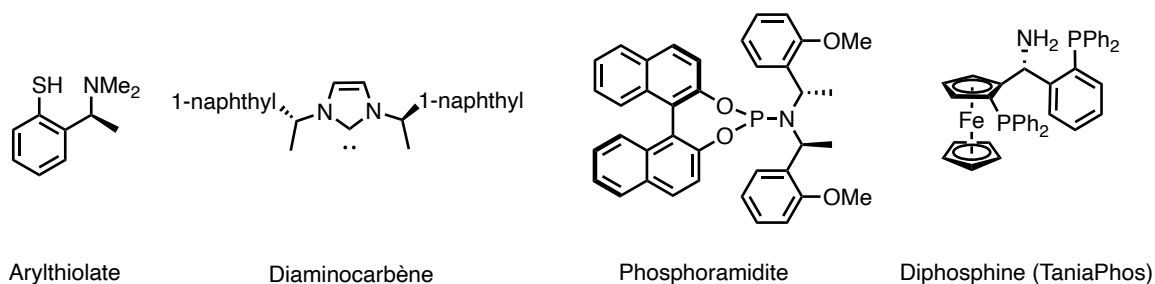


**Schéma I-15. Première substitution allylique catalysée au cuivre à l'aide d'un ligand arylthiolate**



**Schéma I-16. Coordination double du substrat allylique sur le complexe métallique chiral**

Les ligands arylthiolates ont été rejoints par des ligands NHC<sup>[67]</sup>, des phosphoramidites<sup>[68–71]</sup>, ainsi que des diphosphines<sup>[72–74]</sup> atteignant des excès énantiomériques de 98% (**Schéma I-17**).

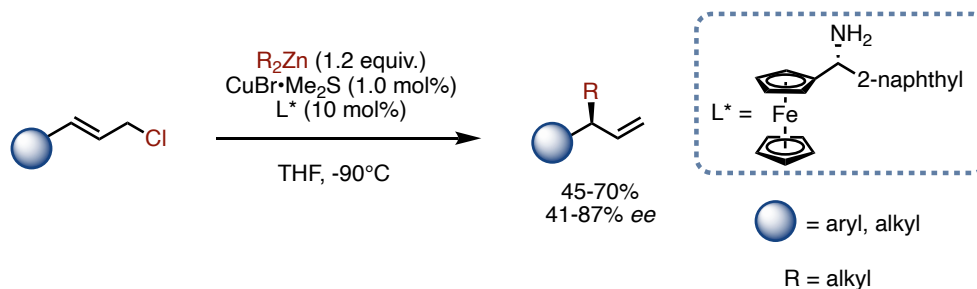


**Schéma I-17. Ligands utilisés pour les substitutions allyliques asymétriques catalysées au cuivre utilisant les réactifs de Grignard comme nucléophile**

### II.6.b. Organozincique dans le rôle de nucléophile

Dübner et Knochel publient en 1999 la première substitution allylique asymétrique catalysée au cuivre où un organozincique est impliqué comme nucléophile<sup>[75]</sup>. Une amine chirale permet de générer des excès énantiomériques jusqu'à 86%, à partir d'un chlorure d'allyle. Cette méthodologie fonctionne à très basse température et nécessite un ratio ligand:métal élevé d'une part, et des groupements alkyliques stériquement encombrés sur l'organozincique d'autre part (**Schéma-I-18**).

Plus récemment, Hoveyda atteint 98% d'excès énantiomérique en utilisant un ligand NHC chiral sur des phosphates allyliques disubstitués en position terminale<sup>[76–78]</sup>.

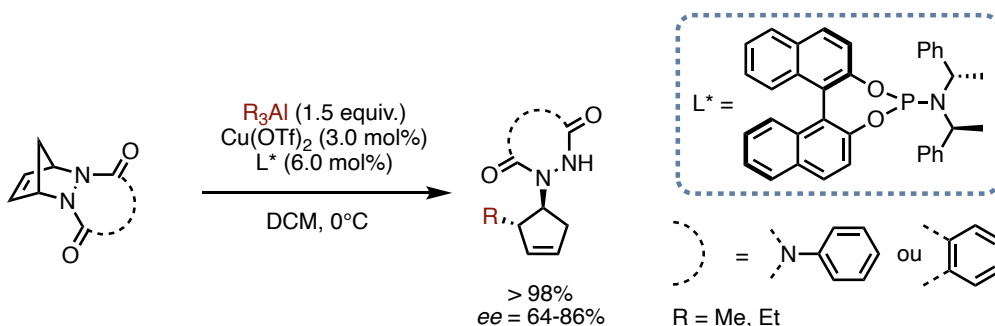


**Schéma-I-18. Première substitution allylique asymétrique catalysée au cuivre impliquant un organozincique**

### II.6.c. Organoaluminique dans le rôle de nucléophile

Il existe quelques exemples de substitutions allyliques asymétriques catalysées au cuivre pour lesquelles un organoaluminique joue le rôle de nucléophile. Le premier en date nous fut donné par Pineschi *et al.* en 2005, avec l'utilisation d'un ligand phosphoramidite chiral dérivé du BINOL<sup>[79]</sup>. La réaction permet la désymétrisation de composés diazabicycliques. Le groupe partant lors de la substitution allylique est donc un dérivé azoté (**Schéma I-19**). Le ligand connut ensuite des améliorations successives qui permirent de monter à un excès énantiomérique de 94%<sup>[80,81]</sup>.

Le groupe d'Hoveyda utilisa sa maîtrise du ligand NHC, déjà appliquée dans le cas des organozinciques, pour réaliser des substitutions allyliques catalysées au cuivre impliquant des organoaluminiques et des dérivés phosphatés allyliques, atteignant des excès énantiomériques de 98%<sup>[82-84]</sup>.

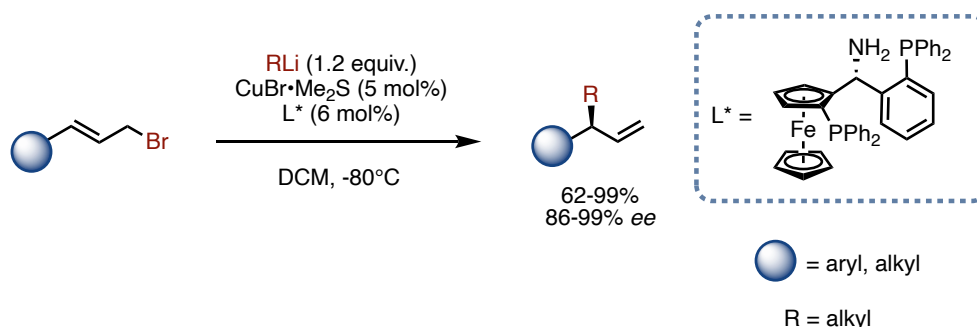


**Schéma I-19. Substitution allylique asymétrique impliquant un organoaluminique**

### II.6.d. Organolithien dans le rôle de nucléophile

Les organolithiens présentent une très forte réactivité et une forte capacité à former des agrégats<sup>[85]</sup>, favorisant ainsi les réactions parasites et rendant difficile la mise en œuvre d'une réaction régio- et énantiosélective. Il faut attendre 2011 avec les travaux de Feringa et Harutyunyan pour que soit proposée la première méthodologie générale utilisant des organolithiens pour réaliser une substitution allylique asymétrique catalysée au cuivre. L'utilisation de dichlorométhane comme solvant et de ligand diphosphine TaniaPhos leur permet ainsi d'atteindre des excès énantiomériques jusqu'à 99%<sup>[86]</sup> (**Schéma I-20**).

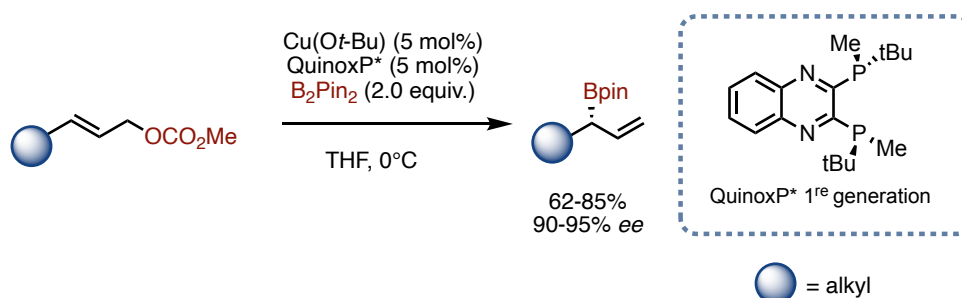
Le groupe de Feringa appliqua ensuite cette maîtrise des organolithiens pour effectuer la désymétrisation de composés cycliques méso dibromoalcènes, avec des ligands phosphoramidites et NHC<sup>[87]</sup>.



**Schéma I-20. Substitution allylique asymétrique impliquant un organolithien**

### II.6.e. Dibore dans le rôle de nucléophile

C'est en 2007 qu'Ito et Sawamura publient la première substitution allylique asymétrique catalysée au cuivre utilisant un dérivé borylé nucléophile,  $\text{B}_2\text{pin}_2$ . Il s'agit du premier exemple de ce type n'impliquant pas de carbone nucléophile. L'électrophile employé est alors un dérivé carbonate, et le ligand une diphosphine chirale de la famille des QuinoxP\*<sup>[88]</sup> (**Schéma I-21**).

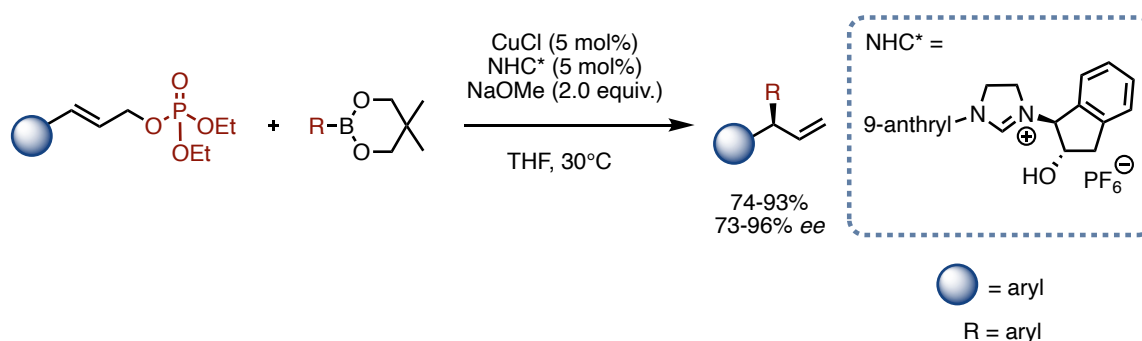


**Schéma I-21. Première substitution allylique catalysée au cuivre impliquant un dérivé borylé nucléophile**

### II.6.f. Autres nucléophiles : organoboronates et nucléophiles mous

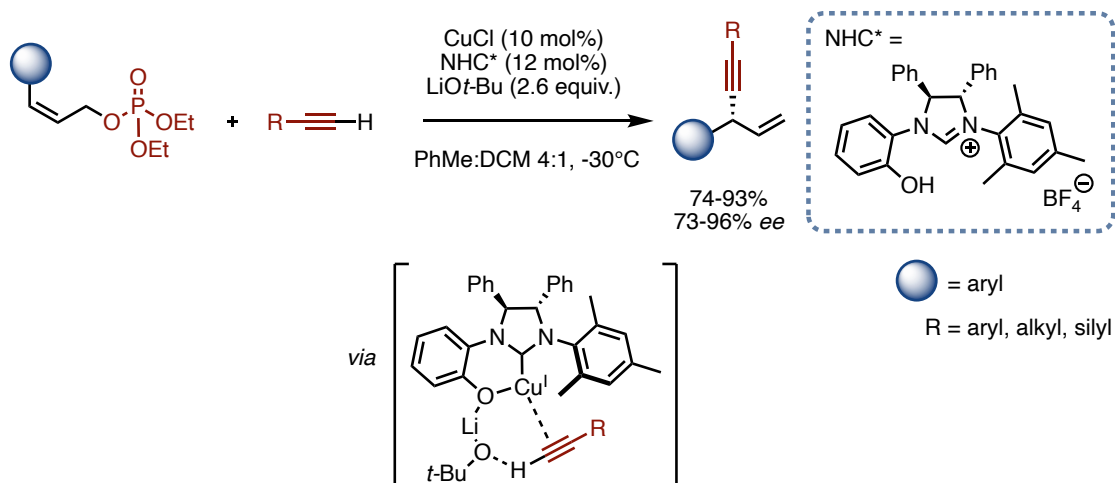
Les substitutions allyliques catalysées au cuivre utilisèrent dans un premier temps des nucléophiles organométalliques non stabilisés. Aux réactifs de Grignard sont venus s'ajouter d'autres espèces organométalliques, y compris des organotitanes<sup>[89]</sup> et organozirconiques<sup>[90]</sup>.

Plus récemment, de nouveaux nucléophiles, moins réactifs et avec une plus grande tolérance fonctionnelle, ont été employés, tels que des organoboronates<sup>[91,92]</sup>. La première version asymétrique a été développée par Shintani et Hayashi en 2011 en utilisant un ligand NHC et des dérivés phosphatés allyliques<sup>[93]</sup> (**Schéma I-22**). Suivirent de nombreux développements qui permirent d'améliorer la sélectivité et d'élargir le potentiel synthétique de la réaction<sup>[94]</sup>.



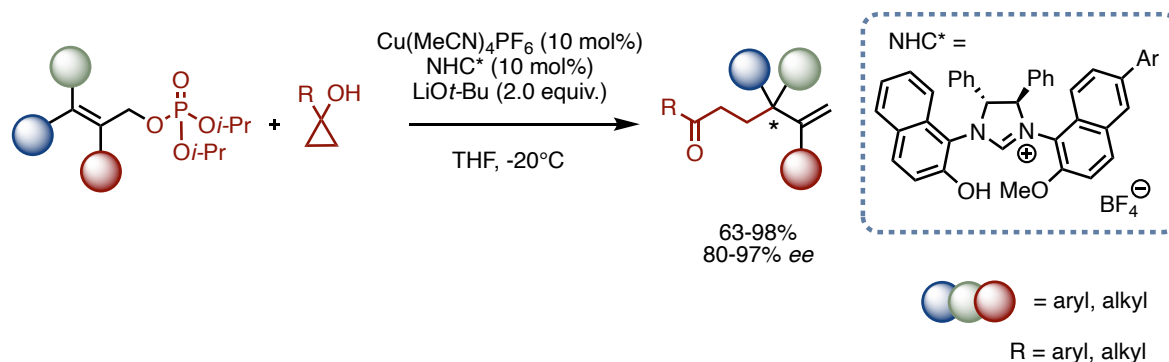
**Schéma I-22. Première substitution allylique asymétrique impliquant un organoboronate**

Le groupe de Sawamura s'emploie dès 2013 à ouvrir la voie pour l'utilisation de nucléophiles mous dans le cadre de substitutions allyliques catalysées au cuivre<sup>[95]</sup>. L'espèce nucléophile active est générée *in situ* par déprotonation. Dans une étude publiée en 2014, des alcynes vrais sont utilisés comme nucléophiles. Il faut insister, dans cette méthodologie, sur l'importance du choix de la base qui est sélectionnée pour son encombrement stérique d'une part, et pour son contre-ion lithium d'autre part. Ce dernier joue le rôle d'acide de Lewis pour faciliter le départ du groupe partant allylique. Par ailleurs, le groupement phénol sur le ligand NHC s'avère crucial pour stabiliser l'alcyne par l'intermédiaire du cation lithium<sup>[96]</sup> (**Schéma I-23**). En 2016, des benzothiazoles et oxazoles sont employés sur le même principe<sup>[97]</sup>.



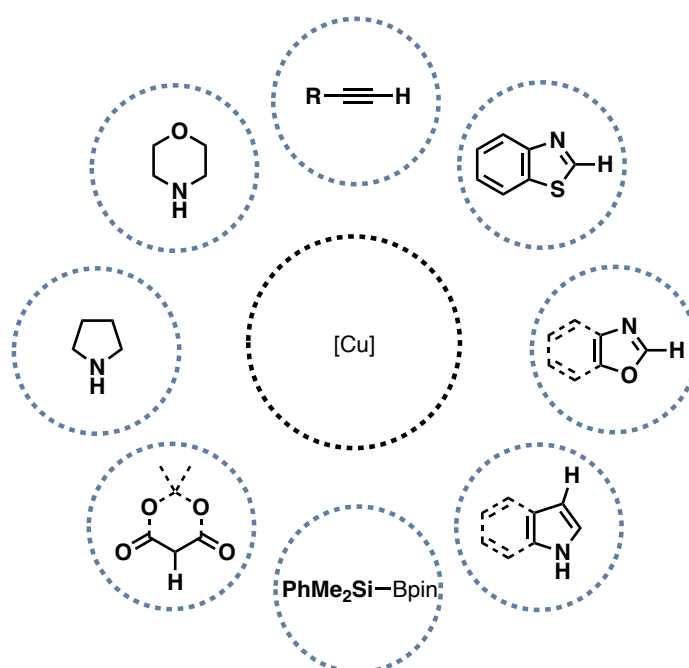
**Schéma I-23. Première substitution allylique asymétrique impliquant un alcyne vrai**

Une élégante étude publiée par le groupe de Yin propose en 2021 l'utilisation de cyclopropanol comme précurseur de nucléophile. Le cuivre joue dans cette réaction deux rôles : celui de catalyser la substitution allylique, mais avant cela de générer *in situ* un homoénolate de cuivre(I) à partir du cyclopropanol<sup>[98]</sup> (**Schéma I-24**).



### Schéma I-24. Utilisation de cyclopropanol comme précurseur d'homoénolate

Ces dernières années, de nouveaux exemples sont venus enrichir le potentiel synthétique de la réaction. Le groupe de Fang introduit ainsi l'utilisation d'amines, indoles, pyrroles et dérivés malonate comme nucléophiles, dans une version achirale de la réaction<sup>[99]</sup>. Le groupe d'Oestreich publie en 2013 le premier exemple de silylation allylique asymétrique catalysée au cuivre<sup>[100]</sup> (**Schéma I-25**). À notre connaissance, il n'existe pas d'exemple de substitution allylique catalysée au cuivre employant comme nucléophiles des dérivés soufrés ou phosphatés capables, respectivement, de former des liaisons carbone-soufre et carbone-phosphore.

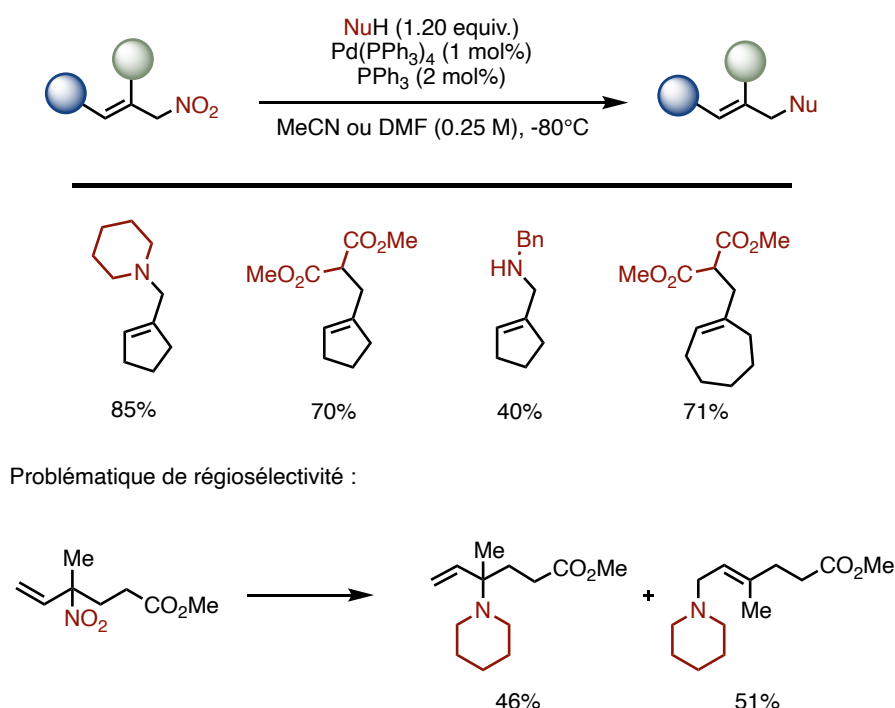


### Schéma I-25. Nucléophiles mous employés dans des méthodologies récentes de substitutions allyliques catalysées au cuivre

### III. Substitutions allyliques sur des dérivés nitrés

#### III.1. Travaux pionniers : catalyse au palladium

On doit à Tamura et Hegedus la découverte de la réactivité des dérivés nitrés allyliques en tant qu'électrophiles. En 1982, ils démontrent que le palladium est capable de catalyser une substitution allylique sur ces substrats, en utilisant des nucléophiles mous : amines et malonates. Le mécanisme proposé est analogue à celui de la réaction de Tsuji-Trost. La transformation présente une régiosélectivité  $\alpha$  qui s'effondre lorsque sont utilisés des substrats substitués à cette position<sup>[101]</sup> (**Schéma I-26**).



**Schéma I-26. Première réaction de substitution allylique utilisant des dérivés nitrés comme électrophiles**

Les groupes de Tamura et Ono s'employèrent ensuite à élargir la portée synthétique de cette réaction catalysée au palladium<sup>[102]</sup>, notamment en utilisant des sulfinates comme nucléophiles<sup>[103-106]</sup>, des énolates de cétone<sup>[107]</sup>.

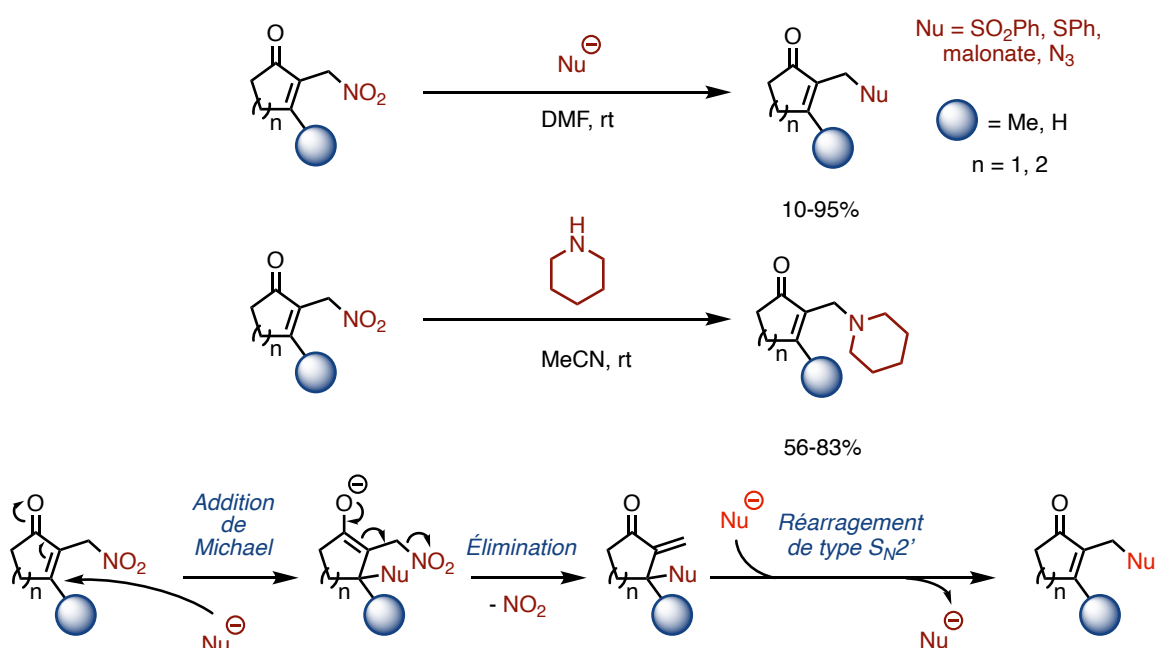
Des hydrures furent également utilisés comme nucléophiles pour permettre le remplacement du groupe nitro par un hydrogène<sup>[108]</sup>. Une telle méthodologie de réduction permet de limiter la migration de la liaison double, ce que ne permettent pas des méthodologies radicalaires utilisant l'hydrure de tributylétain Bu<sub>3</sub>SnH<sup>[109]</sup>.

La réduction des dérivés nitrés allyliques fut également explorée dans un travail publié par Zard en 1993. La synthèse de diènes  $\gamma$  est obtenue par réduction d'un groupe nitro en présence de chrome (II) et de l'élimination d'un groupe acétate en  $\beta$ <sup>[110]</sup>.

### III.2. Réactivité des dérivés nitrés allyliques en l'absence de catalyseur

#### III.2.a. Substitution en l'absence de catalyseur

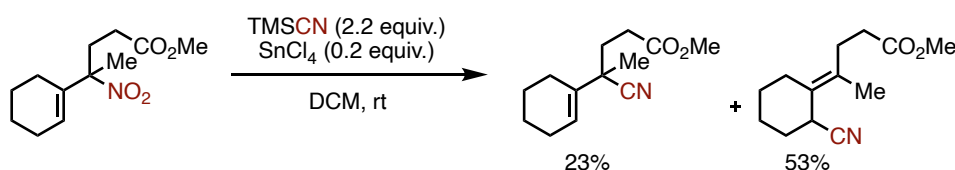
Le groupe nitro est un mauvais groupement partant. Cela explique la nécessité de faire intervenir un métal pour catalyser sa réactivité de groupe partant. Cependant, quelques exemples sur des énones parviennent à effectuer formellement la substitution en position  $\alpha$  en l'absence de catalyseur. Il s'agit en réalité d'un mécanisme passant par une addition de Michael, puis l'élimination du nitrite et enfin un réarrangement de type  $S_N2'$  conduisant à la formation du produit. Ainsi, des nucléophiles mous ont pu être employés en l'absence de catalyseur : sulfinates, thiolates, malonates, amines et azotures<sup>[104,111–113]</sup> (**Schéma I-27**).



**Schéma I-27. Substitution en l'absence de catalyseur avec des nucléophiles mous**

L'utilisation d'un acide de Lewis comme le chlorure d'étain (IV) permet d'activer une réactivité de type Friedel-Craft intermoléculaire permettant l'addition d'aryles et de dérivés silylés allyliques<sup>[114]</sup>.

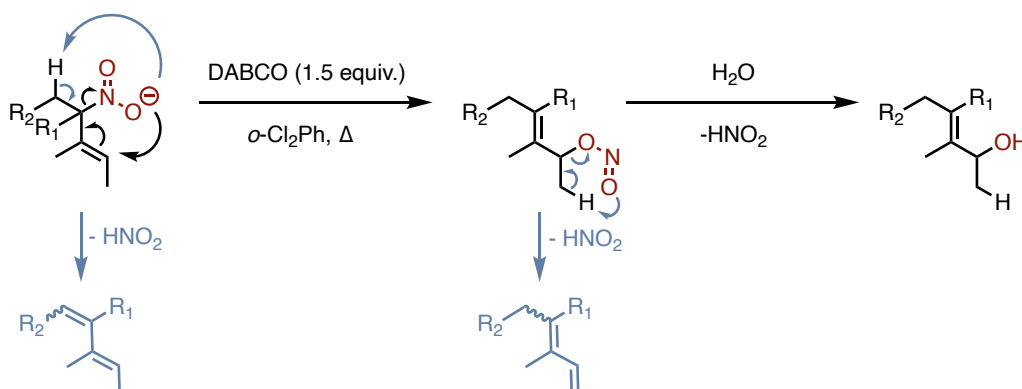
La présence d'un acide de Lewis permet également de réaliser l'addition d'un éther d'énol silylé et d'effectuer une cyanation, avec une régiosélectivité limitée<sup>[115]</sup> (**Schéma I-28**).



**Schéma I-28. Cyanation en présence d'un acide de Lewis, mise en évidence des problèmes de régiosélectivité**

## III.2.b. Réarrangement [2,3] sigmatropique de dérivés nitrés allyliques

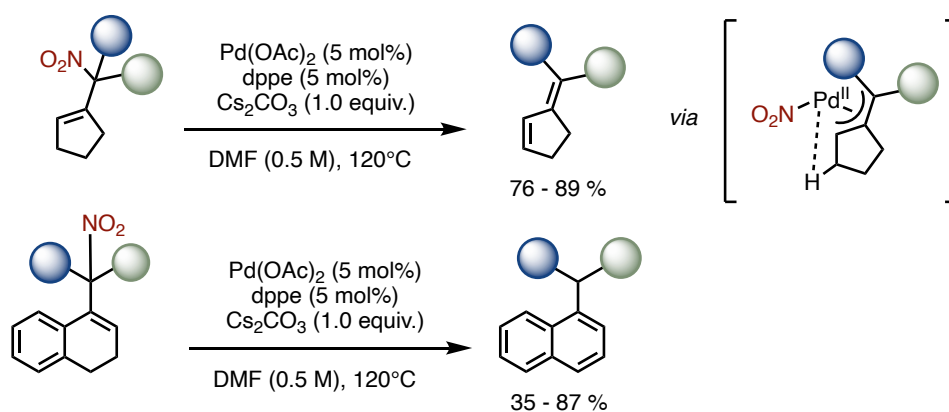
Le groupe de Zard décrit dès 1989 le réarrangement [2,3] sigmatropique de dérivés nitrés allyliques. Après hydrolyse, le produit de la réaction est finalement un alcool allylique, obtenu avec des rendements modérés<sup>[116]</sup>. Le groupe revient sur cette étude en 2005 et montre que l'ajout de DABCO augmente significativement la chimiosélectivité de la réaction. L'explication avancée est la limitation de la réaction d'élimination du nitro catalysée par des conditions acides, avec formation d'acide nitreux<sup>[117]</sup> (**Schéma I-29**).



**Schéma I-29. Mécanisme du réarrangement sigmatropique [2,3] d'un dérivé nitré allylique et réactions parasites**

## III.3. Extension récente du potentiel synthétique de la réaction : diènes et lactames

Notre groupe s'intéressa également à la réactivité des dérivés nitrés allyliques en présence de palladium pour des réactions de type Tsuji-Trost. En exploitant la possibilité de former un intermédiaire  $\pi$ -allyle après addition oxydante sur le palladium, Kerim *et al.* démontrent en 2018 qu'il est possible de provoquer subséquemment la  $\beta$ -H élimination d'un hydrure. Cela conduit à la formation de diènes conjugués et permet en particulier la synthèse de naphthalènes<sup>[118]</sup> (**Schéma I-30**).



**Schéma I-30. Synthèse de diènes conjugués et de naphthalènes par catalyse au palladium**

Dans la continuité de cette étude, la capacité des amides à réagir en tant que nucléophiles dans une réaction de substitution allylique intramoléculaire sur des dérivés nitrés allyliques est démontrée en présence d'une quantité catalytique de palladium. Cette méthodologie permet ainsi, à partir d'anilides, d'accéder à des lactames substitués<sup>[119]</sup> (Schéma I-31).

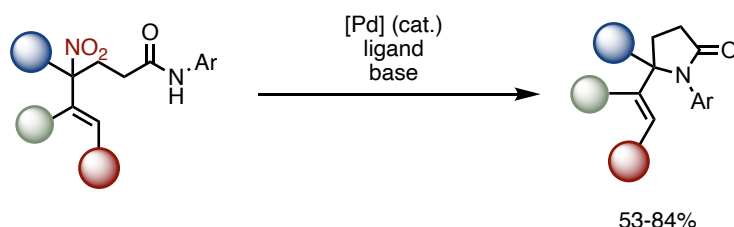


Schéma I-31. Synthèse de lactames par catalyse au palladium

#### IV. Conclusion

L'utilisation de cuivre pour remplacer les métaux précieux comme catalyseurs est à la fois un enjeu économique, environnemental et un défi technique pour les chimistes.

La substitution allylique catalysée au cuivre trouve ses racines dans les travaux d'Ohbe et Matsuda en 1973. Depuis, des méthodologies extrêmement régiosélectives ont été développées, tirant partie de l'utilisation d'une grande variété de groupes partants allyliques : dérivés halogénés, dérivés oxygénés, dérivés soufrés. En outre, l'utilisation de cuivre se révèle être un moyen puissant pour privilégier une régiosélectivité  $\gamma$ .

Le cuivre devient un catalyseur de choix pour l'utilisation de nucléophiles durs, typiquement des espèces organométalliques et en particulier les réactifs de Grignard, là où les méthodologies aux palladium dérivées de la réaction de Tsuji-Trost doivent privilégier l'usage de nucléophiles mous. Plus récemment, l'utilisation de ligands chiraux permet l'émergence de procédés d'induction asymétrique pour des réactions de substitutions allyliques catalysées au cuivre. Par ailleurs, l'utilisation de dibores nucléophiles ouvre la voie à la formation de liaisons carbone-bore.

Les dérivés nitrés allyliques furent introduits dans des réactions de substitutions allyliques catalysées au palladium par Tamura et Ono dès 1982. La portée synthétique de la réaction resta limitée à des nucléophiles mous et la réactivité de ces substrats nitrés allyliques restent encore largement inexplorée.

## V. Références bibliographiques

- [1] J. J. Berzelius, *Annales de Chim. et de Phys.* **1836**, *61*, 146–151.
- [2] Q. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5352–5353.
- [3] T. P. Umile, *Catalysis for Sustainability: Goals, Challenges, and Impacts*, CRC Press, **2015**.
- [4] J. R. Ludwig, C. S. Schindler, *Chem* **2017**, *2*, 313–316.
- [5] E. Bergmann, *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 590.
- [6] E. D. Hughes, *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34*, 185.
- [7] S. Winstein, *Ph.D. Dissertation, California Institute of Technology* **1938**.
- [8] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 281–290.
- [9] R. M. Magid, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1901–1930.
- [10] M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316–2320.
- [11] Y. Ohbe, T. Matsuda, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2989–2995.
- [12] Y. Ohbe, M. Takagi, T. Matsuda, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2669–2675.
- [13] N. Miyaura, M. Itoh, A. Suzuki, *BCSJ* **1977**, *50*, 2199–2200.
- [14] G. L. van Mourik, H. J. J. Pabon, *Tetrahedron Letters* **1978**, *30*, 2705–2708.
- [15] L. M. Smith, R. G. Smith, T. M. Loehr, G. D. Daves, G. E. Daterman, R. H. Wohleb, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2361–2366.
- [16] F. E. Ziegler, C. C. Tam, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3428–3430.
- [17] P. Rona, L. Tökes, J. Tremble, P. Crabbé, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 43–44.
- [18] P. Müller, N. T. Minh Phuong, *Tetrahedron Letters* **1978**, *19*, 4727–4730.
- [19] R. W. Herr, C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4979–4981.
- [20] A. Ghribi, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 3079–3082.
- [21] H. L. Goering, S. S. Kantner, C. C. Tseng, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 715–721.
- [22] K. Maruyama, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8068.
- [23] F. Delay, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 369–377.
- [24] A. Alexakis, G. Cahiez, J. F. Normant, *Tetrahedron Letters* **1978**, *19*, 2027–2030.
- [25] C. C. Shen, C. Ainsworth, *Tetrahedron Letters* **1979**, *3*, 83–86.
- [26] C. Cahiez, A. Alexakis, J. F. Normant, *Synthesis* **1978**, *1978*, 528–530.
- [27] P. Barsanti, V. Calò, L. Lopez, G. Marchese, F. Naso, G. Pesce, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, *24*, 1085–1086.
- [28] C. C. Tseng, S. D. Paisley, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2884–2891.
- [29] R. J. Anderson, C. A. Henrick, J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 735–737.
- [30] A. Claesson, I. Tämnefors, L.-I. Olsson, *Tetrahedron Letters* **1975**, *16*, 1509–1512.
- [31] J. F. Normant, *Pure and Applied Chemistry* **1978**, *50*, 709–715.
- [32] J. K. Kochi, *Organometallic Mechanisms and Catalysis: The Role of Reactive Intermediates in Organic Processes*, Academic Press, New York, **1978**.
- [33] F. Derguini-Boumechal, R. Lorne, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Letters* **1977**, *18*, 1181–1184.
- [34] M. Bourgain-Commercon, J. F. Normant, J. Villieras, *J. Chem. Res. (S)* **1977**, 183.
- [35] G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem. Intern. Ed.* **1974**, 82.
- [36] J. F. Normant, A. Commercon, M. Bourgain, J. Villieras, *Tetrahedron Letters* **1975**, *16*, 3833–3836.
- [37] V. Calo, L. Lopez, G. Pesce, A. Caliano, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4482–4485.
- [38] Y. Gendreau, J. F. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979**, *5*, 305–308.
- [39] Y. Gendreau, J. F. Normant, J. Villieras, *Journal of Organometallic Chemistry* **1977**,

142, 1–7.

- [40] M. Julia, A. Righini, J.-N. Verpeaux, *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 2393–2396.
- [41] P. Rona, P. Crabbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3289–3292.
- [42] P. R. O. De Montellano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 709.
- [43] P. Vermeer, J. Meijer, C. De Graaf, H. Schreurs, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, *93*, 46–47.
- [44] P. Vermeer, J. Meijer, L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1975**, *94*, 112–114.
- [45] N. Krause, M. Purpura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4355–4356.
- [46] Y. Kobayashi, Y. Takashima, Y. Motoyama, Y. Isogawa, K. Katagiri, A. Tsuboi, N. Ogawa, *Chem. Eur. J.* **2020**, *27*, 3779–3785.
- [47] Z. Wan, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10470–10471.
- [48] X. Tang, S. Woodward, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 2836–2844.
- [49] H. Ohmiya, U. Yokobori, Y. Makida, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6312–6315.
- [50] M. R. Uehling, S. T. Marionni, G. Lalic, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 362–365.
- [51] M. Yang, N. Yokokawa, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 816–819.
- [52] A. Claesson, L.-I. Olsson, *Acta Chem. Scand.* **1979**, *B33*, 679.
- [53] A. Claesson, L.-I. Olsson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 524.
- [54] M. Guisán-Ceinos, V. Martín-Heras, M. Tortosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8448–8451.
- [55] M. Guisán-Ceinos, V. Martín-Heras, R. Soler-Yanes, D. J. Cárdenas, M. Tortosa, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8343–8346.
- [56] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Letters* **1965**, *6*, 4387–4388.
- [57] B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294.
- [58] J. F. Hartwig, in *Organotransition Metal Chemistry : From Bonding to Catalysis*, University Science Books, **2010**, pp. 967–998.
- [59] A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796–2823.
- [60] J. F. Hartwig, in *Organotransition Metal Chemistry : From Bonding to Catalysis*, University Science Books, **2010**, pp. 999–1008.
- [61] K. Sekiya, E. Nakamura, *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 5155–5156.
- [62] A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6017–6028.
- [63] M. Van Klaveren, E. S. M. Persson, A. Del Villar, D. M. Grove, J.-E. Bäckvall, G. Van Koten, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 3059–3062.
- [64] A. S. E. Karlström, F. F. Huerta, G. J. Meuzelaar, J.-E. Bäckvall, *Synlett* **2001**, *2001*, 0923–0926.
- [65] H. K. Cotton, J. Norinder, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5632–5640.
- [66] E. S. M. Persson, M. Van Klaveren, D. M. Grove, J. E. Bäckvall, G. Van Koten, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 351–359.
- [67] S. Tominaga, Y. Oi, T. Kato, D. K. An, S. Okamoto, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 5585–5588.
- [68] K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426–2428.
- [69] K. Tissot-Croset, A. Alexakis, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 7375–7378.
- [70] C. A. Falciola, K. Tissot-Croset, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5995–5998.
- [71] C. A. Falciola, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2619–2622.
- [72] F. López, A. W. Van Zijl, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2005**, 409–411.
- [73] K. Geurts, S. P. Fletcher, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15572–15573.

- [74] A. W. Van Zijl, F. López, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2558–2563.
- [75] F. Dübner, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 379–381.
- [76] A. O. Larsen, W. Leu, C. N. Oberhuber, J. E. Campbell, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130–11131.
- [77] J. J. Van Veldhuizen, J. E. Campbell, R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877–6882.
- [78] M. A. Kacprzynski, T. L. May, S. A. Kazane, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4638–4642.
- [79] M. Pineschi, F. Del Moro, P. Crotti, F. Macchia, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3605–3607.
- [80] C. Bournaud, C. Falciola, T. Lecourt, S. Rosset, A. Alexakis, L. Micouin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3581–3584.
- [81] L. Palais, I. S. Mikhel, C. Bournaud, L. Micouin, C. A. Falciola, M. Vuagnoux-d’Augustin, S. Rosset, G. Bernardinelli, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7606–7609.
- [82] Y. Lee, K. Akiyama, D. G. Gillingham, M. K. Brown, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 446–447.
- [83] F. Gao, Y. Lee, K. Mandai, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8370–8374.
- [84] J. A. Dabrowski, F. Gao, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4778–4781.
- [85] V. H. Gessner, C. Däschlein, C. Strohmann, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3320–3334.
- [86] M. Pérez, M. Fañanás-Mastral, P. H. Bos, A. Rudolph, S. R. Harutyunyan, B. L. Feringa, *Nature Chem* **2011**, *3*, 377–381.
- [87] S. S. Goh, S. Guduguntla, T. Kikuchi, M. Lutz, E. Otten, M. Fujita, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7052–7055.
- [88] H. Ito, S. Ito, Y. Sasaki, K. Matsuura, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14856–14857.
- [89] M. Arai, B. H. Lipshutz, E. Nakamura, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5709–5718.
- [90] H. You, E. Rideau, M. Sidera, S. P. Fletcher, *Nature* **2015**, *517*, 351–355.
- [91] H. Ohmiya, N. Yokokawa, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2438–2440.
- [92] A. M. Whittaker, R. P. Rucker, G. Lalic, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3216–3218.
- [93] R. Shintani, K. Takatsu, M. Takeda, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8656–8659.
- [94] R. Shintani, *Synthesis* **2016**, *48*, 1087–1100.
- [95] Y. Makida, Y. Takayama, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5350–5354.
- [96] A. Harada, Y. Makida, T. Sato, H. Ohmiya, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13932–13939.
- [97] H. Ohmiya, H. Zhang, S. Shibata, A. Harada, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4777–4780.
- [98] Q. Zhang, S. Zhou, C. Shi, L. Yin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 26351–26356.
- [99] S. Niu, Y. Luo, C. Xu, J. Liu, S. Yang, X. Fang, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 6840–6850.
- [100] L. B. Delvos, D. J. Vyas, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4650–4653.
- [101] R. Tamura, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3727–3729.
- [102] R. Tamura, A. Kamimura, N. Ono, *Synthesis* **1991**, *1991*, 423–434.
- [103] R. Tamura, K. Hayashi, M. Kakihana, M. Tsuji, D. Oda, *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 851–854.
- [104] N. Ono, I. Hamamoto, T. Yanai, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 523.
- [105] N. Ono, I. Hamamoto, T. Kawai, A. Kaji, R. Tamura, M. Kakihana, *BCSJ* **1986**, *59*, 405–

410.

- [106] R. Tamura, Y. Kai, M. Kakihana, K. Hayashi, M. Tsuji, T. Nakamura, D. Oda, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4375–4385.
- [107] N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, *BCSJ* **1985**, *58*, 1863–1864.
- [108] N. Ono, I. Hamamoto, A. Kamimura, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3734–3736.
- [109] N. Ono, H. Miyake, R. Tamura, A. Kaji, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 1705–1708.
- [110] B. Barlaam, J. Boivin, S. Z. Zard, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 1023–1026.
- [111] R. Tamura, S. Tamai, H. Suzuki, *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 2413–2416.
- [112] R. Tamura, H. Katayama, K. Watabe, H. Suzuki, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7557–7568.
- [113] B. Barlaam, J. Boivin, S. Z. Zard, *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 7429–7432.
- [114] N. Ono, T. Yanai, A. Kamimura, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1285.
- [115] H. Miyake, K. Yamamura, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 3025–3028.
- [116] J. Boivin, L. El Kaïm, J. Kervagoret, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1006.
- [117] C. Alameda-Angulo, B. Quiclet-Sire, E. Schmidt, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3489–3492.
- [118] M. D. Kerim, S. Jia, C. Theodorakidou, S. Prévost, L. El Kaïm, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10917–10920.
- [119] M. D. Kerim, S. Arseniyadis, L. El Kaïm, *travaux en attente de publication* **n.d.**

# **Chapitre II. Nouvelle réactivité des dérivés nitrés allyliques : organomagnésiens et catalyse au cuivre**

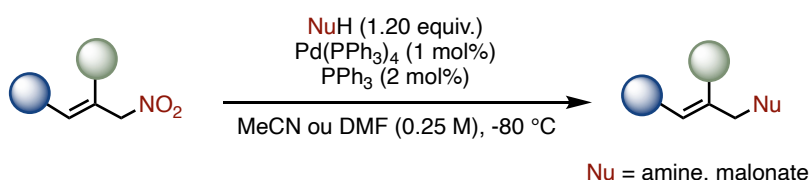
## Chapitre II. Nouvelle réactivité des dérivés nitrés allyliques : organomagnésiens et catalyse au cuivre ..... 39

<b>I.</b>	<b>Introduction et objectif du projet .....</b>	<b>41</b>
I.1.	<i>Les dérivés nitrés allyliques : des électrophiles sous-estimés.....</i>	<i>41</i>
I.2.	<i>Les dérivés nitrés : des substrats hautement fonctionnalisables.....</i>	<i>41</i>
I.3.	<i>Un exemple pionnier : dérivés nitrés allyliques, organomagnésiens mixtes, et catalyse au cuivre .....</i>	<i>42</i>
<b>II.</b>	<b>Synthèse et fonctionnalisation des dérivés nitrés allyliques.....</b>	<b>42</b>
II.1.	<i>Acidité du proton en <math>\alpha</math> du groupe nitro et principe de fonctionnalisation.....</i>	<i>42</i>
II.2.	<i>Dérivés carbonylés dans le rôle de réactifs de départ.....</i>	<i>43</i>
II.2.a.	Condensation de Knoevenagel .....	43
II.2.b.	Réaction de Henry et déshydratation.....	44
II.2.c.	Fonctionnalisation du nitroalcène .....	45
II.3.	<i>Nitration d'alcènes.....</i>	<i>48</i>
II.3.a.	Stratégies de nitration à faible sélectivité .....	48
II.3.b.	Utilisation du nitrate d'acétyle .....	49
II.3.c.	Utilisation de nitrates métalliques.....	50
<b>III.</b>	<b>Organomagnésiens mixtes et substitutions allyliques catalysées au cuivre .....</b>	<b>51</b>
III.1.	<i>Découverte des réactifs de Grignard .....</i>	<i>51</i>
III.2.	<i>Mécanisme réactionnel d'une substitution allylique catalysée au cuivre : cas des réactifs de Grignard.....</i>	<i>52</i>
III.3.	<i>Régiosélectivité et influence des paramètres réactionnels.....</i>	<i>53</i>
III.3.a.	Influence de l'espèce organométallique formée.....	53
III.3.b.	Influence de la nature du sel de cuivre.....	54
III.3.c.	Influence de la nature de l'organomagnésien mixte .....	55
III.3.d.	Influence du solvant .....	56
III.3.e.	Influence d'un groupe partant chélatant.....	57
III.3.f.	Stéréosélectivité de la réaction : géométrie de la double liaison.....	57
III.3.g.	Stéréosélectivité anti de la réaction .....	58
III.3.h.	Conclusion .....	59
<b>IV.</b>	<b>Dérivés nitrés allyliques, réactifs de Grignard et catalyse au cuivre : Résultats expérimentaux.....</b>	<b>60</b>
IV.1.	<i>Dérivés nitrés allyliques et catalyse au cuivre : un précédent.....</i>	<i>60</i>
IV.2.	<i>Exemple pionnier .....</i>	<i>60</i>
IV.3.	<i>Travaux d'optimisation de la réaction .....</i>	<i>61</i>
IV.3.a.	Synthèse d'un substrat symétrique .....	61
IV.3.b.	Optimisation des paramètres réactionnels : réactifs de Grignard aromatiques.....	62
IV.4.	<i>Étude du potentiel synthétique de la réaction .....</i>	<i>65</i>
IV.4.a.	Champ d'application : diversité des organomagnésiens mixtes.....	65
IV.4.b.	Cas des alkylmagnésiens : optimisation et discussion .....	67
IV.4.c.	Champ d'application : diversité des substrats nitrés allyliques .....	70
IV.4.d.	Cas des dérivés nitrés allyliques substitués en position terminale.....	71
<b>V.</b>	<b>Tentative d'extension : acides boroniques, trifluorométhylation .....</b>	<b>73</b>
<b>VI.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>76</b>
<b>VII.</b>	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>77</b>

## I. Introduction et objectif du projet

### I.1. Les dérivés nitrés allyliques : des électrophiles sous-estimés

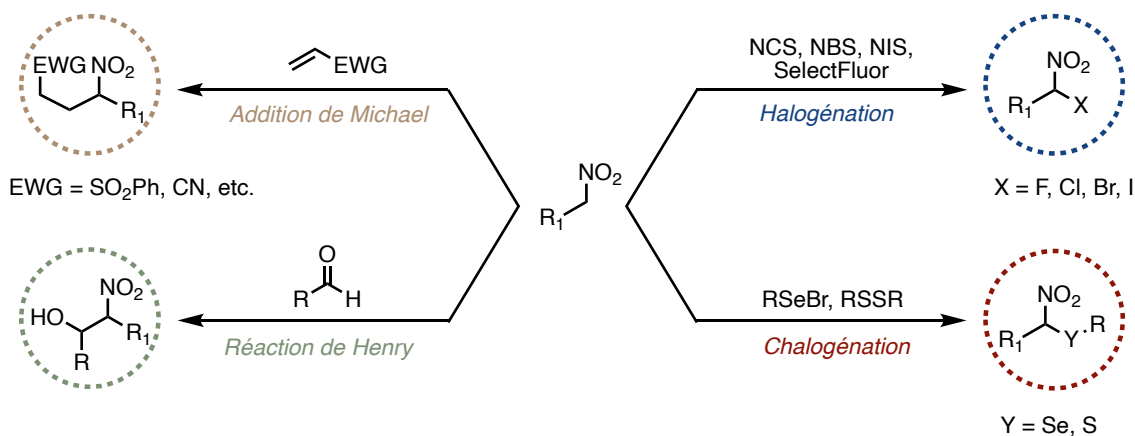
Malgré les travaux pionniers de Tamura et Ono sur les dérivés nitrés allyliques et leur réactivité dans des réactions de type Tsuji-Trost, catalysées au palladium, ces substrats ont été assez largement délaissés en synthèse<sup>[1-8]</sup> (**Schéma II-1**).



**Schéma II-1. Travaux pionniers : substitution allylique sur des dérivés nitrés allyliques par catalyse au palladium**

### I.2. Les dérivés nitrés : des substrats hautement fonctionnalisables

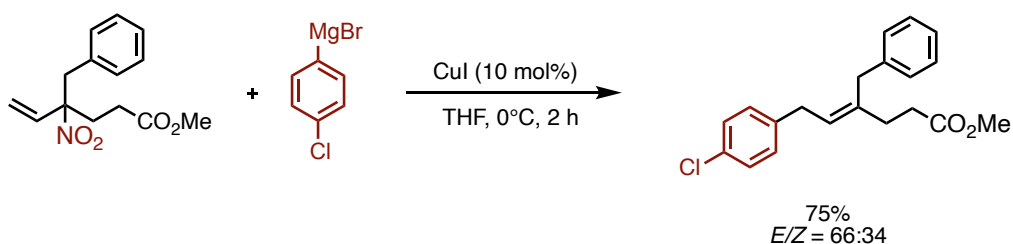
Pourtant, les dérivés nitrés sont des substrats de choix pour la synthèse : les propriétés électroattractrices hors du commun du groupe nitro rendent leur fonctionnalisation aisée dans des conditions douces. En particulier, il est facile d'effectuer une halogénéation, une chalogénéation ou une alkylation de ces substrats en position  $\alpha$ <sup>[9-13]</sup> (**Schéma II-2**).



**Schéma II-2. Diverses fonctionnalisations des dérivés nitrés en position  $\alpha$**

### I.3. Un exemple pionnier : dérivés nitrés allyliques, organomagnésiens mixtes, et catalyse au cuivre

Notre groupe s'est intéressé à ces substrats et à leur réactivité en présence de cuivre, dans le but de développer leur rôle d'électrophile dans des réactions de substitutions allyliques, et d'étendre leur potentiel synthétique à d'autres nucléophiles. Le Dr. Nicolas Fincias Aguilera mit ainsi en évidence leur réactivité en présence d'organomagnésiens mixtes aromatiques (**Schéma II-3**).



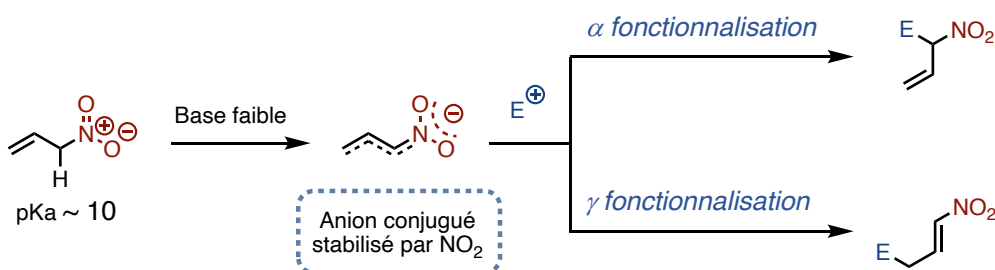
**Schéma II-3. Fonctionnalisation de dérivés nitrés allyliques par addition d'organomagnésiens mixtes catalysée au cuivre**

Cet exemple préliminaire est donc la première occurrence de l'utilisation d'un système catalysé au cuivre pour fonctionnaliser les dérivés nitrés allyliques. De surcroît, il s'agit de la première utilisation de réactifs de Grignard en tant que nucléophiles dans une telle réaction. Par conséquent, nous entreprîmes d'en explorer le champ d'application.

## II. Synthèse et fonctionnalisation des dérivés nitrés allyliques

### II.1. Acidité du proton en $\alpha$ du groupe nitro et principe de fonctionnalisation

Le groupe nitro présente des propriétés électroattractrices exceptionnelles, ce qui lui permet de stabiliser une charge négative en position  $\alpha$ . Cela se traduit par une certaine acidité du proton en  $\alpha$ , associée à un pKa de l'ordre de  $10^{14}$ . Cette propriété particulière permet une déprotonation de cette position  $\alpha$  par une base faible, formant ainsi un nucléophile aisément fonctionnalisable. En présence d'un électrophile, la fonctionnalisation d'un dérivé nitré allylique par C-alkylation est susceptible de s'effectuer en position  $\alpha$  ou en position  $\gamma$  selon l'électrophile, l'encombrement stérique et les conditions réactionnelles (**Schéma II-4**).

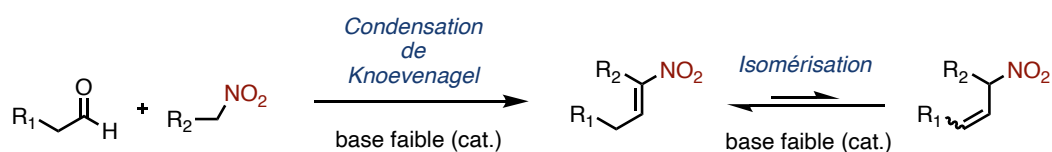


**Schéma II-4. Formation de l'anion nitronate et fonctionnalisation du dérivé nitré allylique**

## II.2. Dérivés carbonylés dans le rôle de réactifs de départ

### II.2.a. Condensation de Knoevenagel

Les dérivés carbonylés sont connus pour réagir par condensation sur les nitroalcane<sup>[15-18]</sup>. Quand la réaction s'arrête au  $\beta$ -nitroalcool, on parle de réaction de Henry, mais quand elle se prolonge jusqu'à la déshydratation, elle peut être qualifiée de condensation de Knoevenagel, et a pour produit un nitroalcène. En conditions basiques, ce nitroalcène peut être isomérisé en dérivé nitré allylique<sup>[1,19]</sup> (**Schéma II-5**).



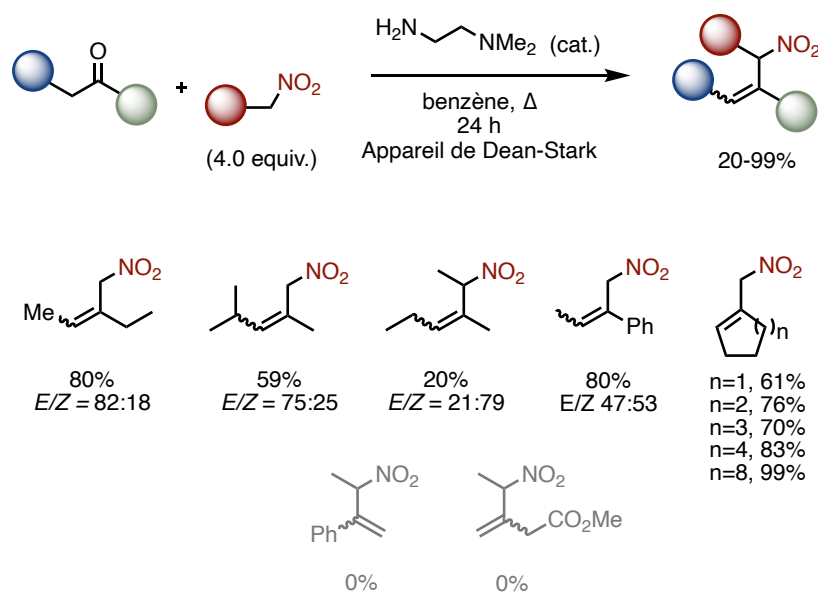
**Schéma II-5. Principe de synthèse de dérivés nitrés allyliques par condensation de Knoevenagel et isomérisation**

Le premier exemple d'une condensation de Knoevenagel appliqué à une cycloalcanone est proposé par Barton et Zard en 1982. Ils utilisent un catalyseur bifonctionnel, l'éthylènediamine, ce qui se révèle plus efficace que les amines secondaires exploitées dans les études précédentes<sup>[20]</sup>.

Poursuivant les travaux du groupe de Barton et Zard, le groupe de Tamura publie en 1986 une méthodologie permettant d'effectuer la condensation de Knoevenagel entre des dérivés carbonylés aliphatiques et des nitroalcane.

La présence de *N,N*-diméthyléthylènediamine catalyse la condensation et un appareil de Dean-Stark vient piéger l'eau formée. Ce catalyseur bifonctionnel catalyse également *in situ* l'isomérisation du nitroalcène en nitroallyle.

Le champ d'application de la réaction reste limité à la formation de dérivés nitrés allyliques dont la liaison double est trisubstituée. En particulier, acétophénone et dérivés 1,3-dicarbonylés restent en dehors du champ d'application de la réaction<sup>[21]</sup> (**Schéma II-6**).



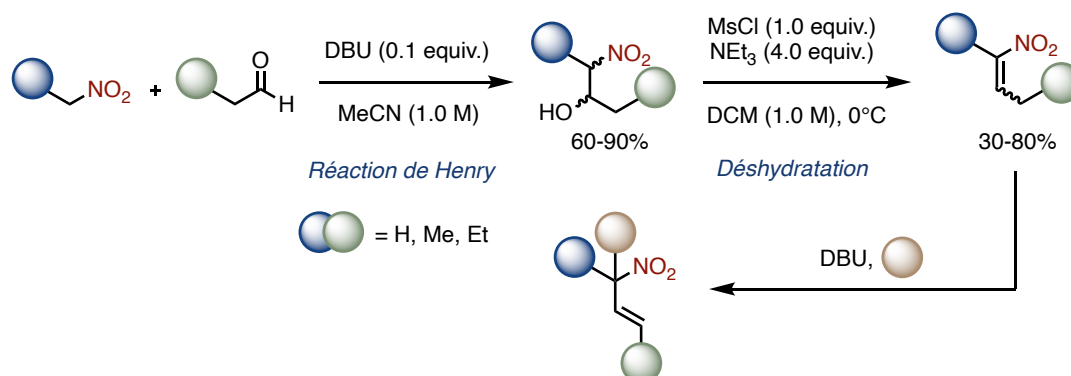
**Schéma II-6. Synthèse de dérivés nitrés allyliques par condensation de Knoevenagel catalysée par une amine primaire**

### II.2.b. Réaction de Henry et déshydratation

La condensation de Knoevenagel appliquée aux nitroalcanes présente des limitations. La méthodologie s'avère notamment inefficace pour synthétiser des dérivés nitrés allyliques présentant une double liaison terminale<sup>[21]</sup>.

Une alternative est d'effectuer une synthèse en deux étapes, combinant réaction de Henry et déshydratation. La réaction de Henry génère un β-nitroalcool à partir de l'addition d'un nitroalcane sur un dérivé carbonyle<sup>[11,22]</sup>. Dans un second temps, le nitroalcool peut subir une déshydratation pour être transformé en nitroalcène<sup>[23,24]</sup>.

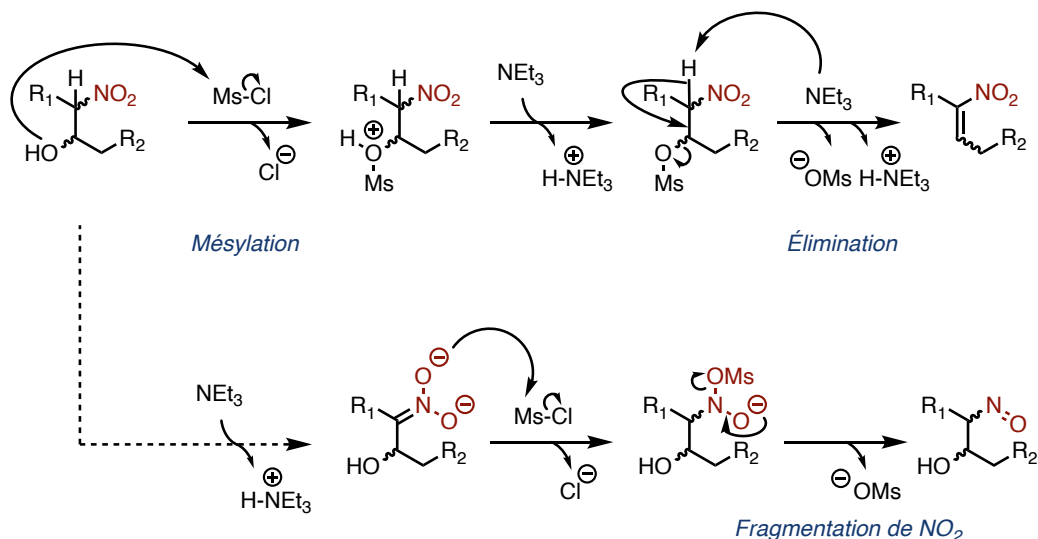
Le groupe de McMurry développe en 1975 une séquence réactionnelle permettant ainsi d'accéder à des dérivés nitrés allyliques avec une liaison double terminale. En employant l'acétaldéhyde dans la séquence, on ouvre la voie pour accéder à des dérivés nitrés allyliques possédant une double liaison terminale<sup>[25]</sup> (**Schéma II-7**).



**Schéma II-7. Synthèse de nitroalcènes par une séquence réactionnelle : Réaction de Henry puis déshydratation**

L'ordre d'ajout des réactifs est primordial lors de l'étape de déshydratation. L'ajout de chlorure de mésyle permet de transformer l'alcool en groupe partant. Le mésylate est éliminé lors de l'ajout de triéthylamine.

Si la triéthylamine était ajoutée en première, elle irait d'abord déprotoner le nitro en position  $\alpha$ . Ajouter le chlorure de mésyle engendrerait une O-mésylation du nitro et la fragmentation du substrat, conduisant ainsi à des réactions parasites subséquentes (**Schéma II-8**).



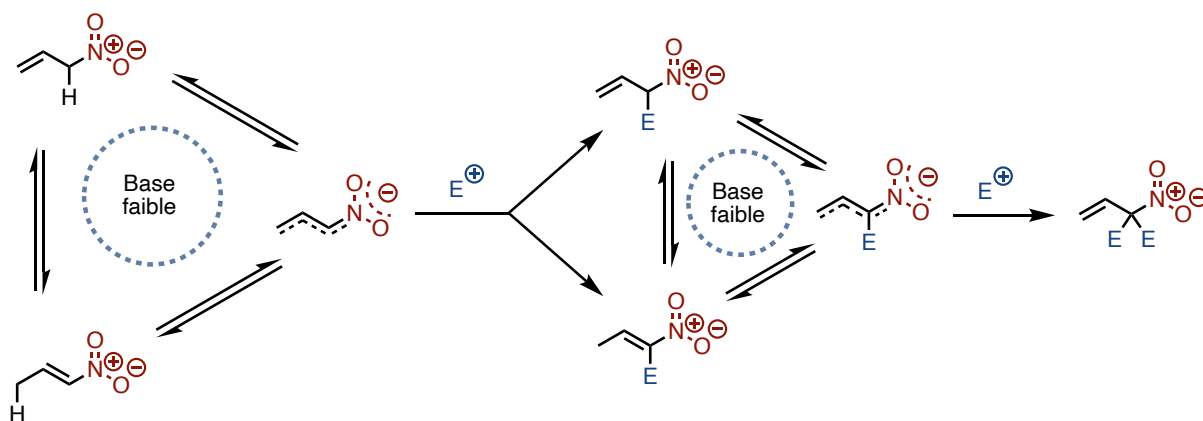
**Schéma II-8. Importance de l'ordre des réactifs : risque de fragmentation du groupe nitro**

La réaction de Henry voit son champ d'application limité aux aldéhydes. Dans le cas des cétones, la réaction est lente et difficile. De plus, la réaction est une succession d'équilibres chimiques et la rétro-Henry est favorisée dès que le  $\beta$ -nitroalcool est placé en conditions basiques. L'accès aux dérivés nitrés allyliques 1,1-disubstitués n'est donc pas possible par cette voie.

### II.2.c. Fonctionnalisation du nitroalcène

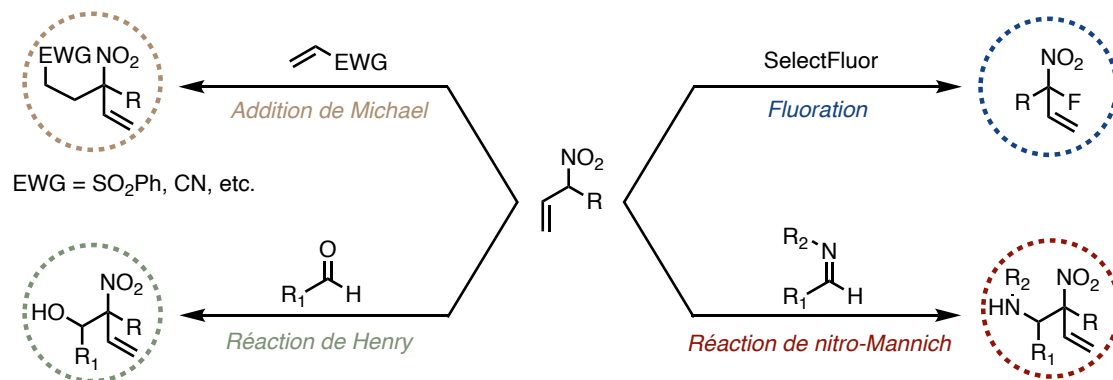
Une fois le nitroalcène obtenu par condensation de Knoevenagel ou par réaction de Henry suivie d'une déshydratation, la fonctionnalisation en position  $\alpha$  est aisée grâce à la stabilisation de l'anion nitronate. On obtient ainsi un dérivé nitré allylique fonctionnalisé. Le nitroalcène est donc envisagé dans cette approche comme un nucléophile en puissance, bien qu'il fût également un excellent accepteur de Michael<sup>[10]</sup>.

Fonctionnaliser la position  $\alpha$  à deux reprises permet d'atteindre deux objectifs : d'une part, on forme un nitroallyle non-isomérisable en nitroalcène ; d'autre part, on obtient un dérivé nitré allylique hautement fonctionnalisé, avec une approche très générale (**Schéma II-9**).



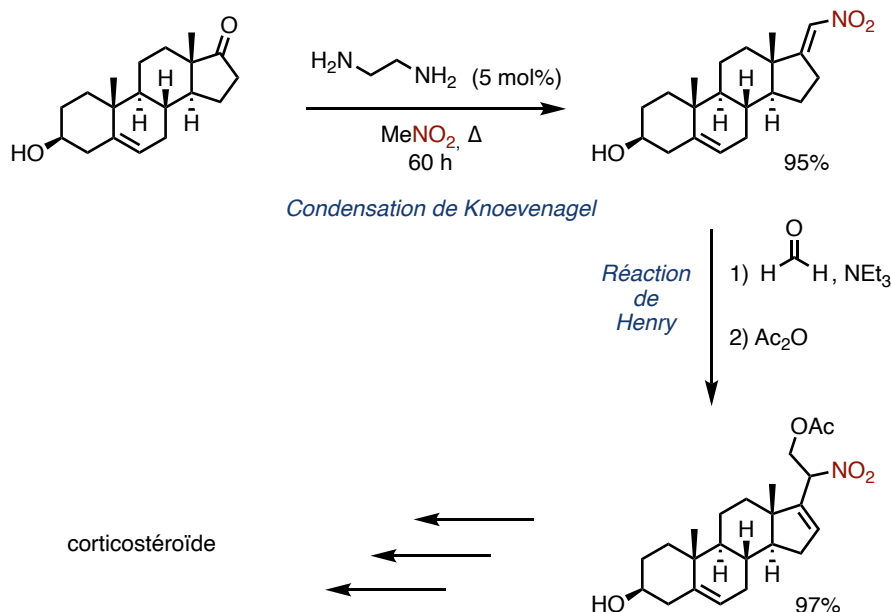
**Schéma II-9. Principe de synthèse des dérivés nitrés allyliques hautement fonctionnalisés**

La panoplie de réactions de fonctionnalisation développées dans la littérature permet de synthétiser des substrats nitrés allyliques hautement complexes. Les électrophiles doivent notamment être choisis pour la régiosélectivité  $\alpha$  de leur addition en présence de nitronates allyliques. Parmi les électrophiles envisageables, les aldéhydes ont déjà été cités avec la réaction d'Henry<sup>[11]</sup>. De façon analogue, la réaction de nitro-Mannich est également applicable à cette méthodologie. Les accepteurs de Michael sont d'excellents moyens de complexifier le squelette carboné et d'apporter de la complexité fonctionnelle aux dérivés nitrés allyliques<sup>[10]</sup>. Enfin, la position  $\alpha$  d'un dérivé nitré allylique peut être aisément fluorée grâce à une méthodologie développée dans notre groupe par le Dr. Fincias Aguilera<sup>[26]</sup> (**Schéma II-10**).



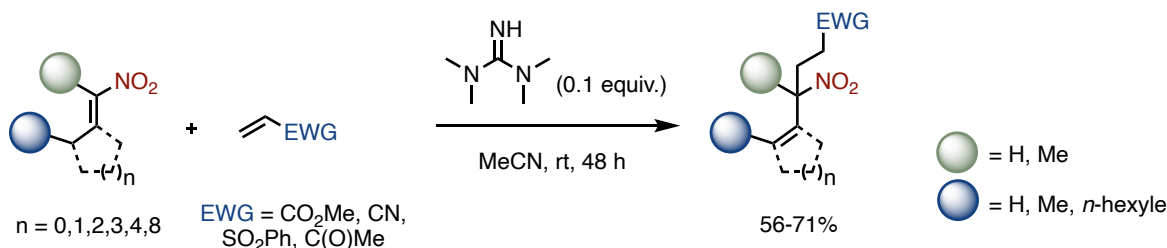
**Schéma II-10. Fonctionnalisation des dérivés nitrés allyliques**

La séquence condensation de Knoevenagel-réaction de Henry a été introduite par Barton et Zard en 1982 pour l'appliquer à la synthèse de la chaîne latérale des corticostéroïdes<sup>[20,27,28]</sup> (**Schéma II-11**).



**Schéma II-11. Séquence condensation de Knoevenagel-réaction de Henry pour la synthèse de la chaîne latérale des corticostéroïdes**

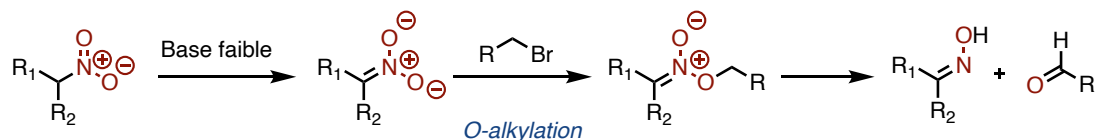
Le nitroalcène mis en présence d'une base faible devient un excellent nucléophile pour effectuer une addition de Michael. Le groupe d'Ono développa cette méthodologie qui donna les clés pour non seulement former une liaison carbone-carbone au pied du nitro, mais surtout d'ajouter une grande diversité fonctionnelle au substrat. La tétraméthylguanidine est ici utilisée comme base catalysant la réaction<sup>[29,30]</sup> (**Schéma II-12**).



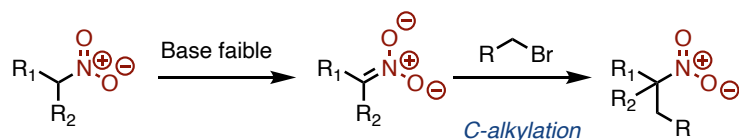
**Schéma II-12. Synthèse de dérivés nitrés allyliques fonctionnalisés par addition de Michael**

La réaction d'un dérivé halogéné avec un nitronate n'était pas, jusqu'à récemment, une voie prometteuse pour créer une liaison carbone-carbone en position  $\alpha$  d'un groupe nitro, la réactivité naturelle du nitronate étant de subir une O-alkylation dans ces conditions<sup>[31]</sup>. Des méthodologies générales récentes existent pour effectuer l'alkylation en  $\alpha$  d'un nitroalcane<sup>[32-36]</sup>. Cependant, elles ne s'avèrent pas compatibles avec la C-alkylation en position  $\alpha$  d'un nitroalcène qui permettrait de produire un dérivé nitré allylique  $\alpha$ -alkylé (**Schéma II-13**).

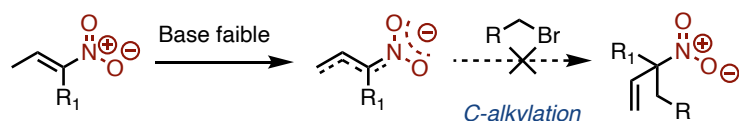
Réactivité naturelle : O-alkylation et Oxydation de Hass-Bender



Progrès : C-alkylation



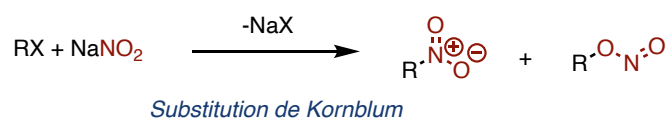
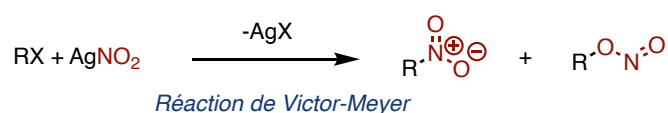
Défi : C-alkylation des nitroalcènes



**Schéma II-13. Réactivité des nitronates avec les dérivés halogénés : limitations**

**II.3. Nitration d'alcènes**

La conversion de dérivés halogénés en dérivés nitrés en utilisant un anion nitrite comme nucléophile est connue sous le nom de réaction de Victor-Meyer et de substitution de Kornblum. Cette conversion n'est pas envisageable dans notre approche à cause du caractère ambident de ce nucléophile, pouvant mener à la fois à une O- et à une N-alkylation<sup>[37]</sup> (**Schéma II-14**). Effectuer la nitration des alcènes s'impose comme une alternative plus intéressante.



**Schéma II-14. Caractère ambident du nitrite : réactions de Victor-Meyer et de Kornblum**

II.3.a. Stratégies de nitration à faible sélectivité

Afin d'accéder à ces composés nitrés, une approche possible est d'effectuer la nitration régiosélective d'un alcène. Les méthodes utilisant HNO<sub>3</sub> ou des oxydes d'azotes sont délaissées dans les laboratoires en raison de leur manque de sélectivité et de l'éventuelle décomposition des alcènes qu'elles peuvent provoquer. En outre, ces agents de nitration sont souvent très réactifs et difficiles à manipuler, provoquant notamment des dégagements de dioxyde d'azote<sup>[38,39]</sup> (**Schéma II-15**).

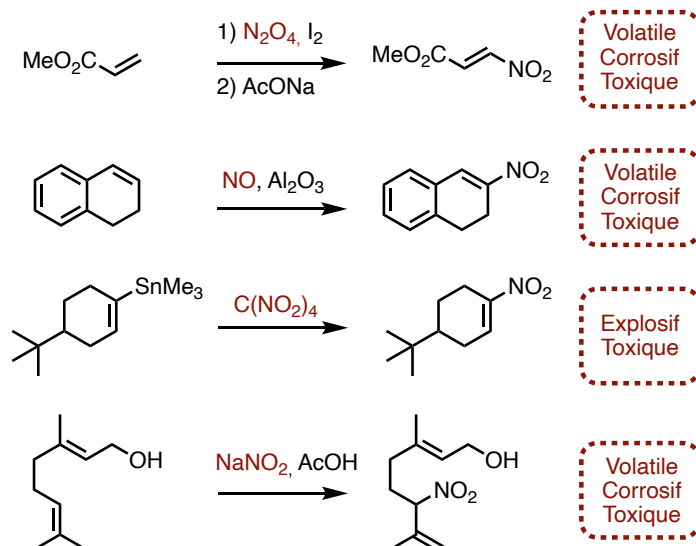


Schéma II-15. Exemples de nitration d'alcènes

### II.3.b. Utilisation du nitrate d'acétyle

Développé par Bordwell et Garbisch en 1960, le nitrate d'acétyle est un agent de nitration efficace, bien qu'il fût explosif et nécessitât l'utilisation d'acide nitrique et d'anhydride acétique en excès. Ce réactif est généré in situ : l'acide nitrique est acétylé par l'anhydride acétique, formant le nitrate d'acétyle. Ce dernier réagit comme un cation nitronium. Le produit de la réaction est un alcane nitré  $\beta$ -acétylé, qu'il est possible de transformer en nitroalcène par déshydratation<sup>[40]</sup> (**Schéma II-16**).

Plus récemment, le groupe de Corey a développé une méthodologie employant des sels de nitrates dans des conditions douces<sup>[41]</sup>.

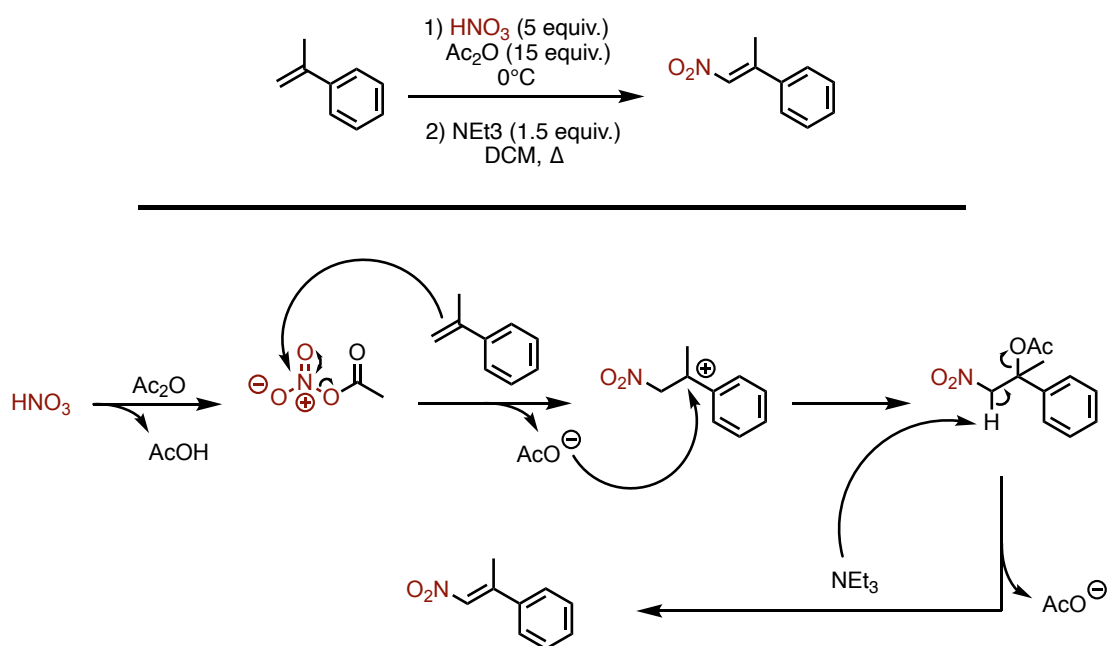
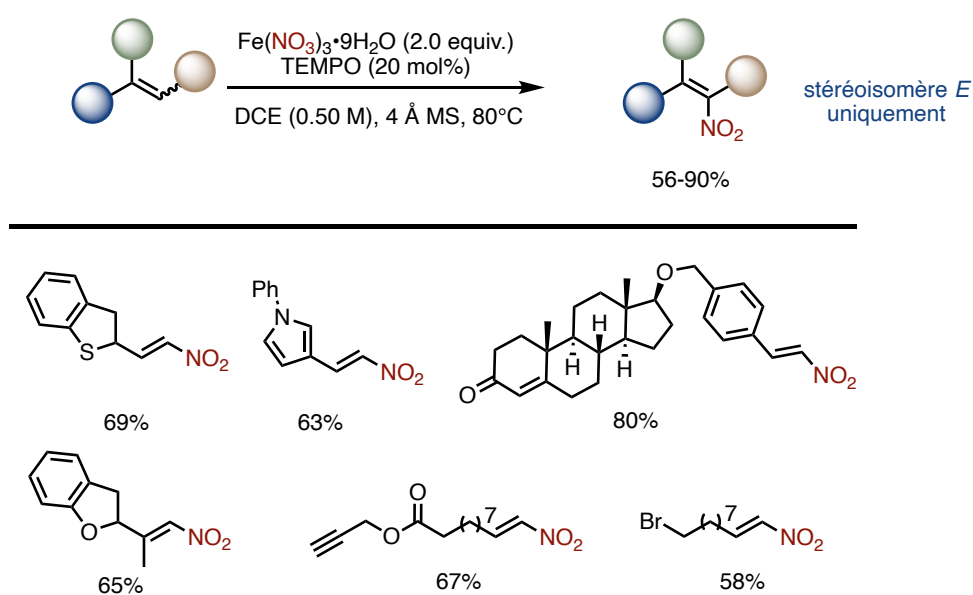


Schéma II-16. Nitration par le nitrate d'acétyle : procédure et mécanisme

### II.3.c. Utilisation de nitrates métalliques

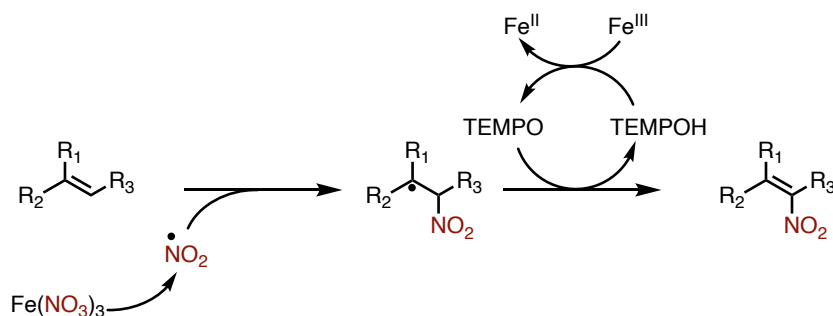
L'utilisation de nitrates métalliques permet de s'affranchir de méthodologies générant des espèces instables et dangereuses. En présence d'un co-oxydant, les nitrates métalliques sont capables de générer en conditions douces des espèces radicalaires s'avérant être de bons agents de nitration. En particulier, les méthodologies développées en employant des nitrates de cérium (IV) ou de fer (III) sont remarquables par leur tolérance fonctionnelle<sup>[42,43]</sup>.

Le groupe de Maiti a perfectionné cette approche en utilisant  $\text{AgNO}_2$  en agent de nitration et TEMPO en co-oxydant, découvrant que cette méthodologie était spectaculairement stéréosélective<sup>[44]</sup>. Dans un effort pour rendre la méthodologie économiquement plus accessible, le groupe remplace ensuite le nitrite d'argent par un nitrate de fer (III)<sup>[45]</sup> (**Schéma II-17**).



**Schéma II-17. Nitration d'alcènes avec du nitrate de fer (III) et TEMPO**

Le mécanisme proposé par Maiti implique la formation d'un radical nitro par décomposition du nitrate de fer (III) sous l'action de la chaleur. Par addition sur l'alcène, le radical nitro engendre la formation d'un nitroalcane. Ce dernier peut ensuite être converti en nitroalcène par TEMPO qui est capable de capter un atome d'hydrogène<sup>[45]</sup> (**Schéma II-18**).



**Schéma II-18. Principe de nitration d'un alcène en présence de nitrate de fer (III) et TEMPO**

### III. Organomagnésiens mixtes et substitutions allyliques catalysées au cuivre

#### III.1. Découverte des réactifs de Grignard

Victor Grignard découvre à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle la synthèse des organomagnésiens mixtes et leur réactivité remarquable<sup>[46]</sup>. Cette découverte lui valut le prix Nobel en 1912 ; elle eut un impact durable sur la chimie organique et son importance synthétique reste plus que jamais d'actualité (**Schéma II-19**). Outils essentiels pour créer des liaisons carbone-carbone, les réactifs de Grignard révélèrent encore une fois leur importance dans le champ des substitutions allyliques.

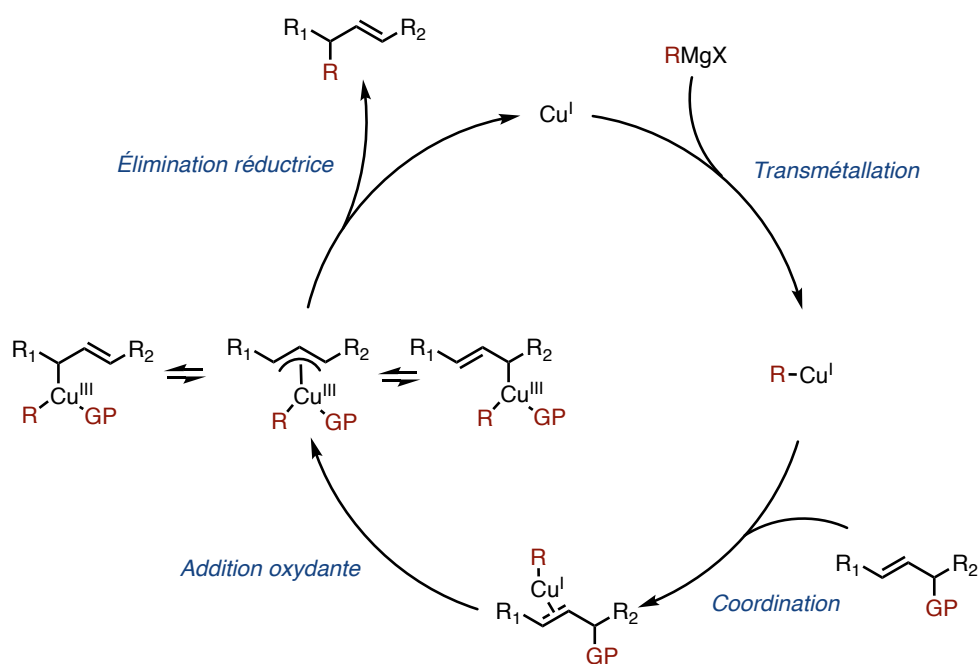


Schéma II-19. Timbre commémoratif du centenaire de la naissance de Victor Grignard

### III.2. Mécanisme réactionnel d'une substitution allylique catalysée au cuivre : cas des réactifs de Grignard

Le mécanisme réactionnel expliquant la réaction de substitution allylique catalysée au cuivre fut largement étudié dans le cas des réactifs de Grignard. Les travaux du groupe de Goering en 1986 et ceux du groupe de Bäckvall en 1990 permettent d'en décrire le cycle catalytique<sup>[47-49]</sup>. En particulier, le passage par un complexe allylcuprate (III) fut prouvé expérimentalement<sup>[50]</sup> puis par un calcul DFT<sup>[51]</sup>.

La première étape du cycle est la réaction de transmétallation entre le cuivre et l'organomagnésien. Elle est suivie par la coordination  $\pi$  du substrat allylique. L'addition oxydante du dérivé allylique sur le cuivre aboutit à la formation d'un complexe de cuivre (III). Un équilibre se met alors en place entre le complexe  $\sigma$ -allylcuprate à la position  $\gamma$ , le complexe  $\pi$ -allylcuprate d'hapticité  $\eta^3$  et le complexe  $\sigma$ -allylcuprate à la position  $\alpha$ . Le produit est finalement formé par élimination réductrice (**Schéma II-20**).



**Schéma II-20.** Cycle catalytique d'une substitution allylique catalysée au cuivre avec un réactif de Grignard pour nucléophile

### III.3. Régiosélectivité et influence des paramètres réactionnels

#### III.3.a. Influence de l'espèce organométallique formée

Dans l'étude effectuée en 1990, le groupe de Bäckvall met en évidence la différence de réactivité entre mono-organocuprate et di-organocuprate. En effet, l'espèce formée *in situ* par transmétallation avec un ou deux réactifs de Grignard n'engendre pas la même régiosélectivité sur le produit formé. Il en découle que la formation d'un mono-organocuprate conduit à une régiosélectivité  $\gamma$  alors qu'un di-organocuprate conduit à une régiosélectivité  $\alpha$  (Schéma II-21).

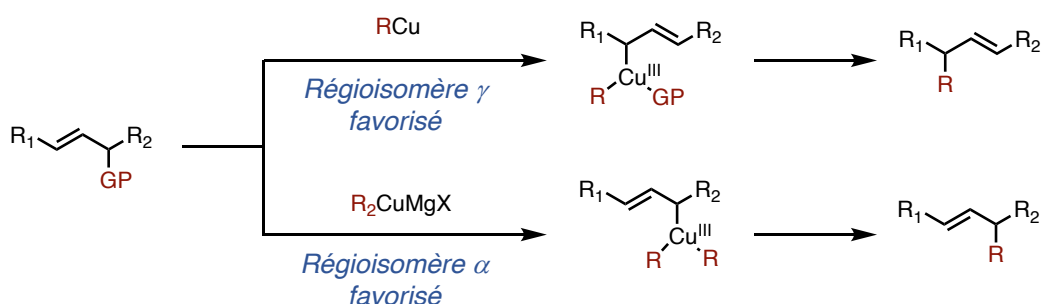
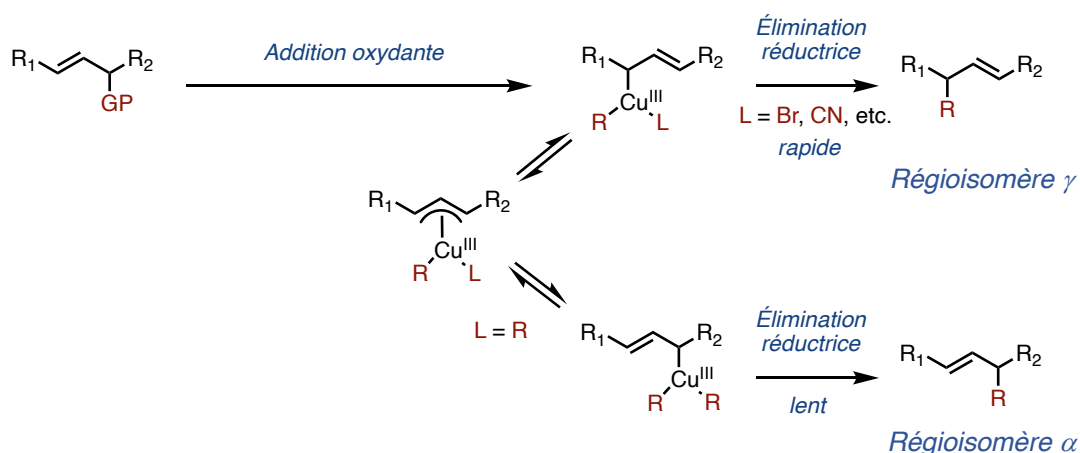


Schéma II-21. Différence de réactivité entre mono-organocuprate et di-organocuprate

De ce constat résultent des considérations expérimentales. Pour favoriser la substitution en position  $\gamma$ , il convient de favoriser la formation du mono-organocuprate. Pour cela, il faut privilégier une addition lente du réactif de Grignard, à température ambiante plutôt qu'à basse température et éviter une concentration trop faible du catalyseur<sup>[48]</sup>.

L'explication mécanistique apportée par Bäckvall repose sur des considérations cinétiques. Le complexe de cuivre (III) formé après addition oxydante est un  $\sigma$ -allylcuprate à la position  $\gamma$ . S'il porte un ligand électroattracteur tel qu'un halogénure, l'élimination réductrice sera rapide et conduira au régioisomère  $\gamma$ .

Au contraire, si on se place dans le cas d'un di-organocuprate, le ligand sera un groupement carboné qui va défavoriser l'élimination réductrice en enrichissant le complexe de cuivre (III) en densité électronique. Cela donne le temps au centre métallique de migrer vers la position  $\alpha$  et ainsi, après élimination réductrice, de former le régioisomère  $\alpha$ <sup>[48]</sup> (Schéma II-22).

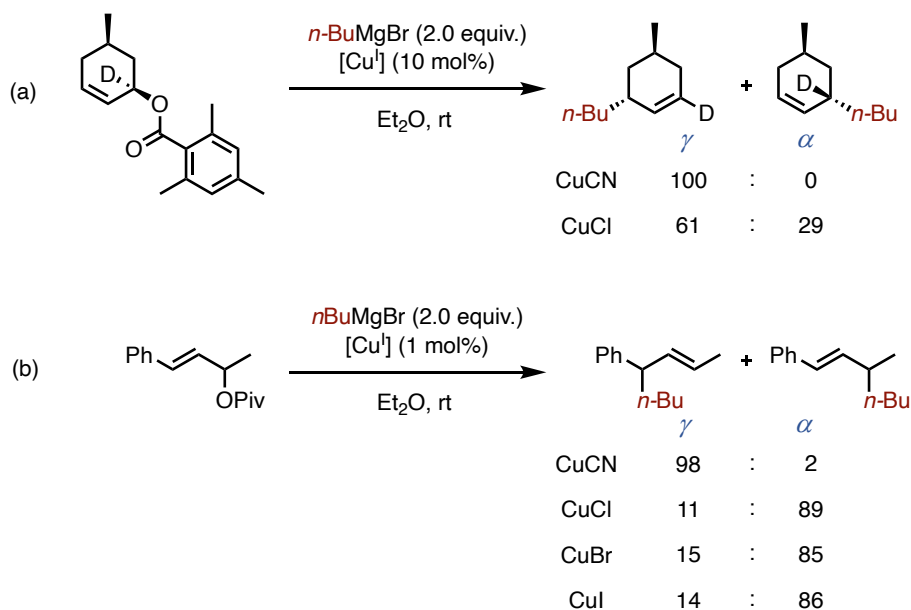


**Schéma II-22. Cinétique de l'élimination réductrice, influence de la nature du complexe de cuivre (III)**

### III.3.b. Influence de la nature du sel de cuivre

À la lumière de ces considérations sur la cinétique de l'élimination réductrice, le choix du sel de cuivre est primordial. Le groupe de Goering montre en 1986 que l'utilisation de CuCN permet une excellente régiosélectivité  $\gamma$ , là où les halogénures de cuivre présentent une régiosélectivité  $\gamma$  médiocre (**Schéma II-23-a**).

Le contraste est encore plus saillant dans le cas d'un substrat allylique défavorable à la régiosélectivité  $\gamma$ . En effet, en utilisant un dérivé styrénique, dont le noyau styrène offre une stabilisation par conjugaison, on observe sans surprise que le régioisomère  $\alpha$  est favorisé dans le cas des halogénures de cuivre (I). Pourtant, utiliser CuCN conduit toujours dans cet exemple à une excellente régiosélectivité  $\gamma$  <sup>[47]</sup> (**Schéma II-23-b**).



**Schéma II-23. Influence du sel de cuivre sur la régiosélectivité de la réaction**

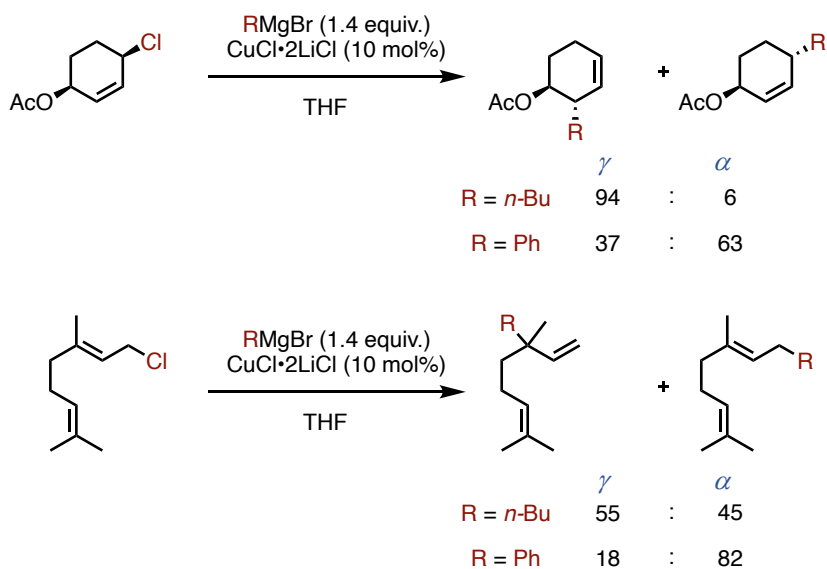
Goering montre expérimentalement que dans le cas de CuCN, l'espèce active est un cyanocuprate de type  $\text{RCu}(\text{CN})\text{MgBr}$ . D'autre part, le modèle de Dewar-Chat-Duncanson<sup>[52,53]</sup> permet de mettre en évidence le caractère  $\pi$ -accepteur du ligand CN qui appauvrit le complexe de cuivre formé et favorise par la même occasion l'élimination réductrice. En s'appuyant sur les travaux de Bäckvall susmentionnés, il est cohérent d'affirmer qu'en appauvrissant le complexe de cuivre (III) grâce à son caractère  $\pi$ -accepteur, le ligand CN est capable de favoriser la régiosélectivité  $\gamma$  de la réaction.

Les ligands halogénures ne possèdent pas de caractère  $\pi$ -accepteur mais au contraire un caractère  $\pi$ -donneur qui enrichit le métal en densité électronique ; ils ont cependant un caractère inductif attracteur qui dépend de leur électronégativité. Plus l'électronégativité de l'halogénure utilisé est importante, plus le complexe de cuivre(III) est pauvre en électrons, plus l'élimination réductrice est rapide, plus la régiosélectivité  $\gamma$  est favorisée<sup>[54]</sup>.

Enfin, l'étude de Goering compare le nombre de rotations ou *turnover number* (TON), montrant que CuCN (>50) présente un nombre de rotations 10 fois supérieur à CuCl (<5)<sup>[49]</sup>.

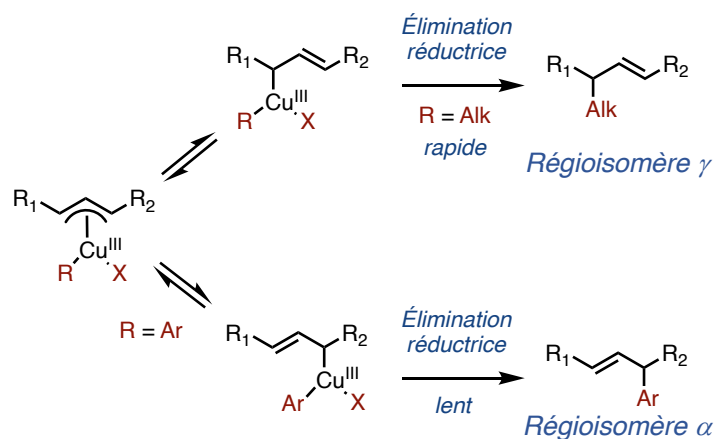
### III.3.c. Influence de la nature de l'organomagnésien mixte

La nature de l'organomagnésien mixte doit être prise en compte pour expliquer la régiosélectivité de la réaction. Bäckvall observe en 1994 une régiosélectivité moindre des arylmagnésiens par rapport aux alkylmagnésiens<sup>[54]</sup> (**Schéma II-24**).



**Schéma II-24.** Différence de régiosélectivité entre arylmagnésien et alkylmagnésien

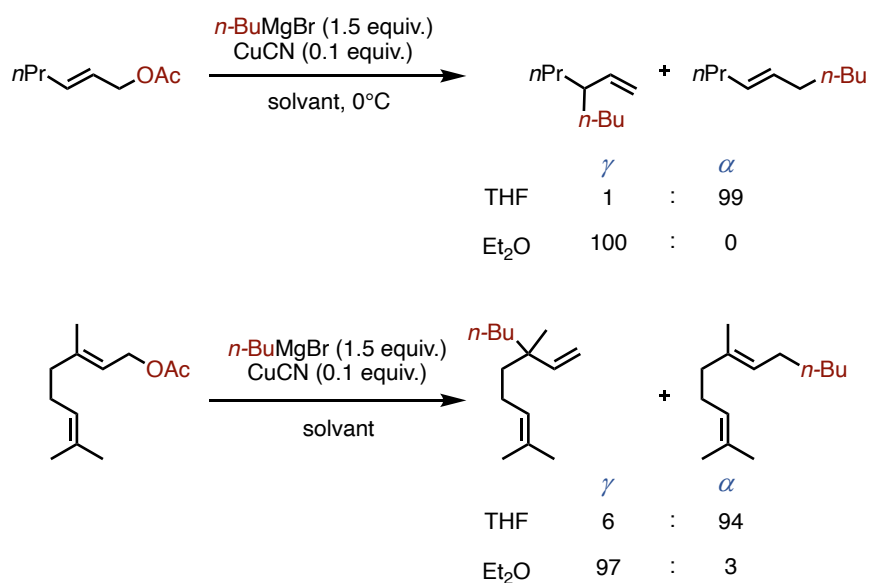
À nouveau, l'explication de cette observation est à trouver dans le complexe de cuivre (III) : ce complexe intermédiaire est d'autant plus susceptible de s'isomériser en  $\sigma$ -allylcuprate à la position  $\alpha$  si ses ligands sont moins enclins à effectuer une élimination réductrice. Dans le cas d'un ligand aryle, l'élimination réductrice est moins rapide que pour un ligand alkyle : le complexe a le temps de s'isomériser en  $\sigma$ -allylcuprate à la position  $\alpha$  et ainsi de conduire à la formation d'un régioisomères  $\alpha$ <sup>[54]</sup> (**Schéma II-25**).



**Schéma II-25. Cinétique de l'élimination réductrice, influence du substituant organique sur le complexe de cuivre (III)**

### III.3.d. Influence du solvant

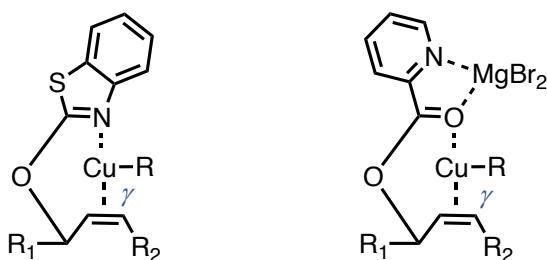
Le solvant utilisé lors de la réaction influe sur la régiosélectivité de la réaction. Dans une étude publiée en 1978 sur les thioéthers de benzothiazole allyliques, le groupe de Calo montre une influence spectaculaire du solvant sur la régiosélectivité de la réaction. Le THF y favorise le régioisomère  $\gamma$  alors que Et<sub>2</sub>O y favorise le régioisomère  $\alpha$ <sup>[48]</sup> (**Schéma II-26**).



**Schéma II-26. Différence de régiosélectivité en fonction du solvant**

### III.3.e. Influence d'un groupe partant chélatant

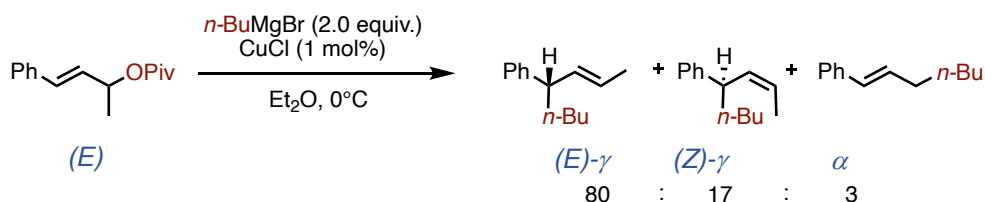
La nature du groupe partant est d'une importance cruciale pour la régiosélectivité de la réaction. Le cas particulier des groupes partants capables de chélater le métal catalyseur est digne d'attention. Le groupe de Calo s'intéresse dès 1978 aux benzothiazoles<sup>[55]</sup> et publie en 1982 une étude impliquant des éthers de benzothiazole allyliques. La capacité du groupe partant à complexer le métal  $\gamma$  est désignée comme responsable de l'excellente régiosélectivité  $\gamma$  de la réaction<sup>[56]</sup>. Un argument similaire est avancé par le groupe de Kobayashi en 2009 lorsqu'il propose l'utilisation d'un groupe partant pyridinyl-ester<sup>[57]</sup> (**Schéma II-27**)



**Schéma II-27. Utilisation d'un groupe partant chélatant**

### III.3.f. Stéréosélectivité de la réaction : géométrie de la double liaison

Le travail du groupe de Goering suggère que la réaction de substitution allylique catalysée au cuivre utilisant les organomagnésiens mixtes comme nucléophiles est stéréosélective : la configuration de la liaison double est conservée dans le produit majoritaire<sup>[69][49]</sup> (**Schéma II-28**). Le groupe suggéra ensuite que cette stéréosélectivité s'explique par une cinétique défavorable de stéréoisomérisation de la liaison double : la stéréoisomérisation du  $\pi$ -allylcuprate (III) est en concurrence avec une élimination réductrice qui peut être rapide<sup>[58]</sup> (**Schéma II-29**).



**Schéma II-28. Stéréosélectivité de la réaction : conservation de la géométrie de la double liaison**

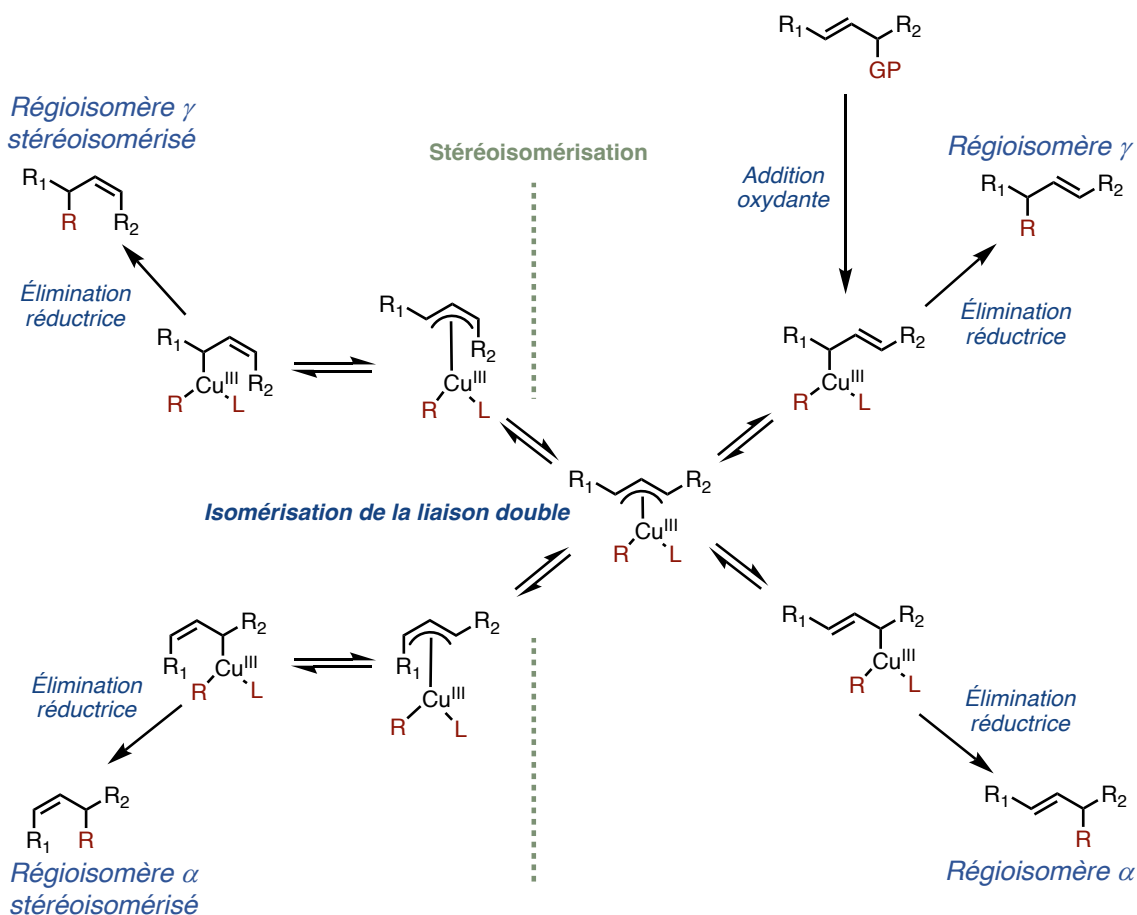


Schéma II-29. Mécanisme de stéréoisomérisation et complexes  $\pi$ -allylcuprates (III) en équilibre

### III.3.g. Stéréosélectivité anti de la réaction

La réaction de substitution allylique catalysée au cuivre présente une stéréosélectivité anti, bien que d'autres paramètres puissent entrer en jeu pour nuancer cette affirmation, comme l'utilisation d'un groupe partant chélatant ou l'influence d'un dérivé allylique porteur de contraintes stériques<sup>[59]</sup>. La stéréosélectivité anti est observée expérimentalement, notamment par les groupes de Goering et Bäckvall<sup>[49,54]</sup> (Schéma II-30).

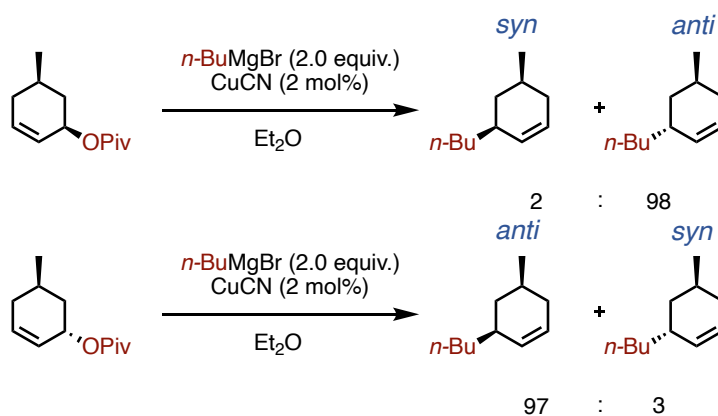
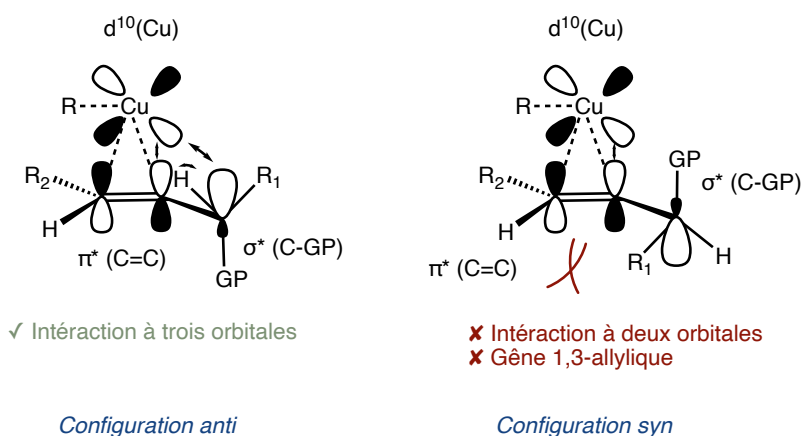


Schéma II-30. Stéréosélectivité anti de la réaction

Corey et Boaz proposent en 1984 une explication orbitale à cette stéréosélectivité anti. Ils s'intéressent en particulier à la coordination sur système allylique sur le métal.

Contrairement à la plupart des carbones nucléophiles (organolithiens, organomagnésiens, etc.), les organocuprates (I) ont l'ensemble de leurs orbitales d remplies. Pour cette raison, une attaque nucléophile provenant d'un cuivre  $d^{10}$  impliquera un doublet d'électrons accessible stériquement, dans une orbitale d de haute énergie. De surcroît, la densité électronique sera plus diffuse du fait de la répulsion électronique au sein du système  $d^{10}$ . Cela conduit à un recouvrement orbitalaire secondaire en configuration anti entre l'orbitale d et la  $\sigma^*$  de la liaison C-GP, en plus du recouvrement avec la  $\pi^*$  de la liaison double<sup>[60]</sup>. *A contrario*, ce recouvrement est inexistant dans le cas d'une configuration syn, en plus d'imposer une gêne 1,3-allylique<sup>[61]</sup>.

Ainsi, l'addition oxydante à lieu en plaçant le cuivre en position anti par rapport au groupe partant. Cette position sera celle du substituant organique après l'élimination réductrice<sup>[60]</sup> (**Schéma II-31**).



**Schéma II-31. Interactions orbitales entre le cuivre et le substrat allylique en configurations syn et anti**

### III.3.h. Conclusion

La substitution allylique catalysée au cuivre utilisant les organomagnésiens mixtes comme nucléophiles présente une régiosélectivité  $\gamma$  lorsque l'étape d'élimination réductrice est favorisée lors du cycle catalytique. On observe ainsi cette régiosélectivité dans le cas d'un complexe  $\pi$ -allylcuprate (III) appauvri. Favoriser la formation du mono-organocuprate, utiliser des contre-ions électroattracteurs sont autant de paramètres qui favorisent la régiosélectivité  $\gamma$ .

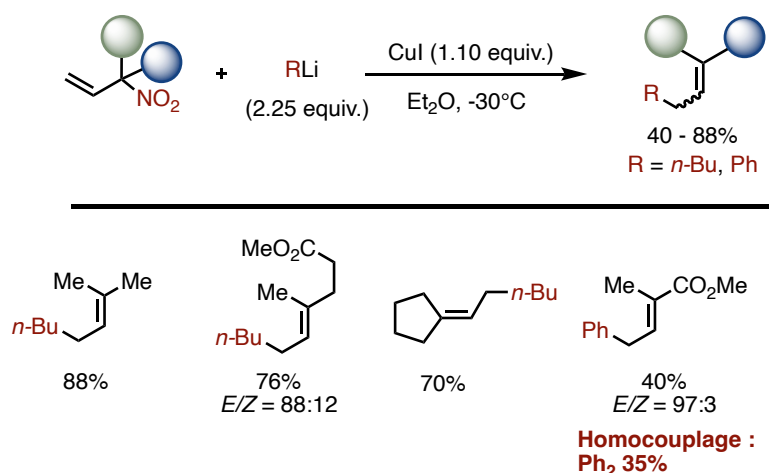
La réaction est stéréosélective. D'une part, elle favorise la rétention de la configuration de la géométrie de la liaison double du substrat allylique. D'autre part, elle est stéréosélective anti pour ce qui est de la position du nucléophile par rapport au groupe partant.

## IV. Dérivés nitrés allyliques, réactifs de Grignard et catalyse au cuivre : Résultats expérimentaux

### IV.1. Dérivés nitrés allyliques et catalyse au cuivre : un précédent

On a vu dans le chapitre précédent que les dérivés nitrés allyliques furent étudiés pour leur réactivité dans des réactions de type Tsuji-Trost, catalysées au palladium ; ces études furent notamment produites par les groupes de Tamura et Ono<sup>[1-8]</sup> puis par notre groupe<sup>[62,63]</sup>.

Il n'existe à notre connaissance aucune étude utilisant un autre métal que le palladium pour effectuer une substitution allylique sur ces dérivés nitrés. Un unique exemple décrit l'addition d'organocuprates lithiés sur des dérivés nitrés allyliques : il s'agit d'une étude publiée par le groupe d'Ono en 1984. La réaction présente une excellente régiosélectivité  $\gamma$  mais voit ses rendements limités dès que la réaction parasite d'homocouplage des organocuprates devient significativement concurrente. De plus, elle utilise, *de facto*, le cuivre en quantités stœchiométriques<sup>[64]</sup> (**Schéma II-32**).



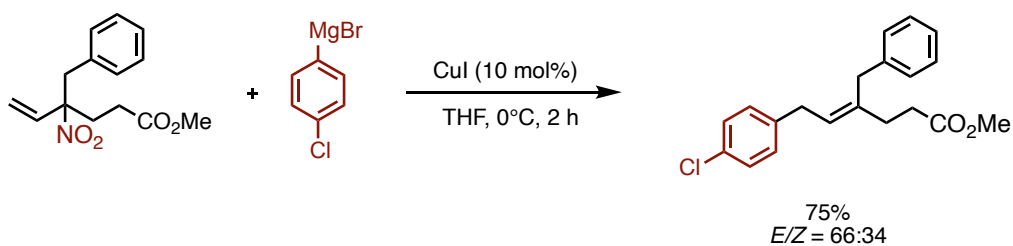
**Schéma II-32. Addition d'organocuprates lithiés sur des dérivés nitrés allyliques**

### IV.2. Exemple pionnier

Si l'exemple d'Ono utilisant des organocuprates lithiés sur des dérivés nitrés allyliques est prometteur<sup>[64]</sup>, il présente cependant des limitations. En particulier, l'utilisation d'organolithiens en précurseurs hautement réactifs limite considérablement le champ d'application de la réaction. De plus, une méthodologie combinant organomagnésiens mixtes et catalyse au cuivre plutôt que l'utilisation d'organocuprates serait promise à de meilleurs rendements, en produisant l'organocuprate en quantités catalytiques et en s'affranchissant ainsi de la décomposition des organocuprates dans le milieu réactionnel<sup>[47]</sup>. Enfin, développer une méthodologie catalytique est environnementalement et économiquement souhaitable.

Par ailleurs, nous avons constaté le potentiel des dérivés nitrés allyliques, notamment dans leur capacité à être fonctionnalisés en position  $\alpha$  en conditions douces. Nous avons aussi constaté leur sous-exploitation en chimie organique<sup>[1-8]</sup>.

Fort de ces constats, notre groupe a bénéficié d'un exemple pionnier réalisé par le Dr. Nicolas Fincias Aguilera prouvant le potentiel d'une substitution allylique catalysée au cuivre utilisant des réactifs de Grignard aromatiques comme nucléophiles et des dérivés nitrés allyliques comme électrophiles (**Schéma II-33**).



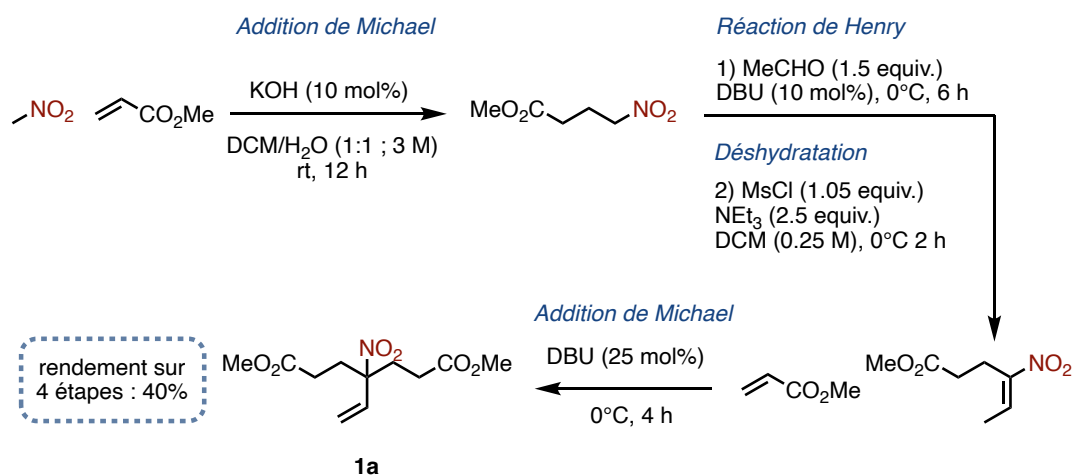
**Schéma II-33. Fonctionnalisation de dérivés nitrés allyliques par addition d'organomagnésiens mixtes catalysée au cuivre**

### IV.3. Travaux d'optimisation de la réaction

#### IV.3.a. Synthèse d'un substrat symétrique

Afin d'effectuer une optimisation sans avoir à prendre en compte la formation de deux diastéréoisomères, nous avons entrepris la synthèse d'un substrat symétrique. Pour cela, nous avons procédé en capitalisant sur la chimie du groupe nitro, décrite au début de ce chapitre. Le dérivé nitré, nucléophile en puissance dès qu'il est mis en présence d'une base faible, devient l'outil pivot pour la synthèse du substrat.

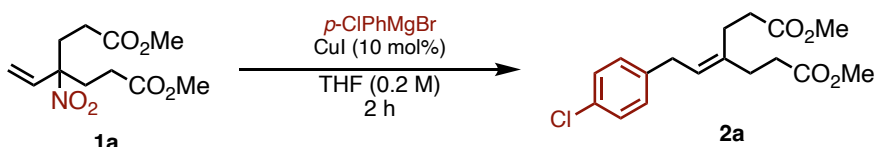
La première étape est une addition de Michael du nitrométhane sur l'acrylate de méthyle. Ensuite, une réaction de Henry avec l'acétaldéhyde génère un nitroalcool, qui est immédiatement engagé dans une séquence de méthylation-élimination aboutissant à la formation d'un nitroalcène. Finalement, le nitroalcène est engagé dans une dernière addition de Michael : en présence de DBU, le nitronate est formé *in situ* et s'additionne sur l'acrylate de méthyle. Le produit **1a** est finalement obtenu en 4 étapes avec un rendement global de 40% (**Schéma II-34**).



**Schéma II-34. Séquence réactionnelle pour la synthèse du substrat de départ**

#### IV.3.b. Optimisation des paramètres réactionnels : réactifs de Grignard aromatiques

Dans un premier temps, la température de la réaction a été optimisée. Le régioisomère  $\alpha$  n'est jamais observé. La réaction apparaît comme bloquée en-dessous de  $-20^{\circ}\text{C}$ . La température de  $0^{\circ}\text{C}$  est finalement retenue, avec un retour progressif à température ambiante au cours des deux heures de réaction (**Tableau II-1**).



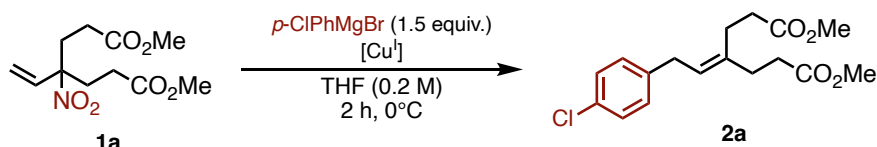
Entrée <sup>(a)</sup>	Température	Grignard (equiv.)	Rendement RMN
1	$-78^{\circ}\text{C}$	2.0	0%
2	$-20^{\circ}\text{C}$	2.0	0%
3	$0^{\circ}\text{C}^{(b)}$	2.0	71%
4	$0^{\circ}\text{C}^{(b)}$	1.5	72%

(a) Toutes les réactions sont effectuées sur une échelle de 0.5 mmol.

(b) La réaction est progressivement ramenée à rt en 2 h.

**Tableau II-1. Optimisation de la température et de la quantité de réactif de Grignard**

La quantité de catalyseur fut ensuite ajustée à 5 mol%. Nous fûmes étonnés de constater que diminuer la charge catalytique à 5 mol% améliora légèrement le rendement dans le cas d'une utilisation de CuCN•2LiCl. En s'appuyant sur les études présentées précédemment, on peut supposer que diminuer la charge catalytique permet d'augmenter la réactivité des organocuprates formés. Or, la réaction étant déjà radicalement  $\gamma$ -régiosélective, une dégradation de la régiosélectivité n'est pas observée (**Tableau II-2**).



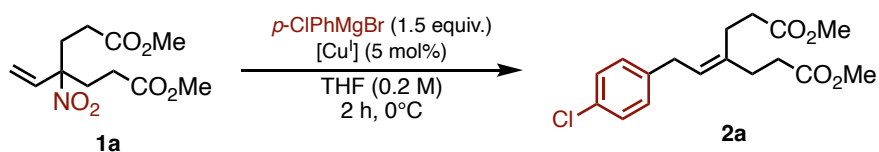
Entrée <sup>(a)</sup>	Catalyseur	Cat (equiv.)	Rendement RMN (isolé)
1	CuI	0.05	72%
2	CuI	0.1	72%
3	<b>CuCN•2LiCl</b>	<b>0.05</b>	<b>83% (82%)</b>
4	CuCN•2LiCl	0.1	76%

(a) Toutes les réactions sont effectuées sur une échelle de 0.5 mmol. La réaction est progressivement ramenée à rt en 2 h.

**Tableau II-2. Optimisation de la charge catalytique**

Enfin, l'influence de la nature du sel de métallique utilisé fut ensuite évaluée. Quelques sels de métaux abondants furent testés, sans succès (**Entrées 2,3,4**). Une expérience témoin permit de montrer la nécessité de la présence d'un sel de cuivre pour que la réaction ait lieu (**Entrée 1**). Différents sels de cuivres furent engagés dans la réaction. L'utilisation d'un sel de cuivre porteur du ligand XantPhos, CuClXantPhos, ne fut pas concluante (**Entrée 10**). L'utilisation d'halogénures de cuivre (I) ou de CuCN donna de bons rendements (**Entrées 5,6,8**), mais c'est l'utilisation de CuCN•2LiCl en solution dans le THF qui permit d'atteindre le rendement isolé optimisé de 82% (**Entrée 9**) (**Tableau II-3**).

Le groupe de Knochel eut une forte contribution au développement de CuCN•2LiCl et montra que LiCl permet une meilleure solubilité de CuCN dans le THF. De plus, LiCl favorise la transmétallation vers le catalyseur. Tous les effets de LiCl sur la réaction ne sont pas connus, mais Knochel le qualifie de « *Putzfrau der Chemie* » (« femme de ménage de la chimie » en Allemand), manière imagée de désigner l'effet bénéfique mais complexe de LiCl sur les réactions impliquant des espèces organométalliques<sup>[65]</sup>.



Entrée <sup>(a)</sup>	Catalyseur	Cat (equiv.)	Rendement RMN (isolé)
1	-	-	0%
2	CoBr <sub>2</sub>	0.05	0%
3	Fe(acac) <sub>3</sub>	0.05	0%
4	NiCl <sub>2</sub>	0.05	dégradation
5	CuCl	0.05	72%
6	CuI	0.05	64%
7	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	0.05	70%
8	CuCN	0.05	72%
<b>9</b>	<b>CuCN•2LiCl</b>	<b>0.05</b>	<b>83% (82%)</b>
10	CuClXantPhos	0.05	47%

(a) Toutes les réactions sont effectuées sur une échelle de 0.5 mmol. La réaction est progressivement ramenée à rt en 2 h.

Tableau II-3. Choix du sel de cuivre

#### IV.4. Étude du potentiel synthétique de la réaction

##### IV.4.a. Champ d'application : diversité des organomagnésiens mixtes

Le potentiel synthétique de la réaction a été évalué. Le régioisomère  $\alpha$  n'a jamais été observé. La réaction présente donc une excellente régiosélectivité  $\gamma$ . L'addition d'un organomagnésien mixte directement sur un ester du substrat symétrique n'a jamais été observée. Cela n'est pas étonnant dans la mesure où Bäckvall affirmait dès 1990 que les méthodologies catalysées au cuivre ne rencontraient pas le problème d'une addition d'un organomagnésien sur un ester. L'explication avancée est celle d'une cinétique de réaction défavorable à cette addition par rapport à la cinétique de transmétallation avec le cuivre et la substitution allylique<sup>[48]</sup>.

Dans un premier temps, le substrat symétrique modèle **1a** a été engagé avec une diversité de réactifs de Grignard aromatiques. La réaction ne semble pas sensible à la richesse électronique de l'organomagnésien utilisé. De bons rendements sont obtenus avec des réactifs de Grignard appauvris en électrons comme le fluoré **2g**. De bons rendements sont également obtenus avec des réactifs de Grignard riches en électrons, comme les substrats porteurs d'un groupement méthoxy **2d-f**. Dans le cas des réactifs de Grignards aromatiques monosubstitués, la position du substituant semble avoir peu d'influence, bien que la position *mé*ta présentât des rendements légèrement inférieurs en comparant **2e** à **2d** et **2f**. La gêne stérique sur le réactif de Grignard n'est pas un obstacle, comme le montre les bons rendements obtenus pour le substrat mésityle encombré stériquement **2h**.

Les rendements chutent lorsque sont utilisés des organomagnésiens mixtes non aromatiques. Les substrats dérivés d'organomagnésiens vinyliques et styréniques présentent des rendements médiocres (**2k-l**). Dans le cas de **2l**, le ratio *E/Z* obtenu, de 60:40, n'est que la conservation du ratio commercial de bromostyrène servant à la synthèse de l'organomagnésien mixte. L'utilisation d'un organomagnésien aliphatique engendre de mauvais rendements avec **2m**. Les premières limitations radicales de la réaction apparaissent lorsque nous tentons d'employer des réactifs de Grignard hétéroaromatiques, pyridine et thiophène, qui amènent tout au plus à des traces de produits **2n** et **2o**. Un réactif de Grignard acétylénique a également été employé sans succès (**2p**) (Schéma II-35).

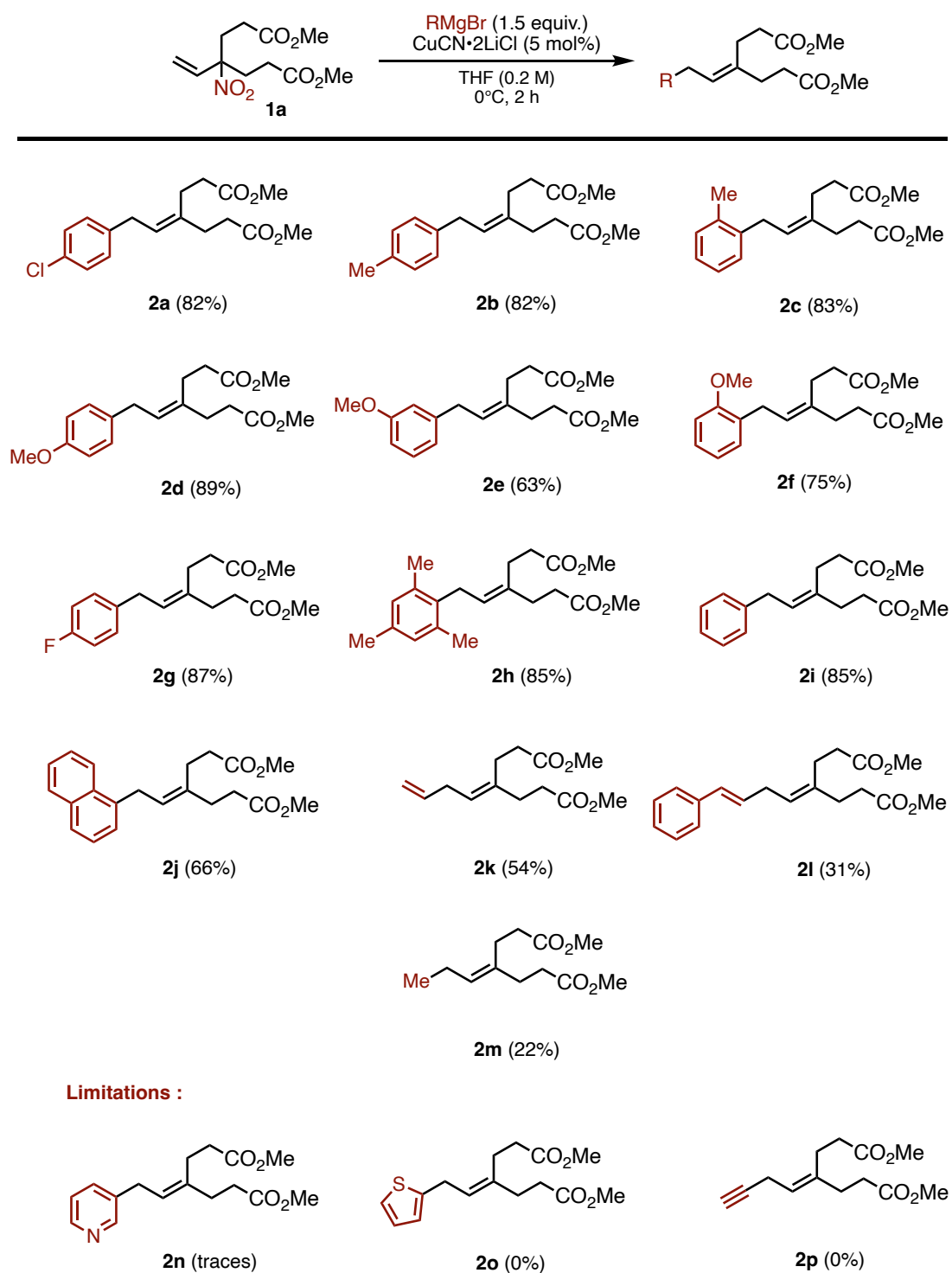


Schéma II-35. Portée synthétique de la réaction : réactifs de Grignard

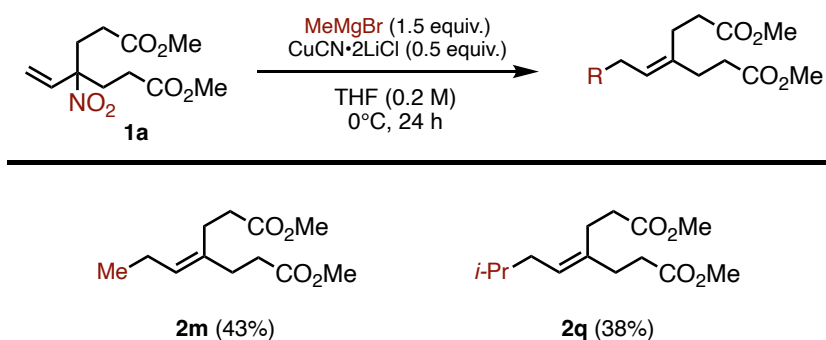
## IV.4.b. Cas des alkylmagnésiens : optimisation et discussion

Persuadés que la réaction pouvait s'adapter aux réactifs de Grignard aliphatiques, nous entreprîmes d'optimiser à nouveau les conditions réactionnelles. Pensant que les alkylmagnésiens étaient trop réactifs pour notre substrat, nous essayâmes d'abord de baisser la température, sans aucun succès (**Entrées 2 et 3**). CuClXantPhos, substrat mieux défini dans le milieu réactionnel que CuCN•2LiCl, présente de mauvais rendements (**Entrée 7**). Différents solvants compatibles avec les réactifs de Grignard furent testés, sans plus de succès (**Entrées 8,9,10**).

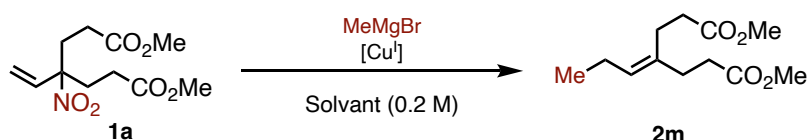
L'**entrée 12** est la reproduction des conditions publiées par le groupe de Ono en 1984 : l'organocuprate est formé dans un premier temps et le dérivé nitré allylique y est additionné (addition inverse). Le bon rendement est cohérent. Il est intéressant d'observer qu'en adoptant le mode d'addition normal dans des conditions qui permettent la formation de l'organocuprate en quantités stœchiométriques, le rendement devient médiocre (**Entrée 11**).

Enfin, la charge catalytique fut augmentée à 0.5 équivalents ce qui conduit à une légère amélioration du rendement (**Entrée 5**). Comme la conversion était incomplète dans ce dernier essai, la durée de réaction fut augmentée à 24h pour finalement obtenir un rendement optimisé mais non satisfaisant de 43%. L'addition normale du Grignard est conservée par souci de cohérence globale de la méthodologie avec le mode opératoire adopté pour les arylmagnésiens, mais une addition inverse pourrait permettre d'atteindre de meilleurs rendements (**Entrée 12**) (**Tableau II-4**).

À l'aide de ces nouvelles conditions optimisées, un substrat est ajouté au champ d'application de la réaction à partir d'un chlorure d'isopropyle magnésium (**Schéma II-36**).



**Schéma II-36. Portée synthétique de la réaction dans le cas des alkylmagnésiens**



Entrée <sup>(a)</sup>	MeMgBr (equiv.)	CuCN•2LiCl (equiv.)	Solvant	Conversion	Rendement RMN
1	1.5	-	THF	88%	traces
2 <sup>(b)</sup>	1.5	0.05	THF	<5%	traces
3 <sup>(c)</sup>	1.5	0.05	THF	79%	3%
4	1.5	0.05	THF	>99%	22%
5	1.5	0.5	THF	65%	35%
<b>6<sup>(d)</sup></b>	<b>1.5</b>	<b>0.5</b>	<b>THF</b>	<b>90%</b>	<b>43%</b>
7 <sup>(e)</sup>	1.1	0.5 <sup>(e)</sup>	THF	>99%	16%
8	1.1	0.5	Et <sub>2</sub> O	92%	0%
9	1.1	0.5	DCM	70%	20%
10	1.1	0.5	PhMe	71%	15%
11	1.0	1.0	THF	65%	42%
<b>12<sup>(f)</sup></b>	<b>1.5</b>	<b>0.75</b>	<b>THF</b>	<b>72%</b>	<b>70%</b>

(a) Toutes les réactions sont effectuées sur une échelle de 0.5 mmol. Chaque réaction est progressivement ramenée de 0°C à rt en 2 h, sauf mention contraire.

(b) L'addition de l'organomagnésien est effectuée à -78°C puis la température est progressivement ramenée à -20°C en 2 h.

(c) L'addition de l'organomagnésien est effectuée à -20°C puis la température est progressivement ramenée à 0°C en 2 h.

(d) La réaction est laissée sous agitation pendant 24h.

(e) Le catalyseur employé est CuClXantPhos.

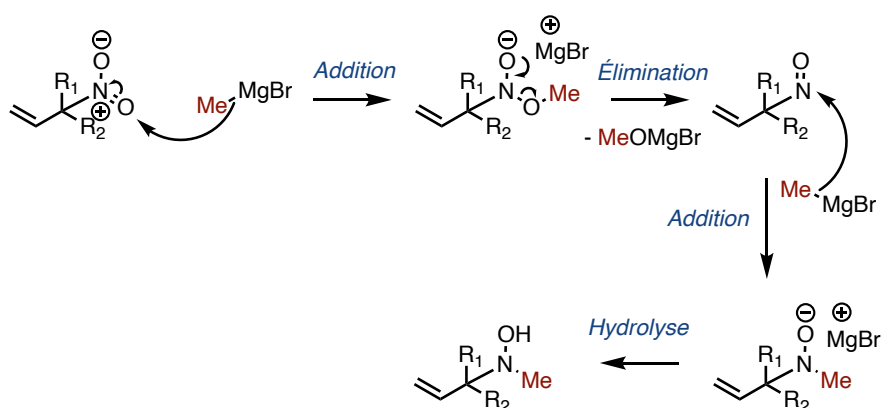
(f) Conditions employées par le groupe d'Ono<sup>[64]</sup>. Addition inverse : une solution de dérivé nitré allylique dans le THF est additionnée goutte à goutte sur l'organocuprate formé. La réaction est laissée sous agitation pendant 12h.

**Tableau II-4. Optimisation des conditions réactionnelles : alkylmagnésiens**

Les données d'optimisation présentées dans le **Tableau II-4** soulèvent la question d'une réaction parasite. Systématiquement, de gros écarts entre le taux de conversion et le rendement sont observés. De plus, l'écart de rendement entre les **entrées 11 et 12** laisse penser que la cause de cette réactivité parasite est la présence d'alkylmagnésien dans le milieu. En effet, on n'observe pas d'écart entre conversion et rendement dans l'addition inverse, qui assure l'exclusive présence d'organocuprate dans le milieu (**entrée 12**).

Notre hypothèse est qu'il existe une réaction parasite du groupement nitro avec l'alkylmagnésien, plus réactif qu'un arylmagnésien. La réaction entre l'alkylmagnésien et le groupement nitro serait alors plus rapide que la réaction de substitution allylique de l'organocuprate sur le dérivé nitré allylique. Ce type de réaction est connu depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle<sup>[66-68]</sup>, et fut ensuite exploité par le groupe de Bartoli<sup>[69-73]</sup>.

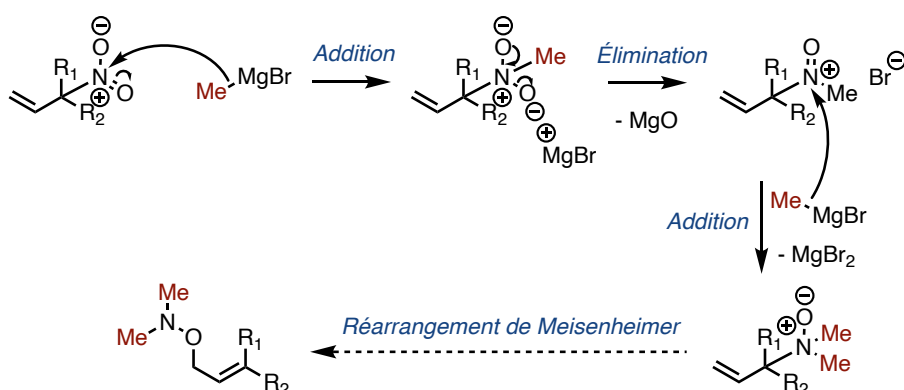
Plusieurs mécanismes de dégradation du groupement nitro peuvent ainsi être envisagés. Un premier mécanisme passe par une O-alkylation du nitro suivie par l'élimination d'un méthoxy pour former un nitroso. Une deuxième addition de méthylmagnésien conduit à la formation d'une hydroxylamine, après hydrolyse (**Schéma II-37**).



**Schéma II-37. Premier mécanisme proposé pour la dégradation du groupement nitro**

Un deuxième mécanisme passe par deux N-alkylations du nitro pour former un amine oxyde. Il est possible d'imaginer que cet amine oxyde fût capable dans certaines conditions de subir un réarrangement de Meisenheimer pour former une hydroxylamine<sup>[74]</sup> (**Schéma II-38**).

Les observations effectuées par spectroscopie RMN penchent pour une diversité de chemins de dégradation, menant notamment à des produits insaturés variés.



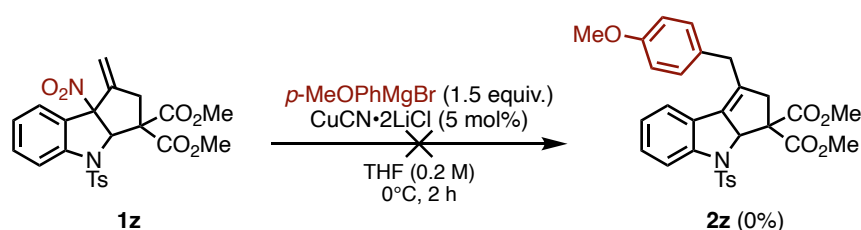
**Schéma II-38. Deuxième mécanisme proposé pour la dégradation du groupement nitro**

## IV.4.c. Champ d'application : diversité des substrats nitrés allyliques

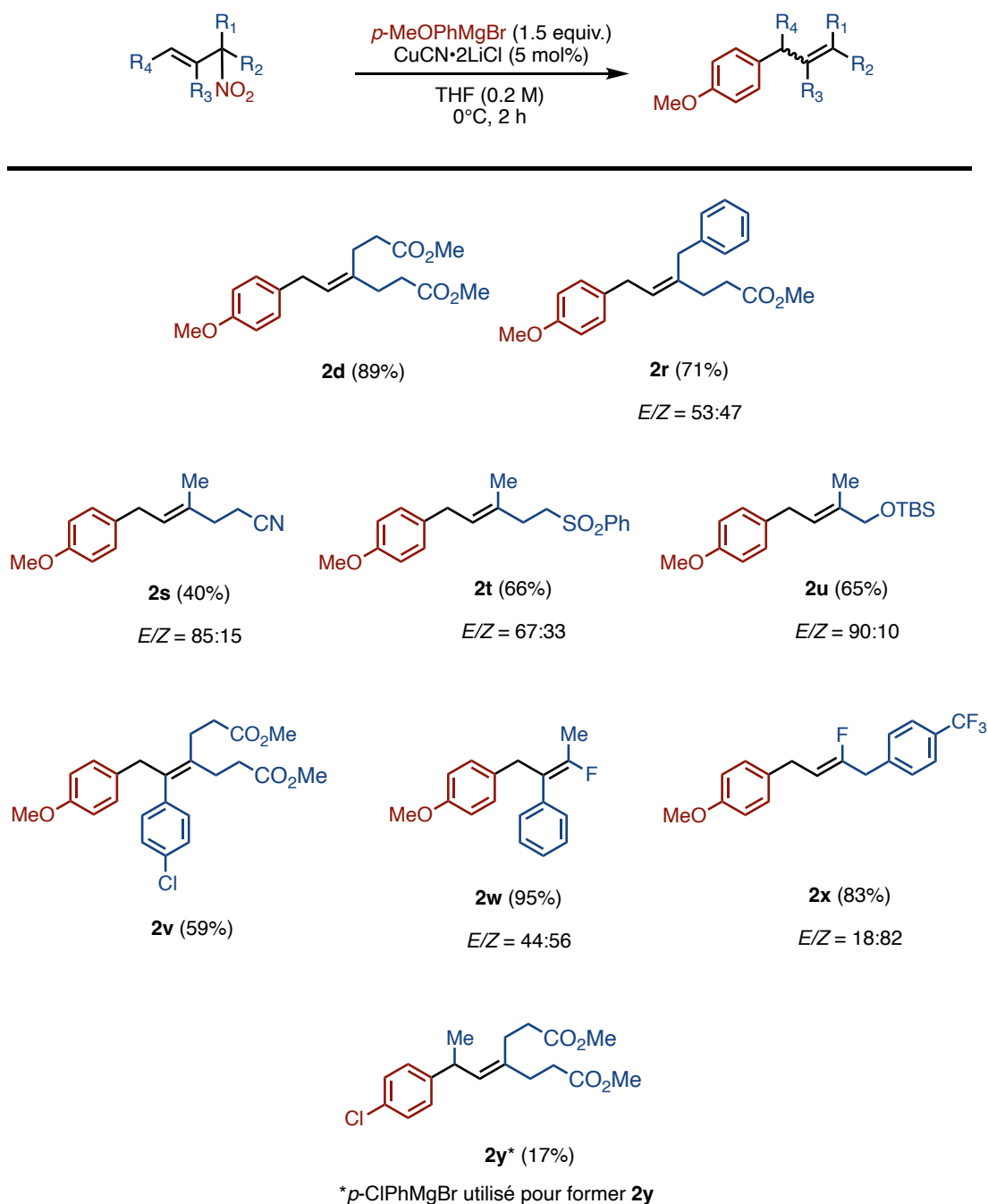
La diversité des dérivés nitrés allyliques compatibles avec la réaction a été évaluée. Une grande tolérance fonctionnelle est observée. Les groupements ester (**2d**), cyano (**2s**), sulfone (**2t**), éther silylé (**2u**), chlore (**2v**), trifluorométhyle (**2x**), fluor (**2w**, **2x**). La tolérance pour le groupement fluoré en  $\alpha$  du nitro est particulièrement intéressante, puisqu'on pouvait s'attendre à un clivage du substrat avec formation d'un groupe partant fluorure. On accède ainsi à des alcènes hautement substitués et fonctionnalisés.

La réaction présente une diastéréosélectivité variable, qui semble dépendre essentiellement de la différenciation entre les substituants  $R_1$  et  $R_2$ . Le produit *trans* est toujours majoritaire. Dans le cas particulier des substrats fluorés **2w** et **2x**, la nomenclature Cahn-Ingold-Prelog impose d'écrire que le diastéréoisomère *Z* est majoritaire, mais c'est bien les deux substituants les plus encombrés stériquement qui se retrouvent en *trans*. Différents ligands ont été testés pour améliorer la diastéréosélectivité de la réaction, sans succès (bipyridine, phénanthroline, triphénylphosphine, dppe, XantPhos) (**Schéma II-40**).

Le rendement chute drastiquement lorsqu'un dérivé nitré allylique dont la liaison double est substituée en position terminale est employé (**2y**). Parmi les limitations de la réaction, le système allylique tendu avec une double liaison exocyclique **1z** n'a pas réagi dans les conditions de la réaction. On peut supposer que l'étape d'addition oxydante est difficile sur un substrat tendu et encombré comme **1z**, avec une géométrie contrainte autour de la liaison carbone-nitro (**Schéma II-39**).



**Schéma II-39. Limitation de la réaction : liaison double exocyclique**

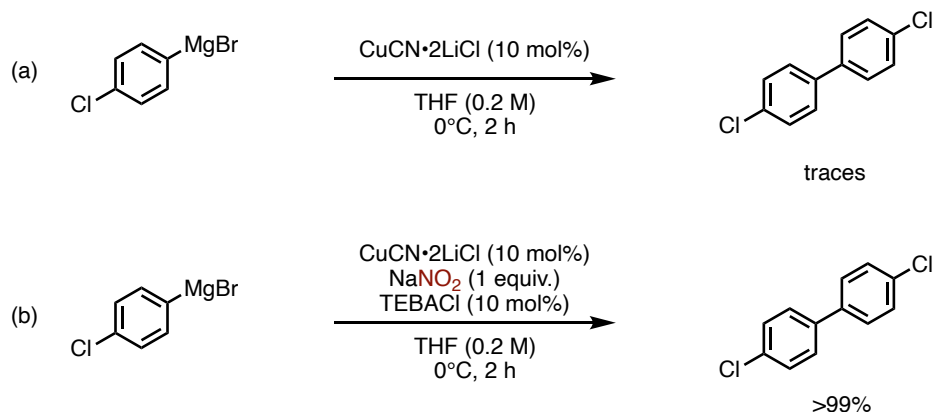


#### Schéma II-40. Portée synthétique de la réaction : dérivé nitré allylique

##### IV.4.d. Cas des dérivés nitrés allyliques substitués en position terminale

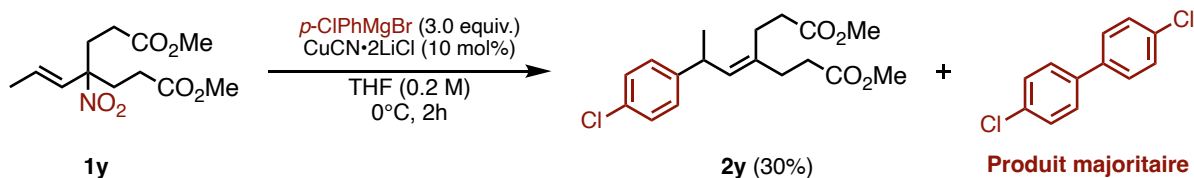
Une chute de réactivité a été observée sur les dérivés nitrés allyliques dont la double liaison est substituée en position terminale (produit **2y**). Le Dr. Nicolas Fincias entreprit d'investiguer et conclut que la réaction parasite de dimérisation des organocuprates devenait concurrente de la réaction de substitution allylique. Cette réaction bien connue, décrite dès 1967, implique la présence d'un oxydant tel que le dioxygène de l'air<sup>[75,76]</sup>.

Cependant, notre soin à manipuler sous atmosphère d'argon avec un solvant dégazé nous fit douter que le responsable fût le dioxygène. La présence de nitrites et de NOx libérés dans le milieu par la réaction fut suspectée d'aggraver le phénomène par leur caractère oxydant. Deux expériences témoins furent effectuées. La première (**Schéma II-41-a**), mettant un réactif de Grignard en présence de sel de cuivre, confirme que les traces de dioxygène présent dans le milieu ne suffisent pas à expliquer la dimérisation de l'organomagnésien. La deuxième (**Schéma II-41-b**), montre que la présence de nitrites, dissous dans le milieu organique à l'aide d'un catalyseur de transfert de phase, permet cette dimérisation.



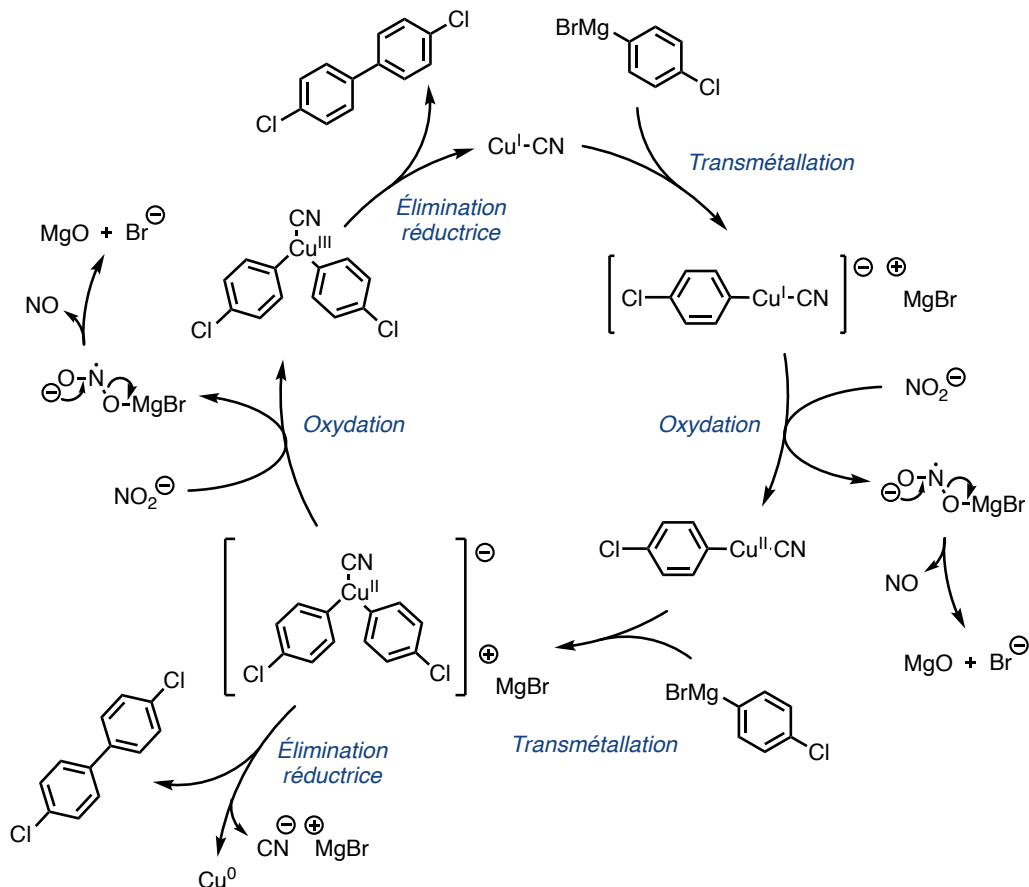
**Schéma II-41. Expériences de dimérisation : nécessité d'un oxydant**

Cette réaction parasite devient problématique dès lors que la réaction de substitution allylique est trop lente : c'est le cas des substrats allyliques substitués en position terminale. Les tentatives d'accélérer la cinétique de cette réaction en jouant sur la présence de ligands, la température, le solvant, la nature du sel de cuivre, le mode et la vitesse d'addition de l'organomagnésien, ne rencontrèrent pas de succès. Cependant, doubler la quantité de réactif de Grignard permet d'améliorer le taux de conversion et donc le rendement, atteignant 30% (**Schéma II-42**).



**Schéma II-42. Amélioration des conditions réactionnelles pour le substrat allylique substitué en position terminale**

Nous proposons un cycle catalytique permettant d'expliquer le rôle des nitrites dans la dimérisation des réactifs de Grignard en présence de sels de cuivre (I)<sup>[75,76]</sup>. Le cuivre (I) subit deux transmétaillations et deux oxydations qui conduisent à la formation d'un complexe de cuivre (III) portant deux ligands aryles. Le dimère est finalement formé par élimination réductrice. (**Schéma II-43**).

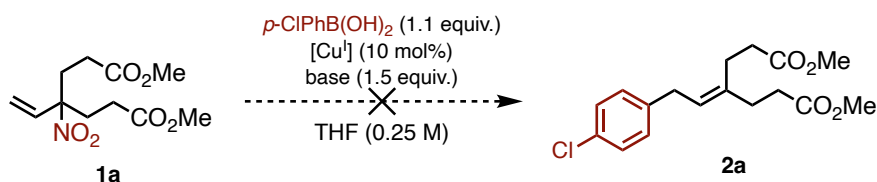


**Schéma II-43. Proposition de cycle catalytique permettant la formation du dimère en présence de nitrites**

### V. Tentative d'extension : acides boroniques, trifluorométhylation

Convaincus que notre méthodologie pouvait être adaptée à d'autres nucléophiles, des acides boroniques furent expérimentés en tant que donneurs de groupement aryle. Il s'agissait d'étudier la faisabilité d'un couplage de type Suzuki-Miyaura employant des dérivés nitrés allyliques comme électrophiles avec le cuivre comme catalyseur. Quelques exemples existent dans la littérature, utilisant des électrophiles classiques<sup>[77-79]</sup>.

Des alcoolates sont utilisés comme base capable de former un complexe « ate » avec l'acide boronique en vue de son activation<sup>[80]</sup>. Quelques essais furent effectués, ne conduisant qu'à la restitution du réactif de départ ou éventuellement à l'oxydation de l'acide boronique par le dioxygène de l'air, avec éventuellement la contribution des nitrites relâchés dans le milieu<sup>[81]</sup> (**Tableau II-5**).



Entrée <sup>(a)</sup>	[Cu <sup>I</sup> ]	Base	Conversion
1	CuCN	MeOLi	0%
2	CuCl	<i>t</i> -BuOK	0%
3	CuCl	MeONa	0%
4	CuClXantPhos	<i>t</i> -BuOK	0%
5	CuClXantPhos	MeONa	0%
6	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	<i>t</i> -BuONa	<b>0%</b>
7 <sup>(b)</sup>	CuCl	MeONa	0%

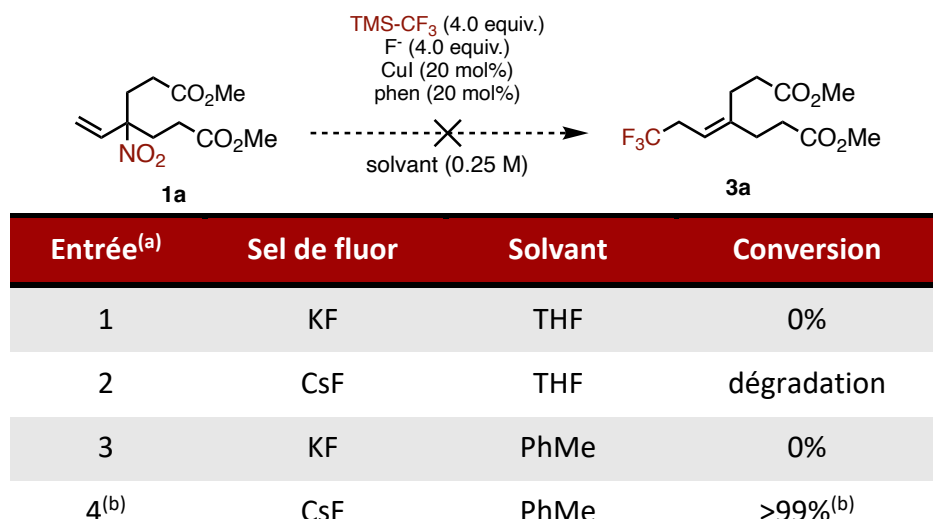
(a) Toutes les réactions sont effectuées sur une échelle de 0.5 mmol. Chaque réaction est analysée par RMN après 2 h à rt, puis après 2 h supplémentaires à 50°C et enfin après 2 h additionnelles à 66°C.

(b) Essai effectué avec un phényle pinacolester boronique.

**Tableau II-5. Tentatives d'arylation de dérivés nitrés allyliques à l'aide d'acides boroniques**

Nos recherches se tournèrent ensuite vers une autre famille de nucléophiles : les réactifs de trifluorométhylation. Il apparut que le trifluorométhyltriméthylsilane (TMS-CF<sub>3</sub>), ou réactif de Ruppert-Prakash<sup>[82,83]</sup>, était un bon candidat pour effectuer une campagne d'essais car facilement disponible et déjà utilisé dans des méthodologies catalysées au cuivre<sup>[84-87]</sup>.

Le réactif de Ruppert-Prakash est activé par la présence d'un fluorure, généralement le fluorure de potassium. Le fluorure de césium fut également testé puisque l'anion fluor y est plus « nu », en raison de la taille du cation césium, ce qui rend le fluorure plus disponible pour réagir. Les essais effectués, faisant varier le sel de fluor et le solvant, ne conduisirent pas à la formation du produit espéré. Cependant, les conditions évaluées par l'**entrée 4** engendrèrent la formation d'un produit trifluorométhylé non désiré, identifié comme étant le produit d'addition d'un groupement trifluorométhyle sur chacun des esters. Cette réaction a déjà été décrite en 1999 par le groupe de Shreeve<sup>[88]</sup> (**Tableau II-6**).



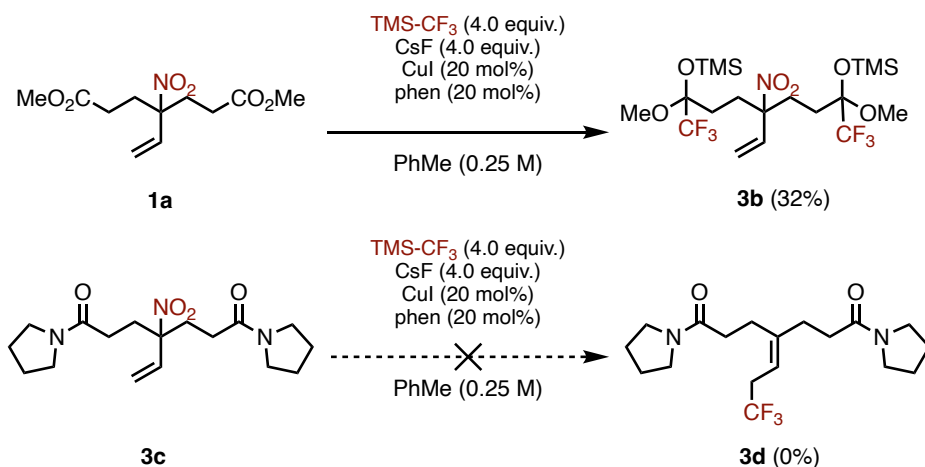
(a) Toutes les réactions sont effectuées sur une échelle de 0.5 mmol. Chaque réaction est analysée par RMN après 2 h à rt, puis après 2 h supplémentaires à 50°C et enfin après 2 h additionnelles au reflux, sauf mention contraire.

(b) La réaction est effectuée à rt. On observe l'addition de trifluorométhyle sur chaque ester.

**Tableau II-6. Tentatives de trifluorométhylation des dérivés nitrés allyliques**

Nous déduisîmes que les groupements esters de notre substrat se présentaient dans ces conditions comme de meilleurs électrophiles que le groupement nitroallyle. Les groupes esters furent donc modifiés en groupes amides par mise en présence d'un excès de pyrrolidine. Cependant, ce nouveau substrat ne réagit pas, placé dans les conditions qui avaient permis la trifluorométhylation des esters (**Schéma II-44**).

D'autres agents de trifluorométhylation nucléophiles pourraient être compatibles avec la substitution allylique de nos substrats<sup>[83,89]</sup>. Il serait également possible d'utiliser des agents de trifluorométhylation réagissant par mécanisme radicalaire<sup>[90]</sup>.



**Schéma II-44. Trifluorométhylation indésirée du groupe ester et tentative de trifluorométhylation du dérivé nitré allylique**

## VI. Conclusion

Les dérivés nitrés sont des nucléophiles en puissance. En présence d'une base faible, il est aisé de former un nitronate qui peut alors être fonctionnalisé aisément en position  $\alpha$ . Cette approche nous a donné accès à une grande diversité de substrats nitrés allyliques.

Les dérivés nitrés allyliques présentent une électrophilie exploitable en présence de cuivre, qui permet d'exalter la capacité du groupe nitro à se comporter comme un groupe partant.

Nous avons ainsi pu développer une méthodologie de substitution allylique catalysée au cuivre sur des dérivés nitrés allyliques, avec des organomagnésiens mixtes jouant le rôle de nucléophile. Notre réaction présente une excellente régiosélectivité  $\gamma$  et une diastéréosélectivité correcte. La réaction témoigne d'une excellente tolérance fonctionnelle, notamment en ce qui concerne les fonctions portées par le dérivé nitré. Cette nouvelle méthodologie donne ainsi accès à des alcènes hautement substitués et hautement fonctionnalisés.

Deux limitations principales ont été identifiées. D'une part, l'utilisation des alkylmagnésiens gagnerait à être investiguée davantage. D'autre part, si le problème de la fonctionnalisation des dérivés nitrés allyliques substitués en position terminale était résolu, la voie serait ouverte pour développer une méthodologie employant l'induction asymétrique.

Enfin, des acides boroniques et des sources de groupement trifluorométhyle ont été testés pour tenter d'étendre le champ d'application de la réaction, sans succès. D'autres nucléophiles pourraient être envisagés, tels que des organozinciques ou même d'autres sources de groupement trifluorométhyle.

## VII. Références bibliographiques

- [1] R. Tamura, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3727–3729.
- [2] R. Tamura, A. Kamimura, N. Ono, *Synthesis* **1991**, *1991*, 423–434.
- [3] R. Tamura, K. Hayashi, M. Kakihana, M. Tsuji, D. Oda, *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 851–854.
- [4] N. Ono, I. Hamamoto, T. Yanai, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 523.
- [5] N. Ono, I. Hamamoto, T. Kawai, A. Kaji, R. Tamura, M. Kakihana, *BCSJ* **1986**, *59*, 405–410.
- [6] R. Tamura, Y. Kai, M. Kakihana, K. Hayashi, M. Tsuji, T. Nakamura, D. Oda, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4375–4385.
- [7] N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, *BCSJ* **1985**, *58*, 1863–1864.
- [8] N. Ono, I. Hamamoto, A. Kamimura, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3734–3736.
- [9] N. Ono, in *The Nitro Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2001**, pp. 126–158.
- [10] N. Ono, in *The Nitro Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2001**, pp. 70–125.
- [11] N. Ono, in *The Nitro Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2001**, pp. 30–69.
- [12] W. Peng, J. M. Shreeve, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 4905–4909.
- [13] G. A. Blanco, M. T. Baumgartner, *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 7061–7063.
- [14] W. S. Matthews, J. E. Bares, J. E. Bartmess, F. G. Bordwell, F. J. Cornforth, G. E. Drucker, Z. Margolin, R. J. McCallum, G. J. McCollum, N. R. Vanier, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7006–7014.
- [15] J. Mathieu, J. Weill-Raynal, in *Formation of C-C Bonds*, Georg Thieme, **1975**, pp. 576–577.
- [16] G. Jones, in *The Knoevenagel Condensation. Organic Reactions*, **1967**, pp. 204–599.
- [17] H. Bear, L. Urbas, in *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, Interscience Publishers : New York, **1970**, pp. 112–115.
- [18] A. Felix, L. Moroder, C. Toniolo, in *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry, Supplement Synthesis of Peptides and Peptidomimetics*, Georg Thieme Verlag, **1971**, pp. 336–338.
- [19] G. Hesse, P. Werkhoff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *740*, 91–97.
- [20] D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 551.
- [21] R. Tamura, M. Sato, D. Oda, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4368–4375.
- [22] L. Henry, *C. r. hebd. séances Acad. sci.* **1895**, *120*, 1265–1268.
- [23] A. G. M. Barrett, G. G. Graboski, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751–762.
- [24] G. W. Kabalka, R. S. Varma, *Organic Preparations and Procedures International* **1987**, *19*, 283–328.
- [25] J. Melton, J. E. McMurry, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2138–2139.
- [26] N. Fincias Aguilera, L. Clavier, M. D. Kerim, N. Casaretto, J. Garrec, S. Arseniyadis, L. El Kaïm, *en attente de publication* **n.d.**
- [27] D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, S. Zard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1983**, 61–65.
- [28] S. Z. Zard, *HCA* **2012**, *95*, 1730–1757.
- [29] N. Ono, A. Kamimura, H. Miyake, I. Hamamoto, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3692–3698.
- [30] N. Ono, I. Hamamoto, A. Kamimura, A. Kaji, R. Tamura, *Synthesis* **1987**, *3*, 258–260.

- [31] H. B. Hass, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1767–1769.
- [32] P. Aleksandrowicz, H. Piotrowska, W. Sas, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1321–1327.
- [33] E. M. Vogl, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 106–111.
- [34] P. G. Gildner, A. A. S. Gietter, D. Cui, D. A. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9942–9945.
- [35] Y. An, X.-M. Zhang, Z.-Y. Li, W.-H. Xiong, R.-D. Yu, F.-M. Zhang, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 119–122.
- [36] K. W. Shimkin, D. A. Watson, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2278–2288.
- [37] N. Kornblum, *Org. React.* **1962**, *12*, 101–156.
- [38] N. Ono, in *The Nitro Group in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2001**, pp. 3–29.
- [39] E. J. Corey, W. L. Seibel, J. C. Kappos, *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 4921–4924.
- [40] F. G. Bordwell, E. W. Garbisch, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3588–3598.
- [41] G. S. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3399–3402.
- [42] J. R. Hwu, K.-L. Chen, S. Ananthan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, *0*, 1425–1426.
- [43] T. Taniguchi, T. Fujii, H. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8126–8132.
- [44] S. Maity, S. Manna, S. Rana, T. Naveen, A. Mallick, D. Maiti, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3355–3358.
- [45] T. Naveen, S. Maity, U. Sharma, D. Maiti, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5949–5954.
- [46] V. Grignard, *C. r. hebd. séances Acad. sci.* **1900**, *130*, 1322–1325.
- [47] C. C. Tseng, S. D. Paisley, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2884–2891.
- [48] J. E. Bäckvall, M. Sellen, B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6615–6621.
- [49] C. C. Tseng, S.-J. Yen, H. Goering, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2892–2895.
- [50] A. S. E. Karlström, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1981–1989.
- [51] M. Yamanaka, S. Kato, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6287–6293.
- [52] J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, 71–79.
- [53] J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.
- [54] J.-E. Bäckvall, E. S. M. Persson, A. Bombrun, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4126–4130.
- [55] P. Barsanti, V. Calò, L. Lopez, G. Marchese, F. Naso, G. Pesce, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, *24*, 1085–1086.
- [56] V. Calò, L. Lopez, G. Pesce, A. Caliano, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4482–4485.
- [57] Y. Kiyotsuka, Y. Katayama, H. P. Acharya, T. Hyodo, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1939–1951.
- [58] T. L. Underiner, S. D. Paisley, J. Schmitter, L. Lesheski, H. L. Goering, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2369–2374.
- [59] J. F. Hartwig, in *Organotransition Metal Chemistry : From Bonding to Catalysis*, University Science Books, **2010**, pp. 999–1008.
- [60] E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 3063–3066.
- [61] S. K. Malhotra, F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5493–5495.
- [62] M. D. Kerim, S. Jia, C. Theodorakidou, S. Prévost, L. El Kaïm, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10917–10920.
- [63] M. D. Kerim, S. Arseniyadis, L. El Kaïm, *travaux en attente de publication* **n.d.**
- [64] N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 274–275.
- [65] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390–2392.
- [66] H. Gilman, R. McCracken, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 821–830.
- [67] G. D. Buckley, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1492.
- [68] G. D. Buckley, *J. Chem. Soc.* **1947**, *0*, 1494–1497.

- [69] M. Bosco, R. Dalpozzo, G. Bartoli, G. Palmieri, M. Petrini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 657.
- [70] G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 2129–2132.
- [71] G. Bartoli, E. Marcantoni, M. Petrini, R. Dalpozzo, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4456–4459.
- [72] L. Barboni, G. Bartoli, E. Marcantoni, M. Petrini, R. Dalpozzo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2133.
- [73] G. Bartoli, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5834–5840.
- [74] J. Meisenheimer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 1667–1677.
- [75] G. M. Whitesides, Joseph. San Filippo, C. P. Casey, E. J. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5302–5303.
- [76] M. S. Maji, T. Pfeifer, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9547–9550.
- [77] C.-T. Yang, Z.-Q. Zhang, Y.-C. Liu, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3904–3907.
- [78] S. K. Gurung, S. Thapa, A. Kafle, D. A. Dickie, R. Giri, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1264–1267.
- [79] S.-P. Jiang, X.-Y. Dong, Q.-S. Gu, L. Ye, Z.-L. Li, X.-Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19652–19659.
- [80] Norio. Miyaura, Akira. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [81] H. C. Erythropel, J. B. Zimmerman, T. M. De Winter, L. Petitjean, F. Melnikov, C. H. Lam, A. W. Lounsbury, K. E. Mellor, N. Z. Janković, Q. Tu, L. N. Pincus, M. M. Falinski, W. Shi, P. Coish, D. L. Plata, P. T. Anastas, *Green Chem.* **2018**, *20*, 1929–1961.
- [82] I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 2195–2198.
- [83] G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757–786.
- [84] L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2106–2109.
- [85] J.-S. Lin, X.-G. Liu, X.-L. Zhu, B. Tan, X.-Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7084–7092.
- [86] X. Gao, Y.-L. Xiao, X. Wan, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3187–3191.
- [87] Y. Karuo, T. Hayashi, A. Tarui, K. Sato, K. Kawai, M. Omote, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5104–5108.
- [88] R. P. Singh, G. Cao, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873–2876.
- [89] T. S. N. Zhao, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3966–3969.
- [90] X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683–730.

# **Chapitre III. Borylation de dérivés nitrés allyliques et applications**

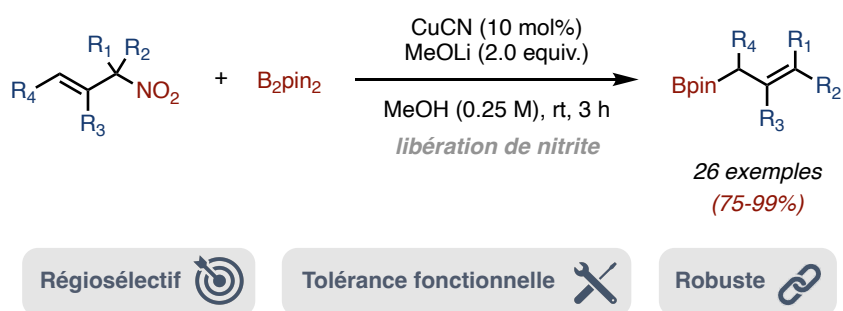
## Chapitre III. Borylation de dérivés nitrés allyliques et applications 80

<b>I.</b>	<b>Introduction et objectif du projet .....</b>	<b>82</b>
<b>II.</b>	<b>Borylation de dérivés allylique : historique .....</b>	<b>83</b>
II.1.	Activation du dibore et complexe ate .....	83
II.2.	Problèmes liés à l'utilisation d'espèces organométalliques.....	83
II.3.	Exemple pionnier : borylation allylique catalysée au palladium.....	84
II.4.	Développement des borylations allyliques catalysées au palladium .....	85
II.5.	Développement des borylations allyliques catalysées au cuivre.....	87
II.5.a.	Exemples pionniers : découverte des borylations catalysées au cuivre .....	87
II.5.b.	Extension du champ d'application et développement de méthodologies asymétriques .....	87
<b>III.</b>	<b>Borylation de dérivés nitrés allyliques par catalyse au cuivre .....</b>	<b>91</b>
III.1.	Présentation de la réaction.....	91
III.2.	Cycle catalytique.....	92
III.3.	Limitations liées à la libération de nitrites .....	93
III.4.	Étude mécanistique par DFT.....	94
<b>IV.</b>	<b>Applications de la réaction de borylation.....</b>	<b>96</b>
IV.1.	Couplage de Suzuki-Miyaura .....	96
IV.2.	Allylation de dérivés carbonylés.....	97
IV.3.	Oxydations d'esters boroniques allyliques.....	101
<b>V.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>104</b>
<b>VI.</b>	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>105</b>

## I. Introduction et objectif du projet

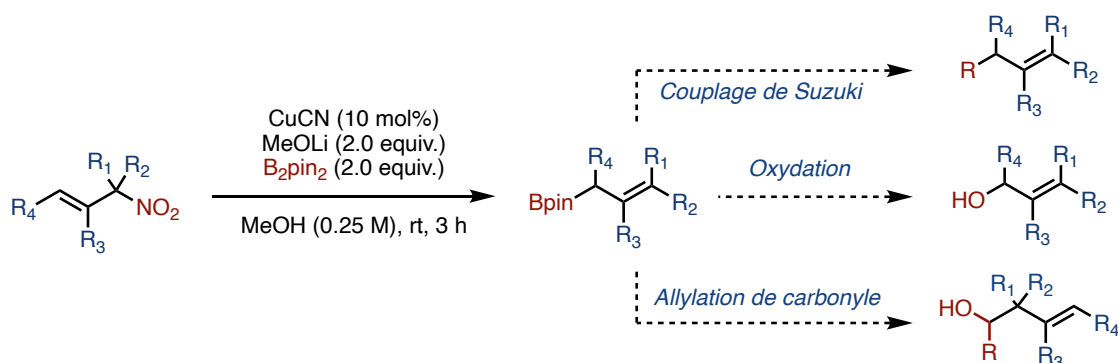
Le laboratoire ayant gagné en expertise sur les dérivés nitrés allyliques, notamment en développant avec succès une nouvelle réaction de substitution allylique catalysée au cuivre employant des réactifs de Grignard, étendre cette méthodologie à d'autres nucléophiles semblait accessible.

La méthodologie présentée dans le chapitre précédent donne accès à des alcènes hautement substitués et fonctionnalisés par création d'une nouvelle liaison carbone-carbone. En s'appuyant sur une littérature florissante concernant les dibores nucléophiles, le Dr Nicolas Fincias développa une nouvelle méthodologie de borylation sur les dérivés nitrés allyliques<sup>[1]</sup>. Tout en bénéficiant du caractère hautement fonctionnalisable de ces substrats, cette méthodologie donne accès à des esters boroniques allyliques hautement substitués. La réaction présente une excellente tolérance fonctionnelle en plus d'une régiosélectivité  $\gamma$  excellente (**Schéma III-1**).



**Schéma III-1. Borylation de dérivés nitrés allyliques catalysée au cuivre**

Les dérivés borylés allyliques sont des composés ouvrant sur une large diversité de réactions, parmi lesquelles le couplage de Suzuki-Miyaura<sup>[2]</sup>, les réactions d'oxydation<sup>[3]</sup> et les réactions d'allylation de carbonyle<sup>[4]</sup>, tout en bénéficiant d'une bonne stabilité, contrairement à leurs équivalents métalliques. Il convient donc de valoriser notre nouvelle méthodologie en mettant en exergue les applications qui s'appuient sur ces dérivés borylés (**Schéma III-2**).



**Schéma III-2. Exemples de voies de valorisation des dérivés borylés**

## II. Borylation de dérivés allylique : historique

### II.1. Activation du dibore et complexe ate

Les dibores tels que  $B_2pin_2$  ne sont pas des espèces intrinsèquement nucléophiles : la liaison bore-bore n'est pas polarisée. Pour révéler leur nucléophilie, il convient d'activer cette liaison en la polarisant. Cela est réalisé expérimentalement en utilisant généralement une base oxygénée, qui vient remplir l'orbitale vacante d'un des deux atomes de bore. L'anion généré est nommé complexe ate. La liaison ainsi polarisée peut ensuite être interceptée par un métal de transition, se comportant donc comme un bore nucléophile<sup>[2]</sup> (**Schéma III-3**).

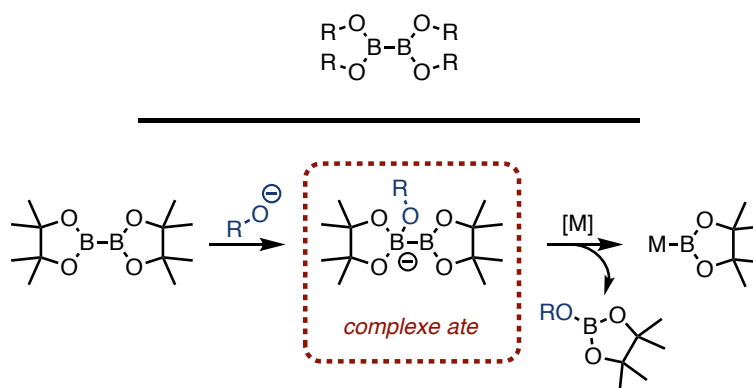


Schéma III-3. Formule générale du dibore et formation du complexe ate

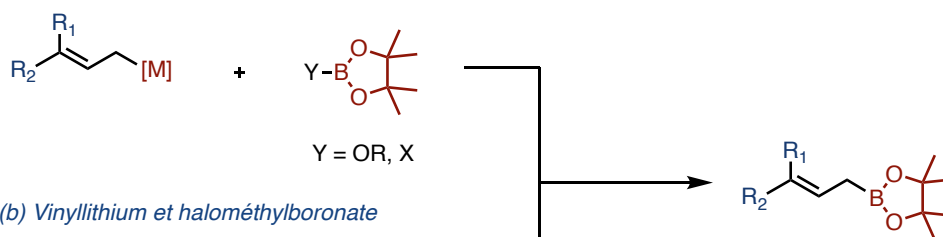
### II.2. Problèmes liés à l'utilisation d'espèces organométalliques

Historiquement, la synthèse des dérivés borylés allyliques s'effectuait par réaction d'espèces organométalliques avec un bore électrophile. En particulier, la réaction d'une espèce organométallique allylique avec un borate est décrite dès 1974<sup>[5]</sup> (**Schéma III-4-a**). Ce type de méthodologie présente cependant un inconvénient majeur quant à sa régiosélectivité. En effet, les espèces organométalliques allyliques sont aisément soumises à une migration métallotropique [1,3]<sup>[6]</sup> (**Schéma III-4-c**).

Des alternatives furent proposées, impliquant notamment la réaction d'un organolithien vinylique avec un ester boronique porteur d'un groupe méthyle halogéné<sup>[7]</sup>, mais ces méthodologies n'apportent qu'une solution partielle au problème, puisque la tolérance fonctionnelle de la réaction reste limitée à cause de la forte réactivité des espèces organométalliques impliquées (**Schéma III-4-b**).

L'émergence de méthodologies de borylation catalysées au palladium vint apporter une solution à ce problème.

(a) Organométallique allylique et borate



(b) Vinyllithium et halométhylboronate



(c) Migration métallotropique [1,3]

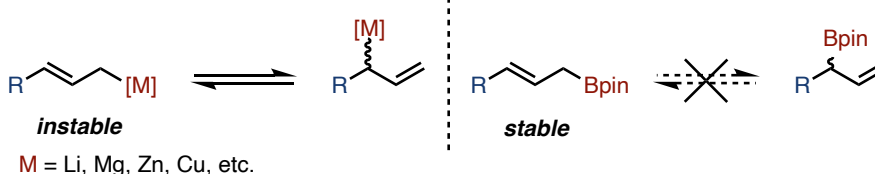


Schéma III-4. Utilisation d'espèces organométalliques pour la synthèse de dérivés borylés allyliques et migration métallotropique [1,3]

### II.3. Exemple pionnier : borylation allylique catalysée au palladium

La première réaction de borylation allylique catalysée au palladium est décrite par le groupe de Miyaura en 1996. Des acétates allyliques sont utilisés comme substrats et de bons rendements sont obtenus. La réaction tolère des dérivés allyliques présentant différents schémas de substitution et sa régiosélectivité semble contrôlée par l'encombrement stérique de la liaison double : c'est le produit linéaire qui est obtenu sélectivement par substitution à la position  $\alpha$  ou à la position  $\gamma$  <sup>[8]</sup> (Schéma III-5).

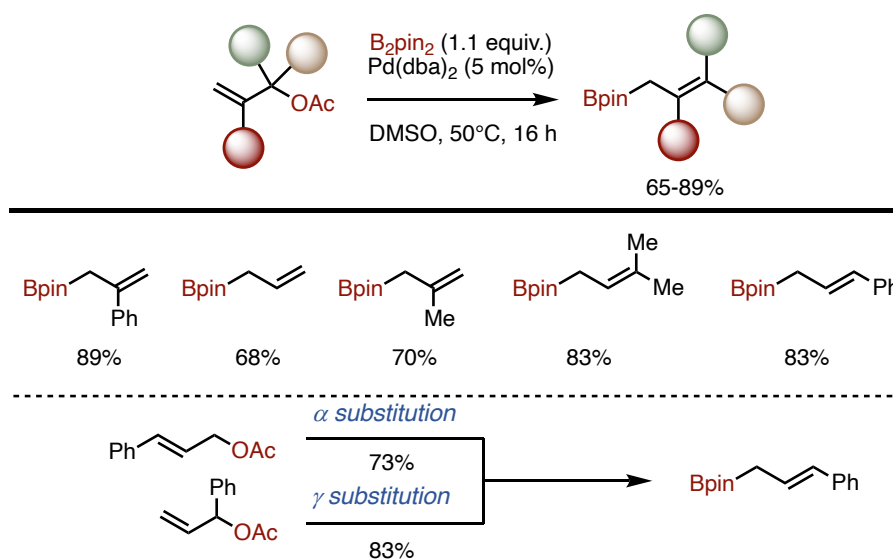
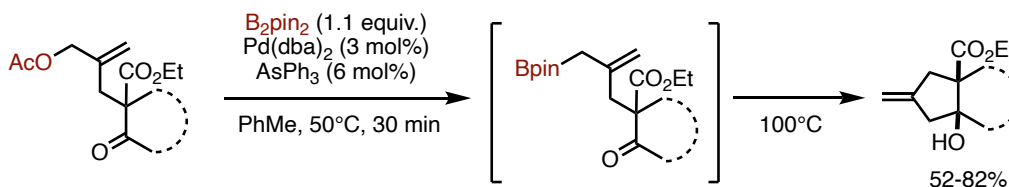


Schéma III-5. Première borylation allylique catalysée au palladium

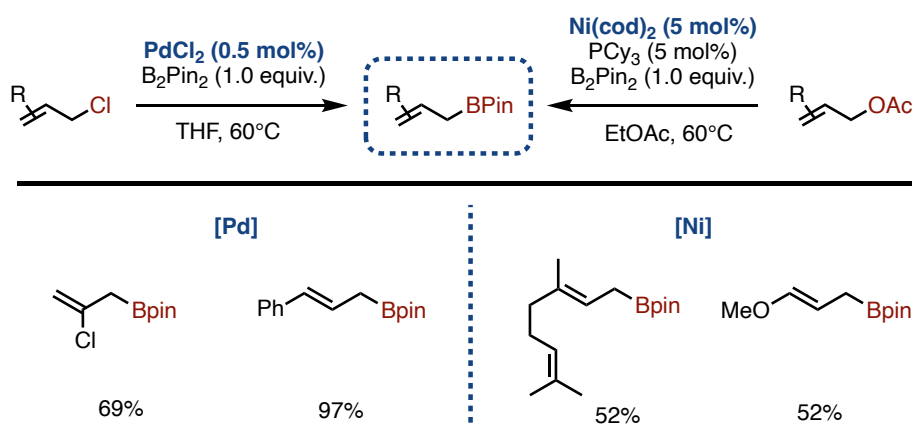
Le groupe de Miyaura démontra ensuite l'intérêt de cette méthodologie en l'appliquant à des substrats hautement fonctionnalisés et en engageant les produits obtenus dans des réactions d'allylation intramoléculaires de dérivés carbonylés. Le rôle du ligand  $\text{AsPh}_3$  est de stabiliser le catalyseur afin d'éviter la formation de palladium métal<sup>[9]</sup> (**Schéma III-6**).



**Schéma III-6. Borylation de dérivés fonctionnalisés par catalyse au palladium et allylation intramoléculaire de dérivés carbonylés**

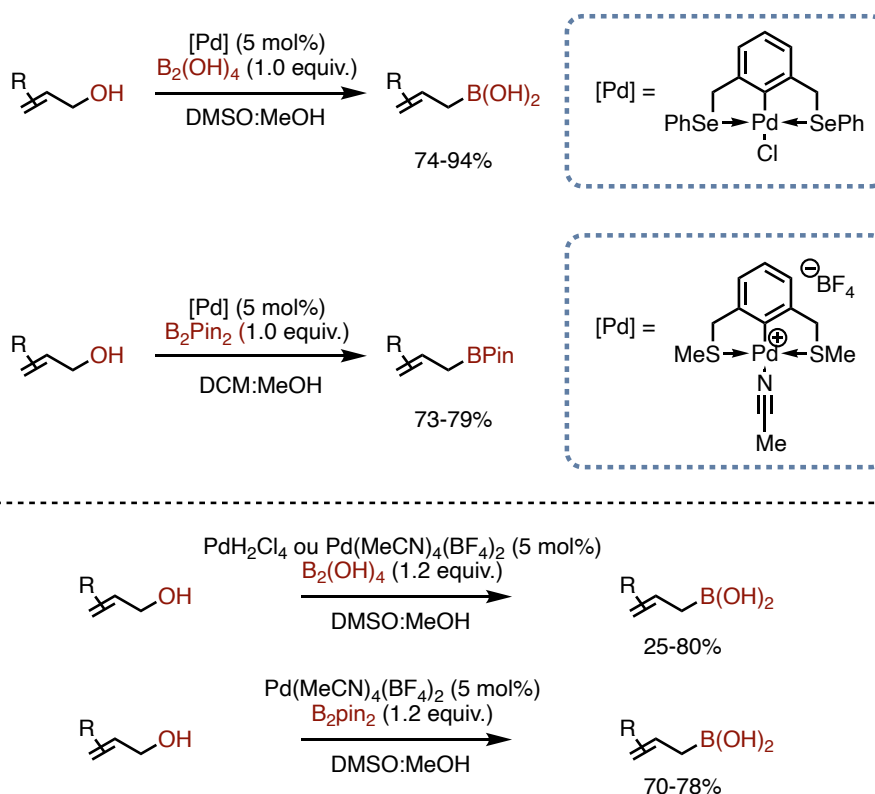
#### II.4. Développement des borylations allyliques catalysées au palladium

Les borylations allyliques catalysées au palladium suscitent alors un intérêt soutenu. La méthodologie proposée par le groupe de Miyaura est confrontée à la dimérisation occasionnelle du substrat allylique et à la perte de l'information diastéréochimique portée par la liaison double allylique. Le groupe de Morken publie en 2012 une étude qui s'affranchit de ces problèmes. Deux méthodologies sont proposées, avec des tolérances fonctionnelles complémentaires. Une méthodologie catalysée au palladium permet d'effectuer la borylation de dérivés halogénés allyliques ; une méthodologie catalysée au nickel effectue la borylation d'acétates allyliques. Une régiosélectivité pour le substrat linéaire est observée et de bons rendements sont obtenus<sup>[10]</sup> (**Schéma III-7**).



**Schéma III-7. Borylations allyliques catalysées au palladium et au nickel**

Le groupe de Szabó développe dès 2006 une approche utilisant des alcools allyliques comme substrats. En employant un ligand pinceur sur le palladium, le groupe parvient à catalyser la borylation de ces alcools allyliques. Des acides boroniques ainsi que des esters boroniques sont obtenus avec cette approche. Les méthodologies furent ensuite simplifiées en utilisant des complexes de palladium plus communs (**Schéma III-8**). Ces méthodologies permettent la valorisation immédiate des produits en les engageant dans des réactions d'allylation monotopes<sup>[11–20]</sup>.



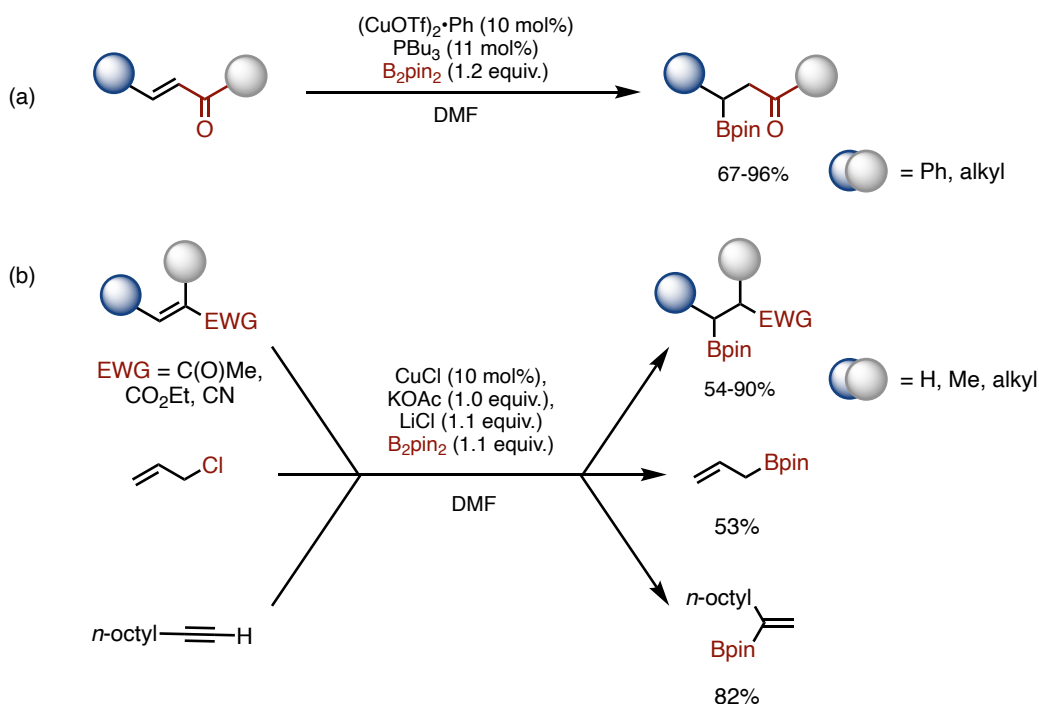
**Schéma III-8. Borylations d'alcools allyliques et utilisation de complexes pinceurs au palladium**

Plusieurs métaux seront utilisés par la suite pour catalyser des borylation allyliques, tels que le platine<sup>[21]</sup>, le nickel<sup>[10,22]</sup>, le cobalt<sup>[23]</sup> ainsi que des exemples prometteurs utilisant le fer<sup>[24–27]</sup>. Cependant, c'est la piste d'une catalyse au cuivre qui fut exploitée en premier comme alternative viable et robuste au palladium.

## II.5. Développement des borylations allyliques catalysées au cuivre

### II.5.a. Exemples pionniers : découverte des borylations catalysées au cuivre

Les groupes de Hosomi et de Miyaura découvrent simultanément, en 2000, l'activité catalytique du cuivre dans les réactions de borylation. Le groupe de Hosomi limite le champ de la réaction aux énones<sup>[28]</sup> (**Schéma III-9-a**). Le groupe de Miyaura propose un éventail de des potentialités ouvertes par cette méthodologie : borylation de différents accepteurs de Michael, borylation allylique de dérivé halogéné, borylation d'alcyne<sup>[29]</sup> (**Schéma III-9-b**).



**Schéma III-9. Découverte simultanée des borylations catalysées au cuivre**

### II.5.b. Extension du champ d'application et développement de méthodologies asymétriques

Les borylations allyliques catalysées au cuivre apparaissent rapidement comme une alternative robuste, abordable économiquement et fiable synthétiquement, grâce aux travaux pionniers réalisés par Ito *et al.* dès 2005. Le catalyseur, Cu(Ot-Bu)(XantPhos), est choisi de telle sorte à favoriser une régiosélectivité γ. La réaction présente une diastéréosélectivité *trans* ainsi qu'une excellente conservation de l'information chirale<sup>[30]</sup> (**Schéma III-10**).

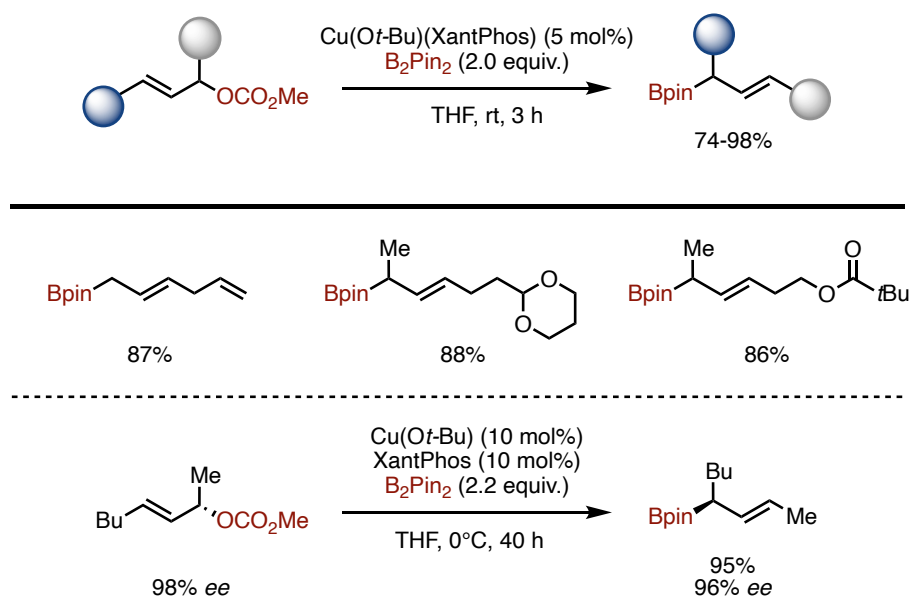
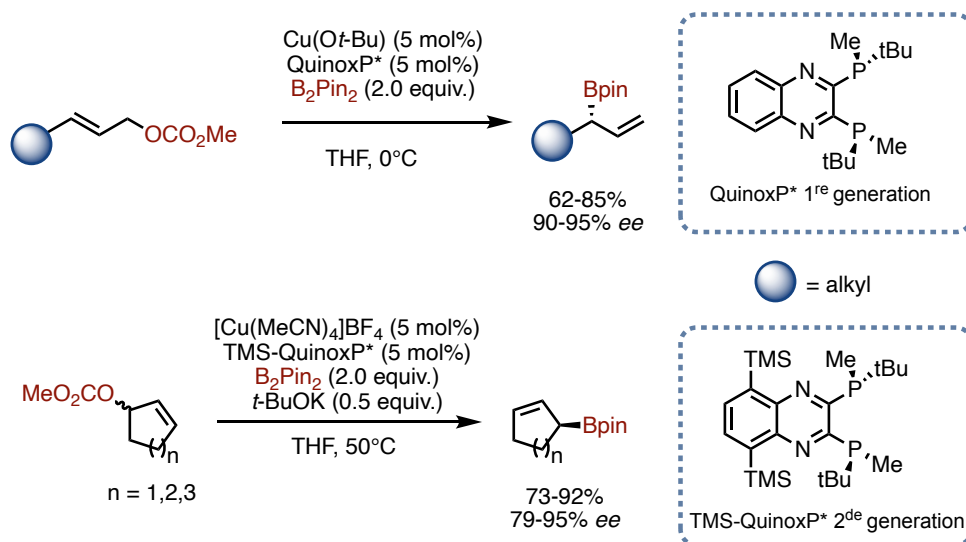


Schéma III-10. Borylation allylique catalysée au cuivre sur des dérivés carbonates

La bonne conservation de l'information chirale par le système catalytique au cuivre ouvrit la voie pour des versions asymétriques de la réaction. En 2007, Ito et Sawamura utilisèrent une diphosphine chirale de la famille des QuinoxP\* pour atteindre cet objectif<sup>[31]</sup>. Par la suite, la réaction fut adaptée par le groupe de Ito à des substrats éthers allyliques<sup>[32]</sup>, acétals allyliques<sup>[33]</sup> et à la désymétrisation de composés méso 1,4-dicarbonates<sup>[34]</sup>. La borylation de dérivés aminoacétals allyliques fut également réalisée<sup>[35]</sup>. En 2021, une amélioration de la diphosphine chirale QuinoxP\* est proposée, en ajoutant des groupes triméthylsilyles sur la structure aromatique. Le ligand TMS-QuinoxP\* obtenu a une structure particulière où les groupes TMS s'emboîtent dans les phosphines chirales, ce qui a pour effet de mieux définir le site actif<sup>[36]</sup> (**Schéma III-11**).

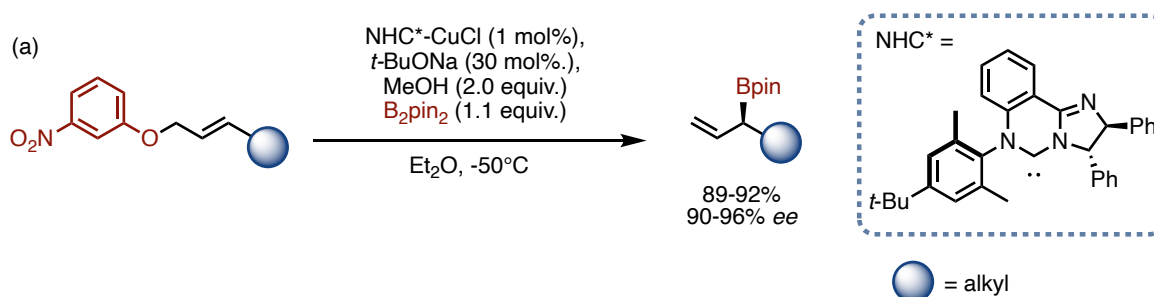


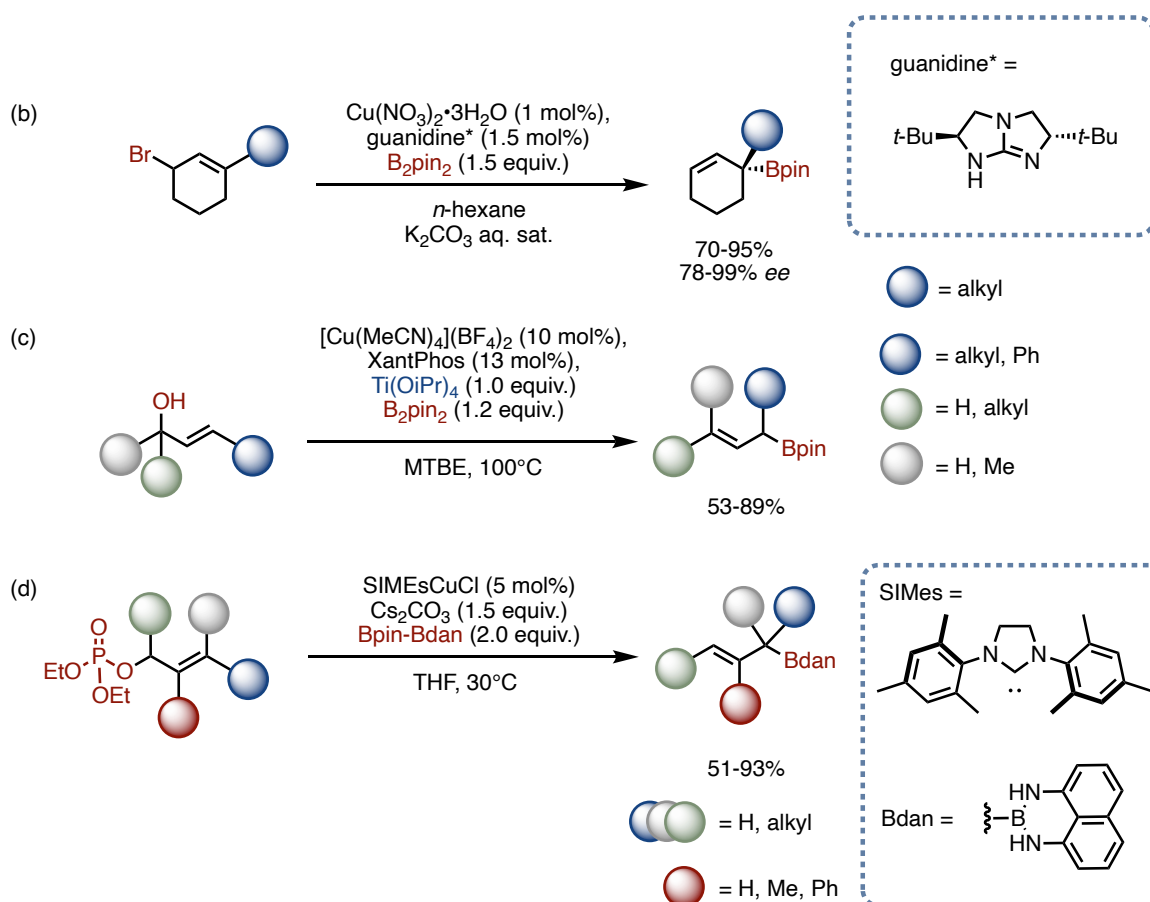
Améliorations apportées par TMS-QuinoxP\*

QuinoxP*	10%, n.d. ee	12%, 79% ee	< 5%, n.d. ee
TMS-QuinoxP*	90%, 79% ee	92%, 93% ee	73%, 84% ee

### Schéma III-11. Borylations allyliques asymétriques : amélioration du ligand chiral

Les méthodologies et les substrats de borylation allylique catalysée au cuivre se diversifient. Le groupe de McQuade développa en 2011 un nouveau type de groupe partant phénate, compatible avec l'utilisation de ligands NHC chiraux<sup>[37-40]</sup> (**Schéma III-12-a**). Les dérivés halogénés allyliques sont également employés : les travaux de Ge *et al.*, en particulier, parviennent à effectuer une induction asymétrique à l'aide d'une guanidine chirale<sup>[41,42]</sup> (**Schéma III-12-b**). Les alcools allyliques activés par l'isopropylate de titane (IV) sont utilisés avec succès par Marder et Szabó<sup>[43,44]</sup> (**Schéma III-12-c**). Le groupe de Yoshida adapte la procédure à la borylation des dérivés phosphates allyliques<sup>[45]</sup> (**Schéma III-12-d**).





### Schéma III-12. Diversification des substrats de borylation allylique catalysée au cuivre

Les trifluorométhyl- et difluorométhylalcènes sont l'objet d'un intérêt particulier. Le groupe d'Hoveyda découvre en 2011 qu'un fluorure peut jouer le rôle de groupe partant<sup>[46]</sup>. Dès lors, les méthodologies fleurissent pour étendre le champ d'application de cette réaction qui donne accès à des dérivés borylés allyliques fluorés. Le groupe de Ito développe en 2018 la première borylation asymétrique des trifluorométhylalcènes<sup>[47]</sup>. La méthodologie est ensuite adaptée aux difluorométhylalcènes, garantissant l'accès aux dérivés borylés allyliques monofluorés chiraux<sup>[48]</sup> (**Schéma III-13**). Plusieurs améliorations viendront ensuite compléter la portée synthétique de la réaction<sup>[23,49–52]</sup>.

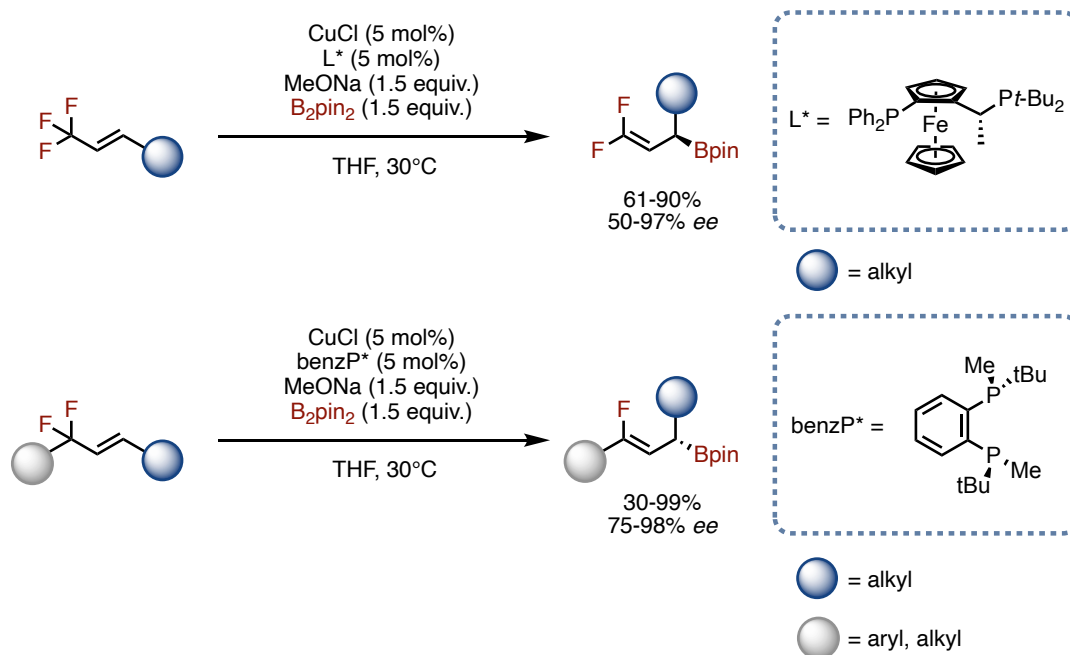


Schéma III-13. Premières borylations allyliques catalysées au cuivre pour la synthèse de dérivés fluorés

### III. Borylation de dérivés nitrés allyliques par catalyse au cuivre

#### III.1. Présentation de la réaction

La méthodologie de borylation allylique catalysée au cuivre développée par le Dr. Nicolas Fincias s'appuie sur la diversité fonctionnelle inédite offerte par les substrats allyliques utilisés : les dérivés nitrés. Les dérivés borylés allyliques obtenus sont ainsi hautement substitués et hautement fonctionnalisés. En outre, la préparation des substrats fluorés se fait en conditions douces avec des réactifs peu coûteux, ce qui n'est pas le cas des méthodologies présentées précédemment. Enfin, la réaction est excellentement régiosélective pour la substitution en position  $\gamma$  (Schéma III-14).

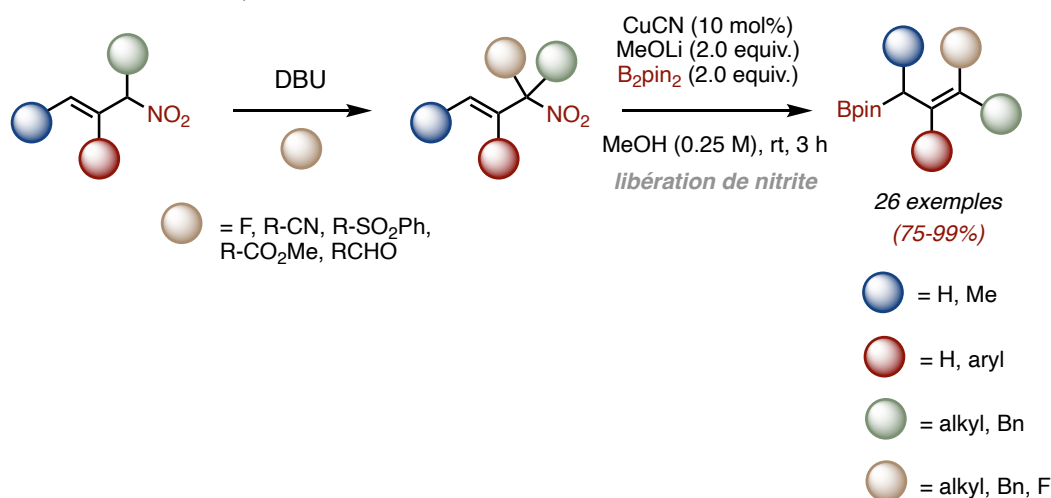


Schéma III-14. Stratégie de synthèse des dérivés borylés allyliques à partir de dérivés nitrés

### III.2. Cycle catalytique

Un cycle catalytique peut être proposé en s'appuyant sur les travaux expérimentaux présents dans la littérature<sup>[30,36,45,51]</sup> ainsi que les calculs DFT étudiant l'interaction entre les borylcuprates et les alcènes<sup>[53,54]</sup>. L'activation du dibore est effectuée par métathèse  $\sigma$  grâce à la présence d'un ligand oxygéné sur le cuivre, conduisant à la formation de l'intermédiaire borylcuprate. Après coordination du dérivé nitré allylique, la liaison carbone-bore est formée par  $\beta$ -cuproborylation. Le dérivé borylé est finalement obtenu par  $\beta$ -élimination (**Schéma III-15**).

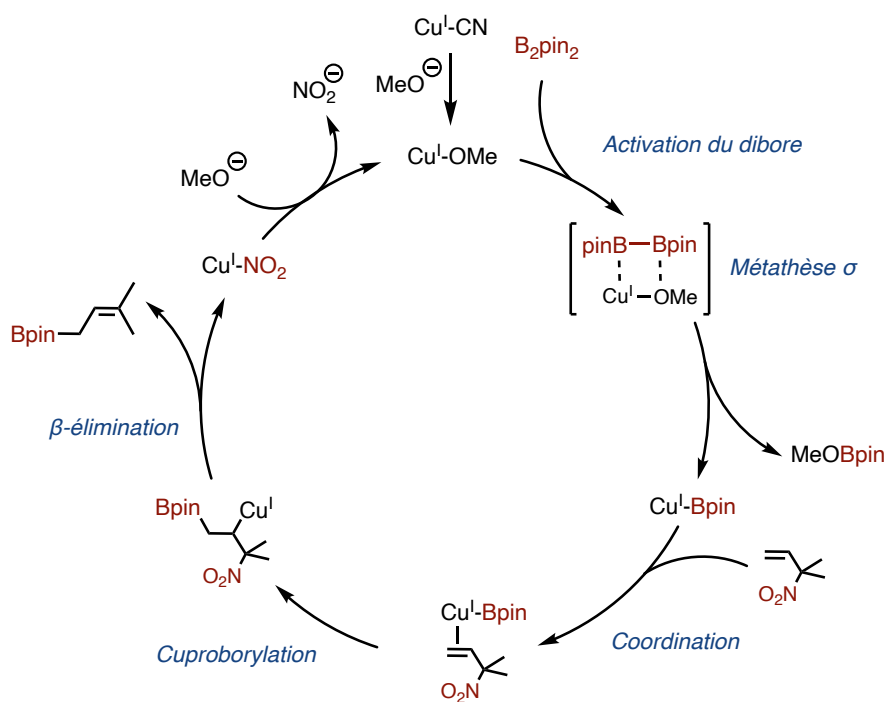
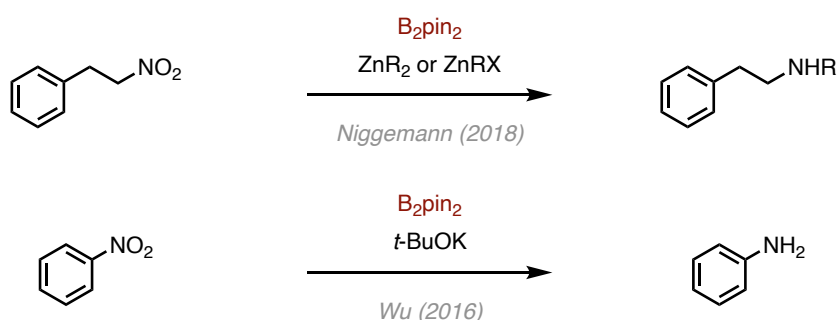


Schéma III-15. Proposition de cycle catalytique pour la borylation des dérivés nitrés allyliques

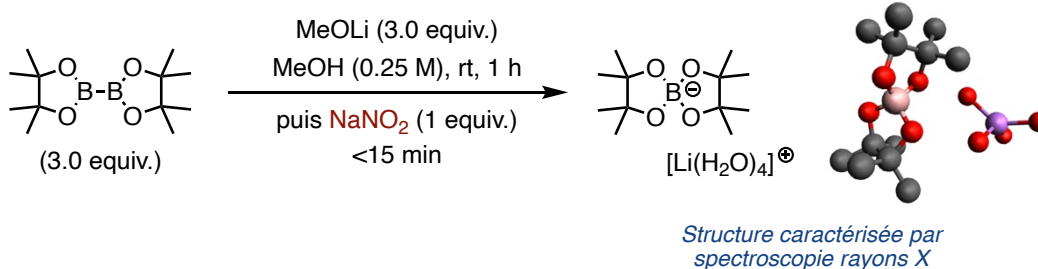
### III.3. Limitations liées à la libération de nitrites

Comme dans l'étude présentée dans le chapitre II où les réactifs de Grignard étaient employés comme nucléophiles, la borylation des dérivés nitrés allyliques dont la double liaison est substituée en position terminale est problématique. Pour expliquer les difficultés rencontrées sur ces substrats plus encombrés, la piste d'une interférence des nitrites a été étudiée. En effet, la fonction nitro est connue pour interagir avec le  $B_2pin_2$  dans des réactions d'oxydoréduction, conduisant à la réduction du nitro, comme le montrent les travaux des groupes de Niggemann<sup>[55–58]</sup> et Wu<sup>[59]</sup> (**Schéma III-16**).



**Schéma III-16. Réactions d'oxydoréduction : réduction des dérivés nitrés en présence de dibore**

Nous réalisâmes donc des expériences évaluant la capacité des nitrites relâchés à interférer sur la réaction. Les résultats montrent que c'est le complexe ate qui est en mesure d'interférer avec les nitrites. Nous parvînmes à cristalliser le produit obtenu, issu de l'oxydation du dibore en borate, afin de le caractériser par spectroscopie rayons X (*cristaux réalisés par Louis Clavier et caractérisés par Nicolas Casaretto*) (**Schéma III-17**).



**Schéma III-17. Oxydation du dibore par les nitrites et caractérisation du produit obtenu**

### III.4. Étude mécanistique par DFT

Une étude DFT effectuée par le Dr. Nicolas Fincias est présentée ici. La fonctionnelle  $\omega$ B97X-D est utilisée conjointement à la base 6-31G(d), en se fondant sur le choix effectué par le groupe de Ito<sup>[36]</sup>. Les calculs sont effectués en considérant que le centre métallique est bien défini, sous la forme d'un cuivre complexé par XantPhos.

L'étape de coordination procède de façon *syn* ou *anti* par rapport au nitro (**R-syn**, **R-anti**). De même, l'étape de cuproborylation peut donner lieu à un intermédiaire **Int-syn** où il y a une répulsion entre les nuages électroniques du cuivre et du groupement nitro ou à un intermédiaire **Int-anti**, plus stable. Enfin, la  $\beta$ -élimination du nitrite peut avoir lieu en passant par un état de transition *syn* (**TS2-syn**) où le nitro interagit avec le centre métallique ou procéder par élimination *anti* (**TS2-anti**).

Les écarts d'énergies calculés ne permettent pas de trancher entre les différents mécanismes, ce qui laisse penser que tous sont envisageables dans le cas d'un substrat symétrique (**Schéma III-18**).

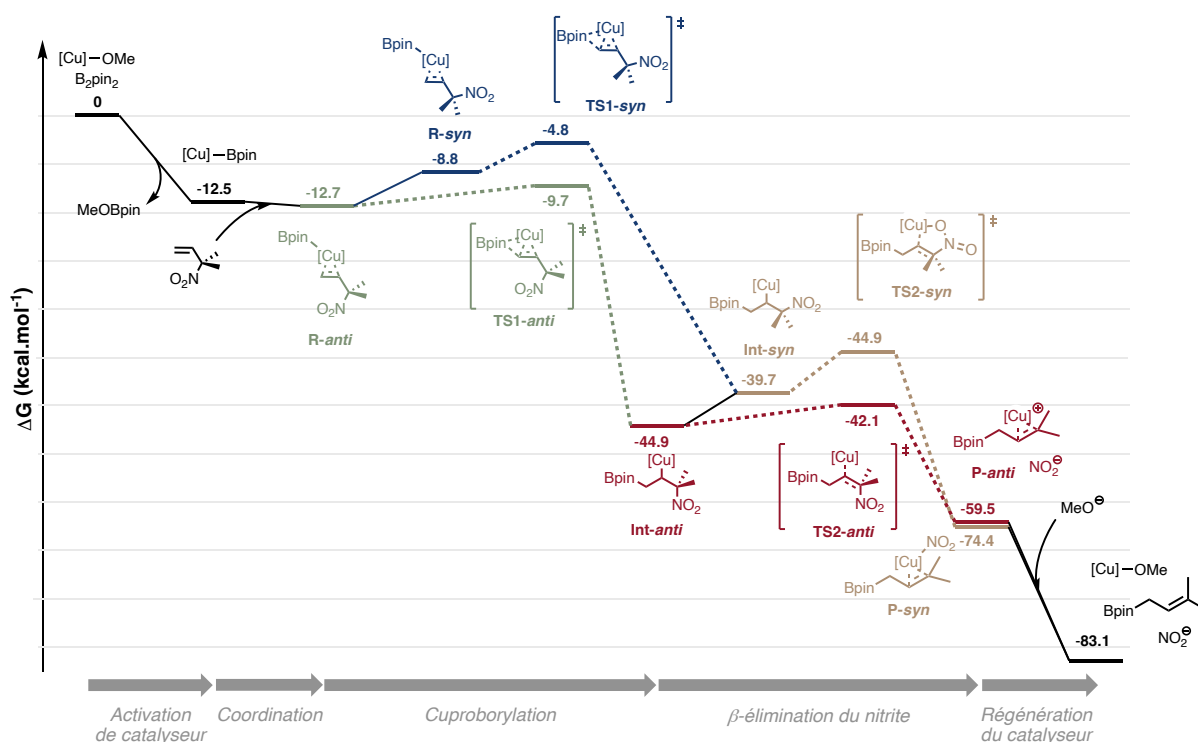


Schéma III-18. Mécanisme de borylation allylique : calcul des profils d'énergie libre par DFT

Des substrats fluorés ont été obtenus avec la méthodologie de borylation des dérivés nitrés allyliques. Il convient d'expliquer pourquoi le fluorure, pourtant identifié comme groupe partant depuis les travaux d'Hoveyda en 2011<sup>[46]</sup>, n'est pas éliminé au cours de la réaction et que l'on observe expérimentalement l'élimination du nitrite.

Les voies concurrentes de la  $\beta$ -élimination entre le fluorure et le nitrite ont été étudiées par calcul DFT. Pour chaque groupe partant, un mécanisme *anti* et un mécanisme *syn* sont distingués. L'élimination du groupe partant en *anti* est défavorisée énergétiquement : **P-anti-F** et **P-anti-NO<sub>2</sub>** sont hauts en énergie comparativement à **P-syn-F** et **P-syn-NO<sub>2</sub>**. L'élimination *syn* du fluorure est défavorisée car elle passe par un état de transition à 4 centres, tendu (**TS-syn-F**), contrairement à l'élimination *syn* du nitrite qui passe par un état de transition à 5 centres (**TS-syn-NO<sub>2</sub>**). Ces résultats sont donc cohérents avec l'élimination exclusive du nitrite (**Schéma III-19**).

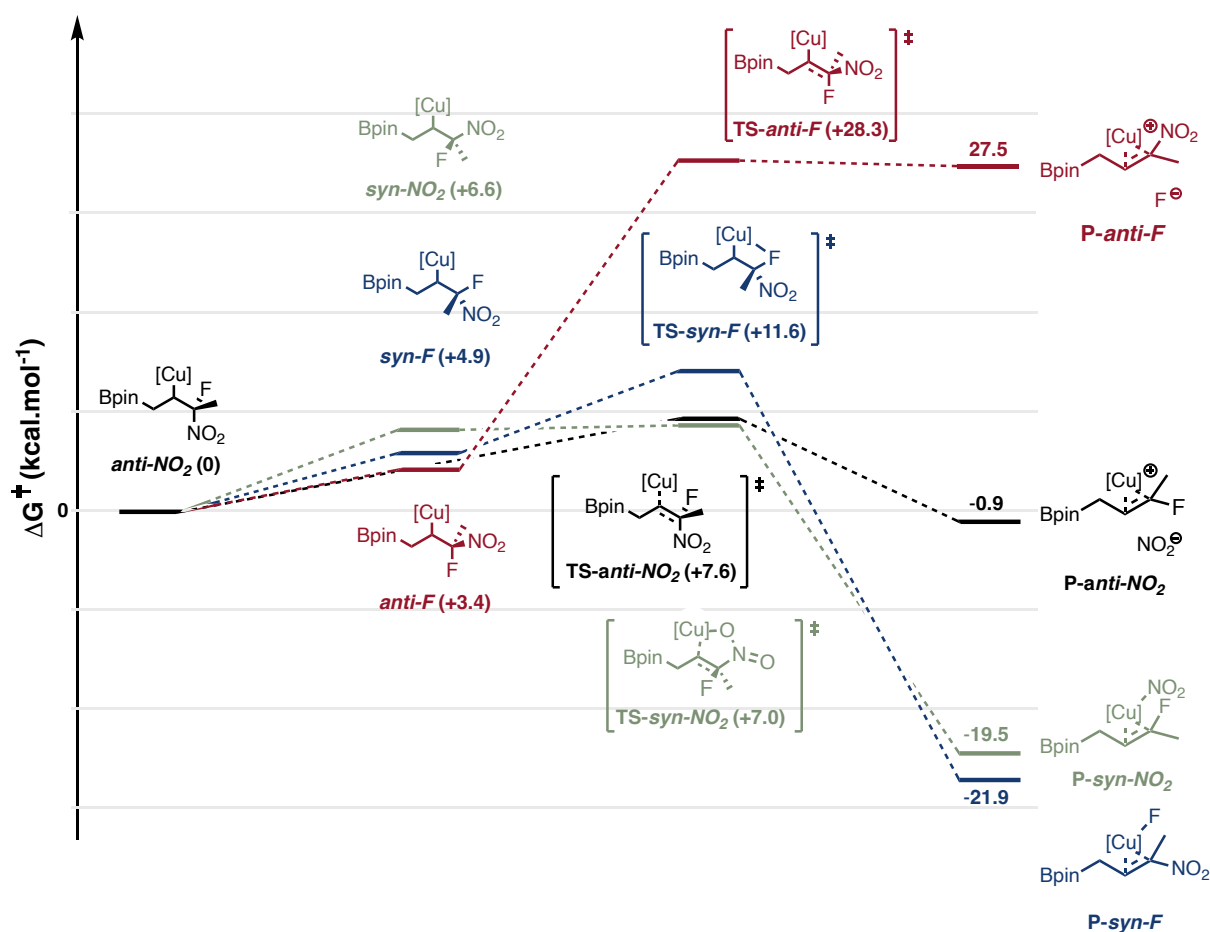


Schéma III-19. Comparaison des voies de  $\beta$ -élimination entre fluorure et nitro : calcul des profils d'énergie libre par DFT

#### IV. Applications de la réaction de borylation

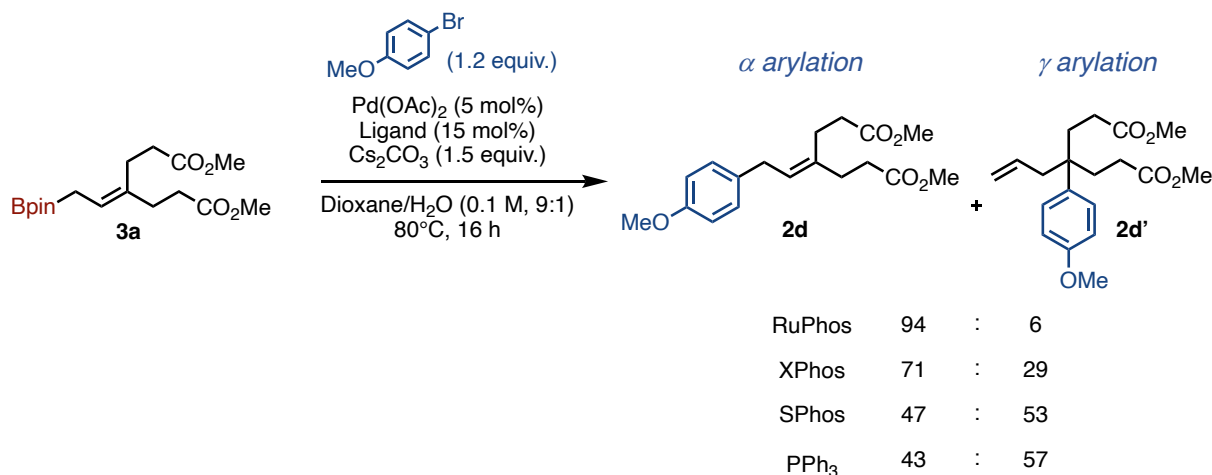
Les esters boroniques allyliques constituent une classe importante de composés, utilisés dans une grande variété de transformations métal- et organocatalysées. Leur caractère nucléophile modéré leur confère une grande tolérance fonctionnelle, ce qui les rend idéaux pour la synthèse de molécules structurellement complexes<sup>[60-67]</sup>.

Les applications présentées ici reflètent les trois familles de réactions principales utilisant des esters boroniques allyliques : couplage de Suzuki-Miyaura<sup>[2]</sup>, réactions d'oxydation<sup>[3]</sup> et réactions d'allylation de dérivés carbonyles<sup>[4]</sup> (*applications effectuées par Louis Clavier*).

##### IV.1. Couplage de Suzuki-Miyaura

Le couplage de Suzuki-Miyaura est, depuis sa découverte en 1979<sup>[68,69]</sup>, un outil particulièrement puissant pour créer une liaison carbone-carbone à partir de dérivés halogénés aromatiques et d'esters boroniques, par catalyse au palladium<sup>[2]</sup>.

Un premier exemple utilisant l'ester boronique **3a** mit en évidence la difficulté d'obtenir une bonne régiosélectivité de la position d'arylation. Jouer sur la nature du ligand permet d'obtenir une bonne sélectivité pour le régioisomère issu de l'arylation en position  $\alpha$ , les meilleurs résultats étant obtenus avec RuPhos (**Schéma III-20**).



##### Schéma III-20. Couplage de Suzuki : problématique de régiosélectivité

L'ester boronique fluoré **3b** montra une réactivité différente. Le diène **4a** est ainsi obtenu après une cascade couplage de Suzuki/déhydrofluoration. L'étape de déhydrofluoration peut aussi bien être expliquée par l'intervention de la base, capable de provoquer l'élimination d'un fluor, que par celle du palladium qui peut, après addition oxydante dans la liaison carbone-fluor, effectuer l'élimination de l'hydrogène en  $\beta$ <sup>[70,71]</sup> (**Schéma III-21**).

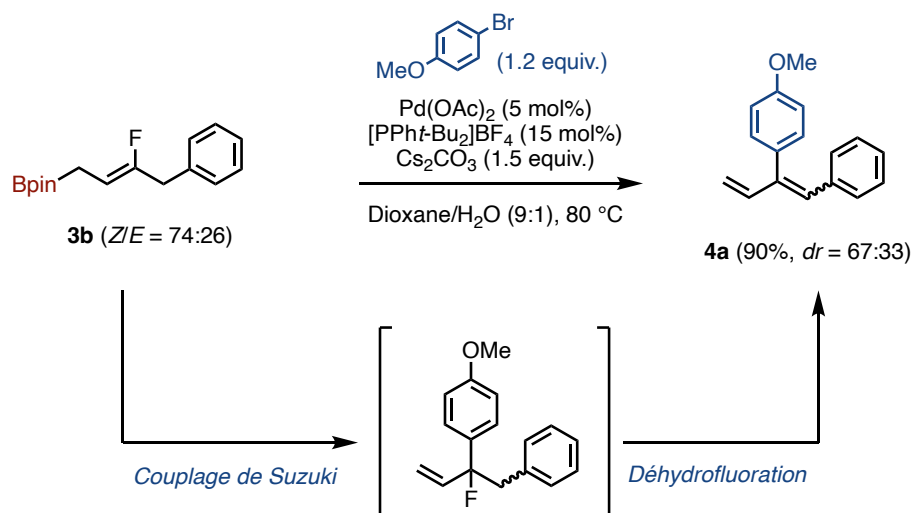


Schéma III-21. Cascade couplage de Suzuki/déhydrofluoration

#### IV.2. Allylation de dérivés carbonylés

L'allylation de dérivés carbonylés à l'aide d'esters boroniques allyliques est une méthode de choix pour former des alcools homoallyliques, intermédiaires cruciaux dans la construction d'une grande variété de produits naturels<sup>[72]</sup>.

D'un point de vue mécanistique, les esters boroniques allyliques s'additionnent sur les dérivés carbonylés en passant par un état de transition de type Zimmerman-Traxler/chaïse rigide avec liaison dative entre l'oxygène du carbonyle et l'orbitale vacante du bore. Ainsi, le système s'auto-active, le bore jouant lui-même le rôle d'acide de Lewis<sup>[4]</sup> (**Schéma III-22**).

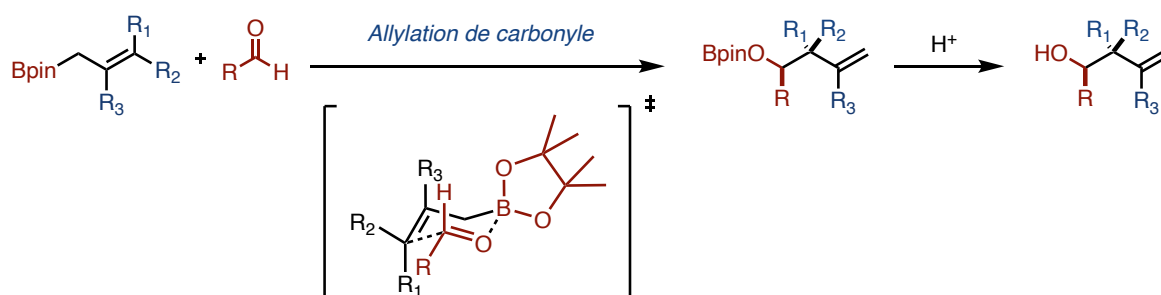
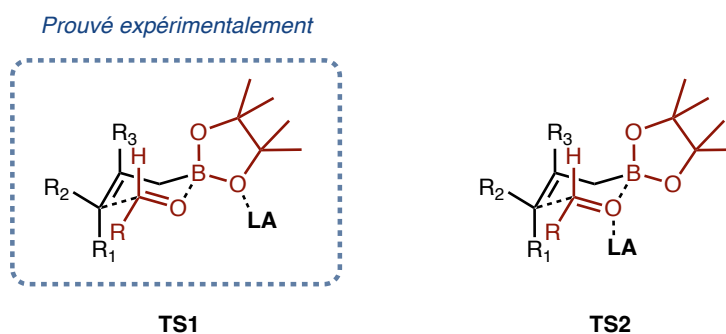


Schéma III-22. Allylation de carbonyle et état de transition de type chaïse

Cependant, l'ajout d'un acide de Lewis permet d'augmenter la cinétique de réaction de façon spectaculaire<sup>[73]</sup>. Alors que l'on pourrait s'attendre à ce qu'un acide de Lewis brise la structure en chaïse de l'état de transition et fasse perdre la diastéréosélectivité qui l'accompagne, il n'en est rien.

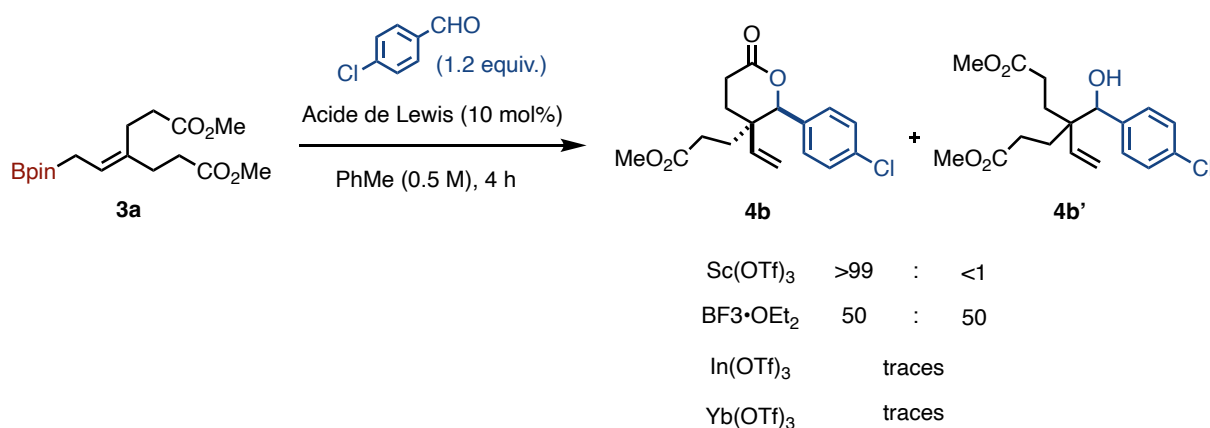
Deux états de transition peuvent alors être envisagés. L'un présentant une coordination du carbonyle avec l'acide de Lewis (**TS2**), l'autre présentant une coordination d'un des oxygènes du boronate avec l'acide de Lewis (**TS1**). Des expériences de contrôle avec des dialkylallylboranes ont montré l'inefficacité des acides de Lewis avec ces composés, confirmant la coordination du boronate par l'acide de Lewis<sup>[74]</sup>.

L'effet du catalyseur est expliqué par sa capacité à augmenter l'électrophilie du bore. En effet, en coordonnant un oxygène du boronate, l'acide de Lewis diminue le recouvrement entre les doublets non liants de l'oxygène et l'orbitale vacante du bore. Appauvri en densité électronique, le bore compense cette déficience en renforçant son interaction avec le carbonyle, ce qui abaisse l'énergie d'activation de la réaction<sup>[75]</sup> (**Schéma III-23**).



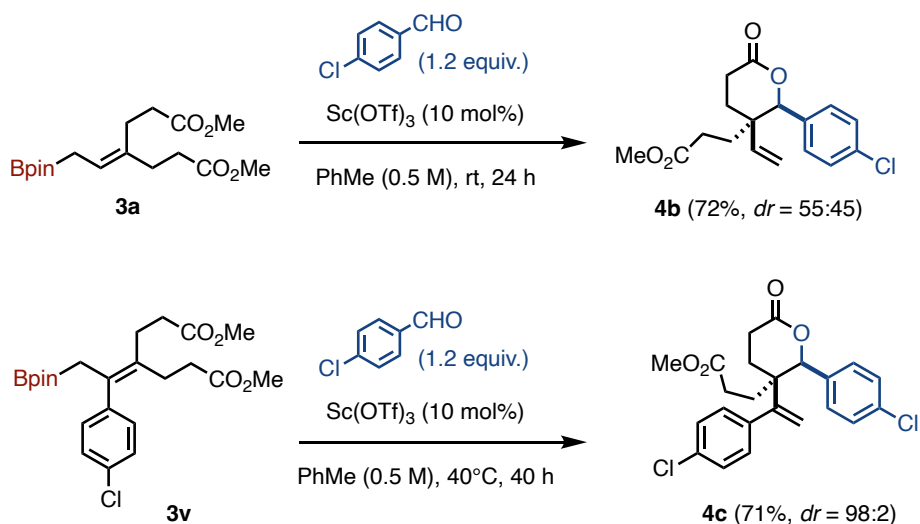
**Schéma III-23. Deux états de transitions envisagés pour l'allylation des carbonyles**

L'ester boronique **3a** a été choisi pour allyler le *p*-chlorobenzaldéhyde, avec l'idée d'effectuer de façon monotopie la lactonisation du produit obtenu. Le choix de l'acide de Lewis fut donc effectué avec soin.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  catalyse l'allylation mais peine à favoriser la lactonisation du produit, un mélange de **4b** et **4b'** est obtenu. La réaction d'allylation s'est avérée trop lente avec  $\text{In}(\text{OTf})_3$  et  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ . C'est avec  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  que le produit d'allylation/lactonisation **4b** est obtenu exclusivement (**Schéma III-24**).



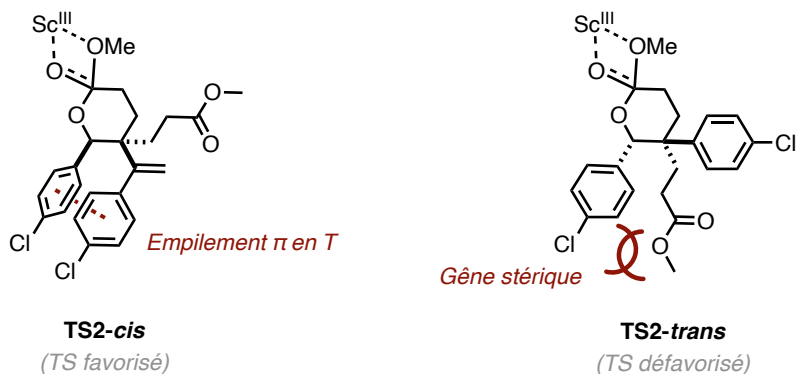
**Schéma III-24. Allylation/lactonisation : choix de l'acide de Lewis**

Le produit d'allylation/lactonisation **4b** est obtenu avec un rendement satisfaisant mais avec une diastéréosélectivité décevante. Il est à noter que l'étape d'allylation conduit à la formation d'un produit symétrique sans centre stéréogène. C'est l'étape de lactonisation qui désymétrise la molécule de façon plus ou moins diastéréosélective. Nous eûmes l'idée d'utiliser un substrat plus encombré **3v**, et le produit **4c** est obtenu avec une diastéréosélectivité remarquable (**Schéma III-25**).



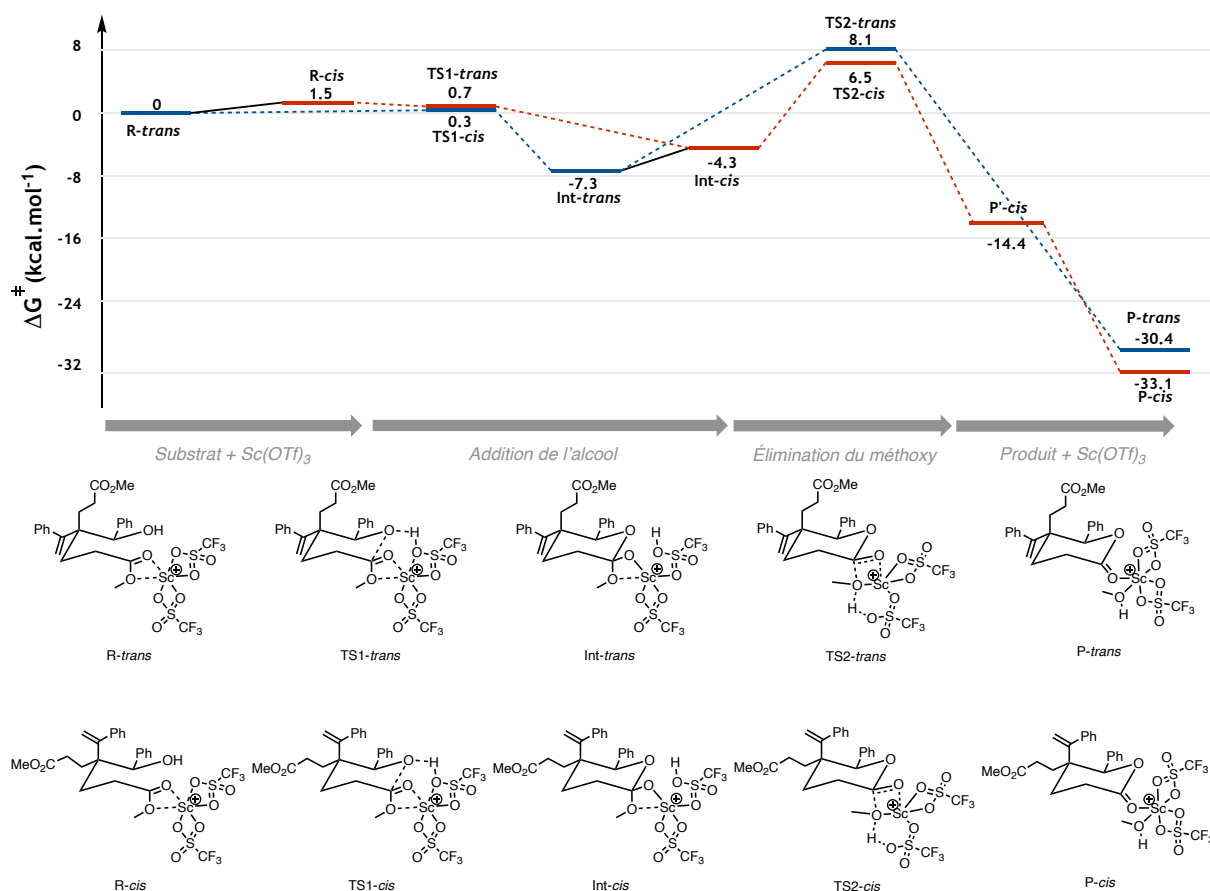
### Schéma III-25. Allylation/lactonisation : utilisation de divers substrats

Convaincus que la diastéréosélectivité observée pour former **4c** était due à une interaction stabilisante de type empilement  $\pi$  entre les deux cycles aromatiques, nous avons investigué. L'étude DFT effectuée par le Dr. Nicolas Fincias montre que l'étape diastéréosélective n'est pas l'étape d'addition de l'alcool sur l'ester, qui est réversible, mais celle d'élimination du groupement méthoxy. Comme attendu, une interaction  $\pi$ - $\pi$ , en forme de T, stabilise l'état de transition menant au produit *cis* (**TS2-cis**), alors que l'état de transition menant au produit *trans* (**TS2-trans**) est déstabilisé par l'encombrement stérique. (**Schéma III-26**).



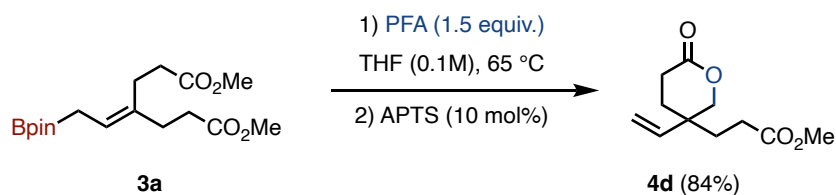
### Schéma III-26. Représentation schématique des états de transition menant au produit lactonisé

L'étude DFT présentée utilise la fonctionnelle M062X conjointement à la base 6-31G(d,p). Elle met en évidence une différence de barrière d'activation de 4,5 kcal.mol<sup>-1</sup> entre **TS2-cis** et **TS2-trans**, ce qui explique la diastéréosélectivité de la réaction (**Schéma III-27**).



**Schéma III-27. Étude DFT pour le mécanisme de lactonisation**

Deux autres exemples ont été effectués. L'allylation du paraformaldéhyde permet de former la lactone **4d**<sup>[76]</sup>. L'APTS est ajouté dans un deuxième temps pour faciliter la lactonisation. Employer l'ester boronique fluoré **3c** donna accès, après allylation du *p*-chlorobenzaldéhyde, à l'alcool  $\beta$ -fluoré **4e**. Pour cela, une méthodologie développée par le groupe d'Aggarwal spécifiquement pour les esters boroniques fluorés dans le but d'augmenter leur réactivité est utilisée<sup>[77]</sup> (**Schéma III-28**).



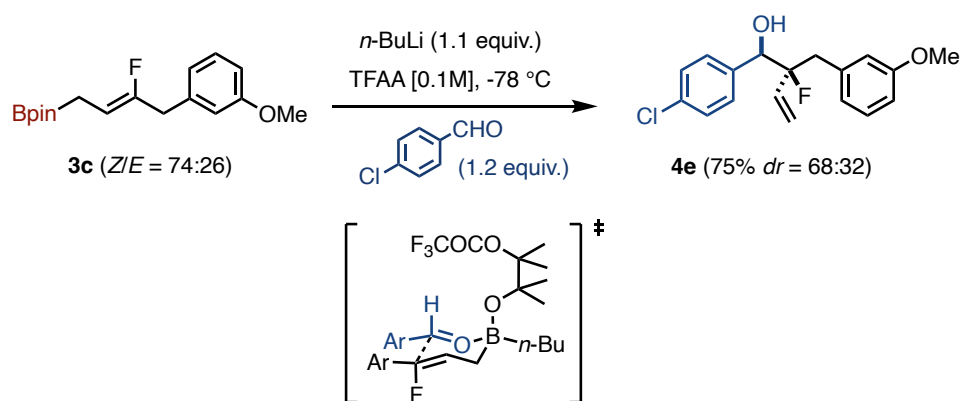


Schéma III-28. Alkylation de paraformaldéhyde et utilisation d'ester boronique fluoré

### IV.3. Oxydations d'esters boroniques allyliques

La réaction d'oxydation des esters boroniques est un outil largement répandu en synthèse organique<sup>[3]</sup>. En particulier, les alcools allyliques forment une famille importante puisqu'ils permettent des réactions de fonctionnalisation et de complexification du squelette carboné<sup>[78]</sup>. Dans le cas particulier des alcools allyliques énantiomériquement purs, une large gamme de réactions diastéréosélectives permettent de former trois centres stéréogènes contigus : aziridination<sup>[79]</sup>, époxydation de Sharpless<sup>[80]</sup>, cyclopropanation de Simmons-Smith<sup>[81]</sup>, hydrogénation<sup>[82,83]</sup>, hydroboration<sup>[3]</sup>, dihydroxylation<sup>[84-86]</sup>, réaction de Paterno-Büchi<sup>[87]</sup>, métathèse des oléfines<sup>[88]</sup>. L'alcool joue alors souvent le rôle de groupe directeur améliorant la sélectivité de la réaction<sup>[89]</sup>.

L'ester boronique **3v** mis en présence d'un perborate conduit à la formation de l'alcool allylique **4f**. L'oxydation est, conformément à la littérature, régiospécifique de la position  $\alpha$ <sup>[3]</sup> (Schéma III-29).

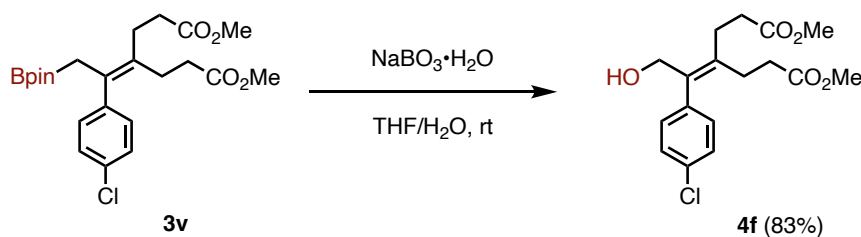
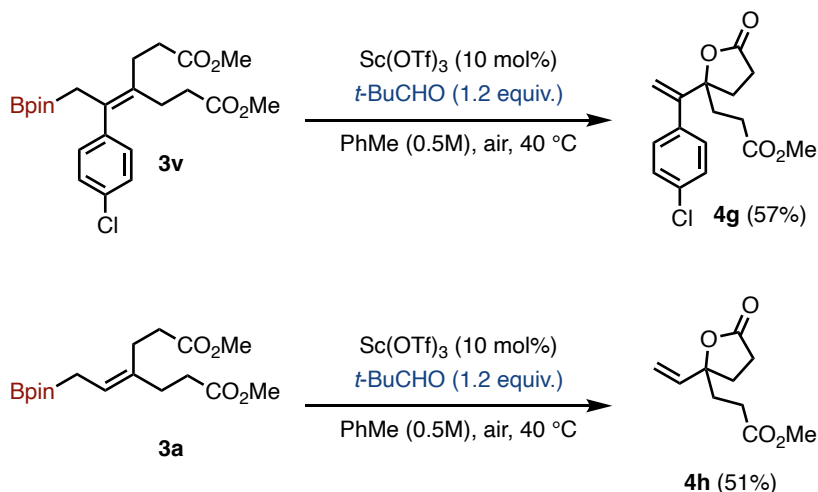


Schéma III-29. Oxydation d'un ester boronique allylique

En cherchant à effectuer l'allylation d'aldéhydes aliphatiques, nous obtînmes de façon inattendue la lactone **4g**. Elle est formellement issue de l'oxydation de l'ester boronique allylique **3v** à la position  $\gamma$ , ce qui n'a à notre connaissance jamais été décrit dans la littérature. Ainsi, en présence de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  et de pivaldéhyde, l'ester boronique **3v** semble s'oxyder à la position  $\gamma$  puis lactoniser pour former **4g**. De même, **3a** forme **4h** placé dans ces conditions (**Schéma III-30**).

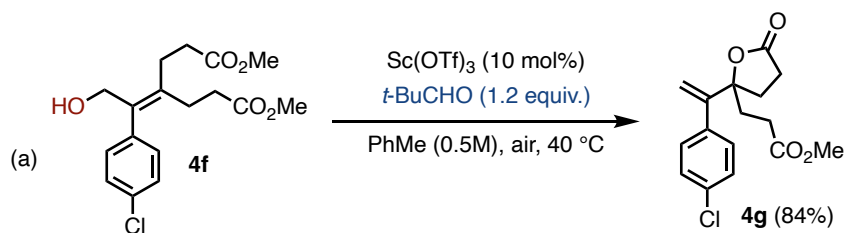


### Schéma III-30. Oxydation formelle de l'ester boronique allylique à la position $\gamma$

Intrigués par une telle réactivité, nous investiguâmes afin de déterminer le mécanisme de la réaction. Nous fîmes l'hypothèse que le produit d'oxydation à la position  $\alpha$  **4f** était un intermédiaire de la réaction ; il s'agit de la position d'oxydation décrite pour tout ester boronique allylique dans la littérature<sup>[78]</sup>. En plaçant **4f** en présence de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  et de pivaldéhyde, la lactone **4g** est obtenue avec un excellent rendement, ce qui pourrait confirmer cette hypothèse (**Schéma III-31-a**).

En l'absence de pivaldéhyde, la réaction ne se fait pas, seul le produit d' $\alpha$ -oxydation **4f** est obtenu en faible rendement (**Schéma III-31-b**). Cela permet de conclure de la nécessité du pivaldéhyde pour favoriser l'oxydation du substrat. On peut expliquer ce rôle par la capacité des aldéhydes à s'oxyder au contact de l'air et à former des peracides capables, à leur tour, d'oxyder un ester boronique<sup>[90]</sup>.

Par ailleurs, le substrat **4f** ne lactonise pas en l'absence de pivaldéhyde. Cela indique que le pivaldéhyde est également impliqué dans l'étape de lactonisation (**Schéma III-31-c**).



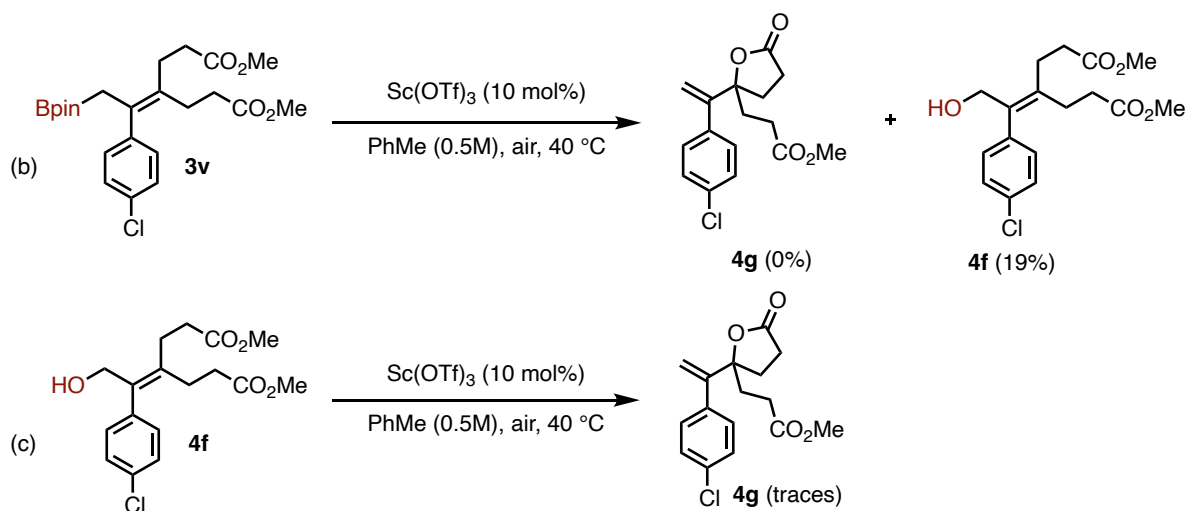


Schéma III-31. Investigation du mécanisme réactionnelle de l'oxydation en position  $\gamma$

Le mécanisme proposé doit donc rendre compte du passage par l'intermédiaire **4f** ainsi que du rôle du pivaldéhyde, aussi bien sur l'étape d'oxydation que sur celle de lactonisation.

Un premier mécanisme peut être envisagé. Le pivaldéhyde, oxydé par le dioxygène de l'air, forme un peracide capable d'oxyder l'ester boronique allylique à la position  $\alpha$  après réarrangement [1,2]-métallate. L'intermédiaire **II** est équivalent à **4f** dans une forme hydrolysée. La lactonisation s'explique par l'attaque nucléophile du carbonyle sur la position  $\gamma$ . Le pivalate formé en cours de réaction est ensuite capable, en jouant le rôle de base, de déméthyle l'ester pour finalement former la lactone **4g** (Schéma III-32).

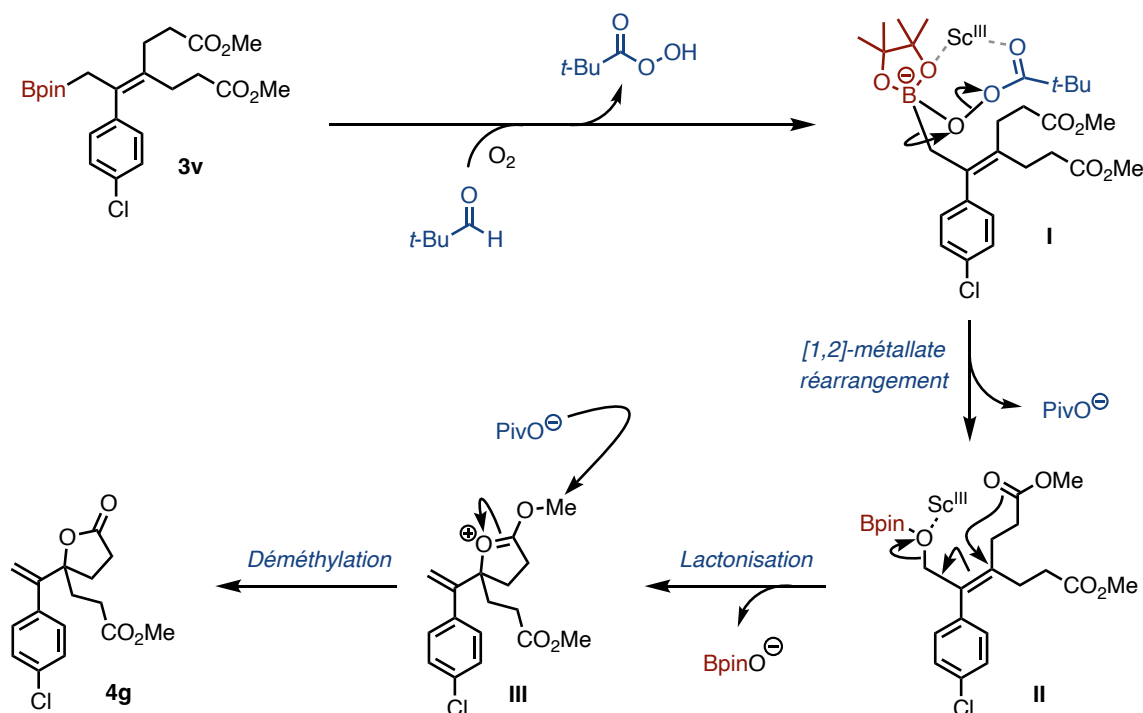


Schéma III-32. Premier mécanisme proposé pour l'oxydation en position  $\gamma$

Un deuxième mécanisme est également possible. L'oxydation à la position  $\alpha$  mène à la formation de l'intermédiaire **4f**. Puis, le pivaldéhyde est capable de former l'hémiacétal **IV**. Un réarrangement allylique est alors possible, pour former l'hémiacétal **V**. Après rétro-hémiacétalisation, l'alcool allylique **VI** obtenu correspond formellement à une oxydation à la position  $\gamma$ . Une lactonisation classique mène enfin au produit **4g** (Schéma III-33).

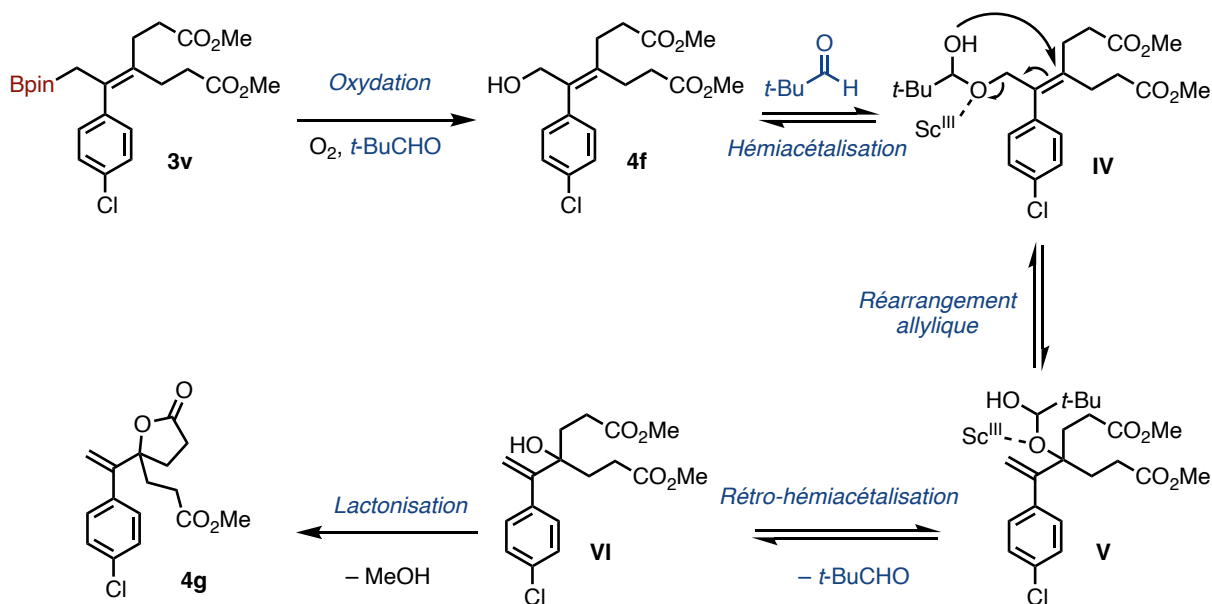


Schéma III-33. Deuxième mécanisme proposé pour l'oxydation en position  $\gamma$

Une expérience vérifiant que l'alcool allylique **4f** mis en présence de pivalate et de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  forme bien la lactone **4g** serait souhaitable pour trancher entre les deux mécanismes. Un marquage isotopique des oxygènes de chaque carbonyle présent sur **3v** pourrait également permettre d'écarter un des deux mécanismes. Isoler l'intermédiaire **VI** semble possible si le deuxième mécanisme est juste. Enfin, effectuer la réaction sous atmosphère inerte permettrait de prouver le rôle du dioxygène de l'air.

## V. Conclusion

Une réaction de borylation des dérivés nitrés allyliques catalysée au cuivre a été développée au sein du laboratoire. Diverses applications ont permis de valoriser les esters boroniques allyliques obtenus. Le couplage de Suzuki-Miyaura a été appliqué. Un exemple de cascade combinant couplage de Suzuki/déhydrofluoration a été caractérisé. Diverses allylation d'aldéhydes ont été effectuées. Enfin l'oxydation des esters boroniques allyliques a été étudiée, avec la mise en évidence d'une oxydation formelle à la position  $\gamma$  dont le potentiel synthétique gagnerait à être étendu et le mécanisme prouvé.

## VI. Références bibliographiques

- [1] N. Fincias Aguilera, *Interactions d'espèces anioniques avec des insaturations C-C : études de réactions de cyclisation et développement de nouvelles réactions de fonctionnalisation de substrats allyliques catalysées au cuivre* **2022**, Thèse de doctorat, Institut Polytechnique de Paris.
- [2] Norio. Miyaura, Akira. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [3] G. Zweifel, H. C. Brown, in *Organic Reactions* (Ed.: S.E. Denmark), Wiley, **2011**, pp. 1–54.
- [4] J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4732–4739.
- [5] J. Blais, A. L'Honore, J. Soulie, P. Cadiot, *Journal of Organometallic Chemistry* **1974**, *78*, 323–337.
- [6] C. Diner, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2–14.
- [7] P. G. M. Wuts, P. A. Thompson, G. R. Callen, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5398–5400.
- [8] T. Ishiyama, T. Ahiko, N. Miyaura, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 6889–6892.
- [9] T. Ahiko, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 811–812.
- [10] P. Zhang, I. A. Roundtree, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1416–1419.
- [11] S. Sebelius, O. A. Wallner, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3065–3068.
- [12] V. J. Olsson, S. Sebelius, N. Selander, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4588–4589.
- [13] N. Selander, S. Sebelius, C. Estay, K. J. Szabó, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4085–4087.
- [14] N. Selander, A. Kipke, S. Sebelius, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13723–13731.
- [15] G. Dutheuil, N. Selander, K. Szabó, V. Aggarwal, *Synthesis* **2008**, *2008*, 2293–2297.
- [16] N. Selander, K. J. Szabó, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5695–5698.
- [17] N. Selander, J. R. Paasch, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 409–411.
- [18] M. Raducan, R. Alam, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13050–13053.
- [19] J. M. Larsson, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 443–455.
- [20] L. Mao, R. Bertermann, S. G. Rachor, K. J. Szabó, T. B. Marder, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6590–6593.
- [21] M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 5877–5880.
- [22] Q. Zhou, H. D. Srinivas, S. Zhang, M. P. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11989–11995.
- [23] Y. Liu, C. Li, C. Liu, J. He, X. Zhao, S. Cao, *Tetrahedron Letters* **2020**, *61*, 151940.
- [24] R. B. Bedford, P. B. Brenner, E. Carter, T. Gallagher, D. M. Murphy, D. R. Pye, *Organometallics* **2014**, *33*, 5940–5943.
- [25] T. C. Atack, R. M. Lecker, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9521–9523.
- [26] Y. Liu, Y. Zhou, Y. Zhao, J. Qu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 946–949.
- [27] W. Su, T.-T. Wang, X. Tian, J.-R. Han, X.-L. Zhen, S.-M. Fan, Y.-X. You, Y.-K. Zhang, R.-X. Qiao, Q. Cheng, S. Liu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9094–9099.
- [28] H. Ito, H. Yamanaka, J. Tateiwa, A. Hosomi, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 6821–6825.
- [29] K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 982–983.
- [30] H. Ito, C. Kawakami, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16034–16035.
- [31] H. Ito, S. Ito, Y. Sasaki, K. Matsuura, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14856–14857.
- [32] H. Ito, S. Kunii, M. Sawamura, *Nature Chem* **2010**, *2*, 972–976.

- [33] E. Yamamoto, Y. Takenouchi, T. Ozaki, T. Miya, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16515–16521.
- [34] H. Ito, T. Okura, K. Matsuura, M. Sawamura, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 570–573.
- [35] Y. Takenouchi, H. Ito, *Synthesis* **2017**, *49*, 4738–4744.
- [36] H. Iwamoto, Y. Ozawa, Y. Takenouchi, T. Imamoto, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6413–6422.
- [37] J. K. Park, H. H. Lackey, B. A. Ondrusek, D. T. McQuade, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2410–2413.
- [38] J. Park, D. McQuade, *Synthesis* **2012**, *44*, 1485–1490.
- [39] J. K. Park, D. T. McQuade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2717–2721.
- [40] M. Jo, D. Rivalti, A. Ehle, A. Dragulescu-Andrasi, M. Hartweg, M. Shatruk, D. McQuade, *Synlett* **2018**, *29*, 2673–2678.
- [41] Y. Ge, X. Cui, S. M. Tan, H. Jiang, J. Ren, N. Lee, R. Lee, C. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2382–2386.
- [42] 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.* **2012**, *124*, 543–547.
- [43] L. Mao, K. J. Szabó, T. B. Marder, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1204–1207.
- [44] L. Mao, R. Bertermann, K. Emmert, K. J. Szabó, T. B. Marder, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6586–6589.
- [45] H. Yoshida, Y. Murashige, I. Osaka, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2286–2290.
- [46] R. Corberán, N. W. Mszar, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7079–7082.
- [47] R. Kojima, S. Akiyama, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7196–7199.
- [48] S. Akiyama, K. Kubota, M. S. Mikus, P. H. S. Paioti, F. Romiti, Q. Liu, Y. Zhou, A. H. Hoveyda, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11998–12003.
- [49] P. H. S. Paioti, J. Del Pozo, M. S. Mikus, J. Lee, M. J. Koh, F. Romiti, S. Torker, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19917–19934.
- [50] T. W. Butcher, J. L. Yang, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6805–6809.
- [51] P. Gao, C. Yuan, Y. Zhao, Z. Shi, *Chem* **2018**, *4*, 2201–2211.
- [52] X. Zhao, C. Li, B. Wang, S. Cao, *Tetrahedron Letters* **2019**, *60*, 129–132.
- [53] D. S. Laitar, E. Y. Tsui, J. P. Sadighi, *Organometallics* **2006**, *25*, 2405–2408.
- [54] L. Dang, H. Zhao, Z. Lin, T. B. Marder, *Organometallics* **2007**, *26*, 2824–2832.
- [55] M. Rauser, C. Ascheberg, M. Niggemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11570–11574.
- [56] M. Rauser, D. P. Warzecha, M. Niggemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5903–5907.
- [57] M. Rauser, C. Ascheberg, M. Niggemann, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3970–3974.
- [58] M. Rauser, R. Eckert, M. Gerbershagen, M. Niggemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6713–6717.
- [59] H. Lu, Z. Geng, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2774–2776.
- [60] P. G. M. Wuts, S. S. Bigelow, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5023–5034.
- [61] W. R. Roush, *Applications of Allylboronates in the Synthesis of Carbohydrates and Polyhydroxylated Natural Products*, American Chemical Society, Washington, DC, **1989**.
- [62] G. W. Kabalka, B. Venkataiah, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 7325–7328.
- [63] B. B. Touré, D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439–4486.
- [64] T. G. Elford, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1488–1489.
- [65] M. Wohlfahrt, K. Harms, U. Koert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8404–8406.
- [66] M. Wohlfahrt, K. Harms, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2260–2265.

- [67] Y. Jin, K. Orihara, F. Kawagishi, T. Toma, T. Fukuyama, S. Yokoshima, *Angew Chem Int Ed* **2021**, *60*, 9666–9671.
- [68] N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 3437–3440.
- [69] N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- [70] M. Ohashi, T. Kambara, T. Hatanaka, H. Saijo, R. Doi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3256–3259.
- [71] L. Xu, Q. Zhang, Q. Xie, B. Huang, J.-J. Dai, J. Xu, H.-J. Xu, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4406–4409.
- [72] S. R. Chemler, W. R. Roush, in *Modern Carbonyl Chemistry*, J. Otera, Wiley-VCH, **2000**, pp. 403–490.
- [73] J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11586–11587.
- [74] V. Rauniyar, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4518–4519.
- [75] H. Lachance, D. G. Hall, in *Organic Reactions* (Ed.: S.E. Denmark), Wiley, **2009**, pp. 1–574.
- [76] Y. Ozawa, K. Endo, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13865–13877.
- [77] J. L.-Y. Chen, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10992–10996.
- [78] A. Lumbroso, M. L. Cooke, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1890–1932.
- [79] P. Müller, C. Fruit, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905–2920.
- [80] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136–6137.
- [81] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041–7095.
- [82] J. M. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 190–203.
- [83] T. L. Church, P. G. Andersson, *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, *252*, 513–531.
- [84] T. J. Donohoe, R. Garg, P. R. Moore, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 3407–3410.
- [85] T. J. Donohoe, P. R. Moore, M. J. Waring, N. J. Newcombe, *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 5027–5030.
- [86] O. A. Kallatsa, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 8895–8898.
- [87] W. Adam, K. Peters, E. M. Peters, V. R. Stegmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2958–2959.
- [88] Y. A. Lin, B. G. Davis, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1219–1228.
- [89] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.
- [90] A. Maity, S.-M. Hyun, D. C. Powers, *Nature Chem* **2018**, *10*, 200–204.

# **Chapitre IV. Nouvelle réactivité des dérivés sulfonyles allyliques : borylation et catalyse au cuivre**

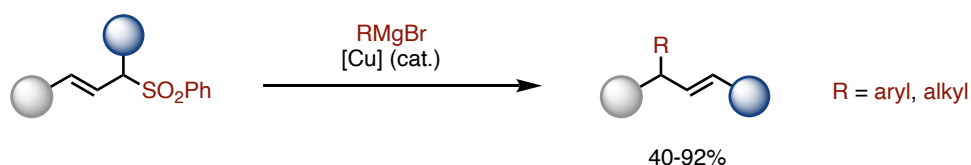
## Chapitre IV. Nouvelle réactivité des dérivés sulfonyles allyliques : borylation et catalyse au cuivre .....108

<b>I.</b>	<b>Introduction et objectif du projet .....</b>	<b>110</b>
<b>II.</b>	<b>Synthèse et fonctionnalisation de dérivés sulfonyles allyliques .....</b>	<b>111</b>
II.1.	<i>Préparation de sulfones.....</i>	<i>111</i>
II.1.a.	Alkylation de sels de sulfinates .....	111
II.1.b.	Oxydation de thioéthers .....	111
II.2.	<i>Fonctionnalisation de dérivés sulfonyles allyliques.....</i>	<i>112</i>
II.2.a.	Acidité du proton en $\alpha$ et principe de fonctionnalisation .....	112
II.2.b.	Alkylation par un dérivé halogéné .....	113
II.2.c.	Addition sur un époxyde.....	114
II.2.d.	Réaction de type aldolisation .....	116
II.2.e.	Addition 1,4 sur des systèmes insaturés et addition de Michael .....	118
II.2.f.	Acylation .....	119
II.2.g.	Fluoration .....	121
<b>III.</b>	<b>Substitutions allyliques sur des dérivés sulfonyles .....</b>	<b>121</b>
III.1.	<i>Dérivés sulfonyles allyliques et catalyse au cuivre.....</i>	<i>121</i>
III.2.	<i>Dérivés sulfonyles allyliques et catalyse au palladium .....</i>	<i>122</i>
III.3.	<i>Dérivés sulfonyles allyliques et catalyse par d'autres métaux : nickel et molybdène .....</i>	<i>123</i>
III.4.	<i>Réactivité des dérivés sulfonyles allyliques en absence de catalyseur.....</i>	<i>124</i>
III.5.	<i>Fonctionnalisation des sulfones allyliques par réactivité radicalaire.....</i>	<i>125</i>
<b>IV.</b>	<b>Réaction de borylation de dérivés sulfonyles allyliques par catalyse au cuivre : Résultats expérimentaux .....</b>	<b>126</b>
IV.1.	<i>Deux résultats préliminaires .....</i>	<i>126</i>
IV.2.	<i>Travaux d'optimisation de la réaction .....</i>	<i>127</i>
IV.2.a.	Synthèse d'un substrat symétrique .....	127
IV.2.b.	Optimisation des paramètres réactionnels .....	127
IV.3.	<i>Étude du potentiel synthétique de la réaction .....</i>	<i>131</i>
<b>V.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>134</b>
<b>VI.</b>	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>135</b>

## I. Introduction et objectif du projet

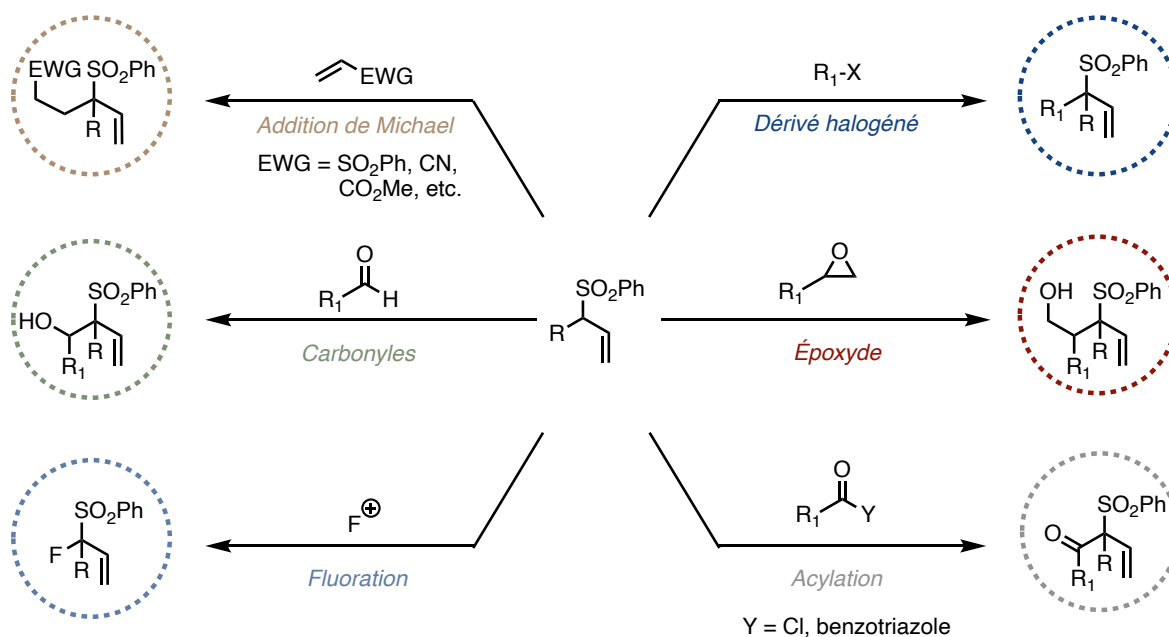
Bien que les groupes de Julia et de Trost eussent mené des travaux pionniers développant dès 1979 les premières substitutions allyliques sur des dérivés sulfonylés par catalyse au cuivre<sup>[1,2]</sup> et au palladium<sup>[3]</sup>, le domaine des substitutions allyliques catalysées par des métaux de transition sur des systèmes sulfonylés est resté largement délaissé depuis (**Schéma IV-1**).

En particulier, si la création de liaison carbone-carbone a été explorée, la création de liaison carbone-bore reste à développer pour les sulfones allyliques : c'est l'objet de notre étude.



**Schéma IV-1. Travaux pionniers : substitution allylique sur des dérivés sulfonylés allyliques par catalyse au cuivre**

Les dérivés sulfonylés sont hautement fonctionnalisables et présentent donc intérêt certain pour la synthèse. En effet, le groupement sulfone possède des propriétés électroattractrices qui facilitent la déprotonation en position  $\alpha$ . Les réactions d'alkylation et même d'halogénéation sont donc aisées sur ces substrats, une fois déprotonés<sup>[4]</sup> (**Schéma IV-2**).



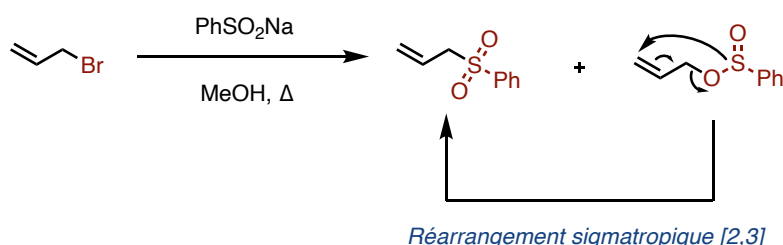
**Schéma IV-2. Fonctionnalisations des dérivés sulfonylés en position  $\alpha$**

## II. Synthèse et fonctionnalisation de dérivés sulfonylés allyliques

### II.1. Préparation de sulfones

#### II.1.a. Alkylation de sels de sulfinates

Les sulfones peuvent être obtenues par réaction de sels de sulfinates avec des électrophiles, typiquement des dérivés halogénés. Le sulfinat étant un nucléophile ambident, aussi bien la S-alkylation que la O-alkylation peuvent être observées, ce qui restreint cette stratégie à la synthèse des sulfones allyliques peu substituées<sup>[5,6]</sup>. Ce problème de chimiosélectivité délicat à résoudre ne pose aucun souci pour la formation de sulfones allyliques non substituées, grâce au réarrangement sigmatropique [2,3] qui favorise transformation des esters sulfinique en sulfones<sup>[7,8]</sup> (**Schéma IV-3**).



#### Schéma IV-3. Alkylation de sels de sulfinates et réarrangement sigmatropique [2,3]

#### II.1.b. Oxydation de thioéthers

Synthétiser des sulfones par oxydation de thioéthers reste une méthode de choix. Préparer des thioéthers est en effet aisé par alkylation d'un alkyl- ou d'un arylthiolate, réputés plus nucléophiles que les sulfinates associés. Là où les réactions de sulfination peuvent poser problème, une séquence réactionnelle associant addition de thiolate sur un électrophile puis oxydation du thioéther obtenu permet souvent, en deux étapes, d'obtenir des sulfones avec des rendements élevés<sup>[5]</sup>.

Un très grand choix de réactifs est disponible pour l'oxydation des thioéthers en sulfones. Le plus communément utilisé reste le *m*-CPBA<sup>[9-11]</sup>, mais d'autres peracides tels que l'acide trifluoroperacétique<sup>[12]</sup>, le perborate de sodium<sup>[13]</sup> ou des réactifs plus doux comme le perphthalate de magnésium<sup>[14]</sup> ou le persulfate de potassium sous sa formulation commerciale Oxone<sup>®[15-17]</sup> offrent une variété de conditions réactionnelles permettant d'effectuer cette oxydation de façon chimiosélective avec une haute compatibilité fonctionnelle, en tolérant notamment des groupes hydroxyles, carbonyles ou alcènes<sup>[5]</sup> (**Schéma IV-4**).

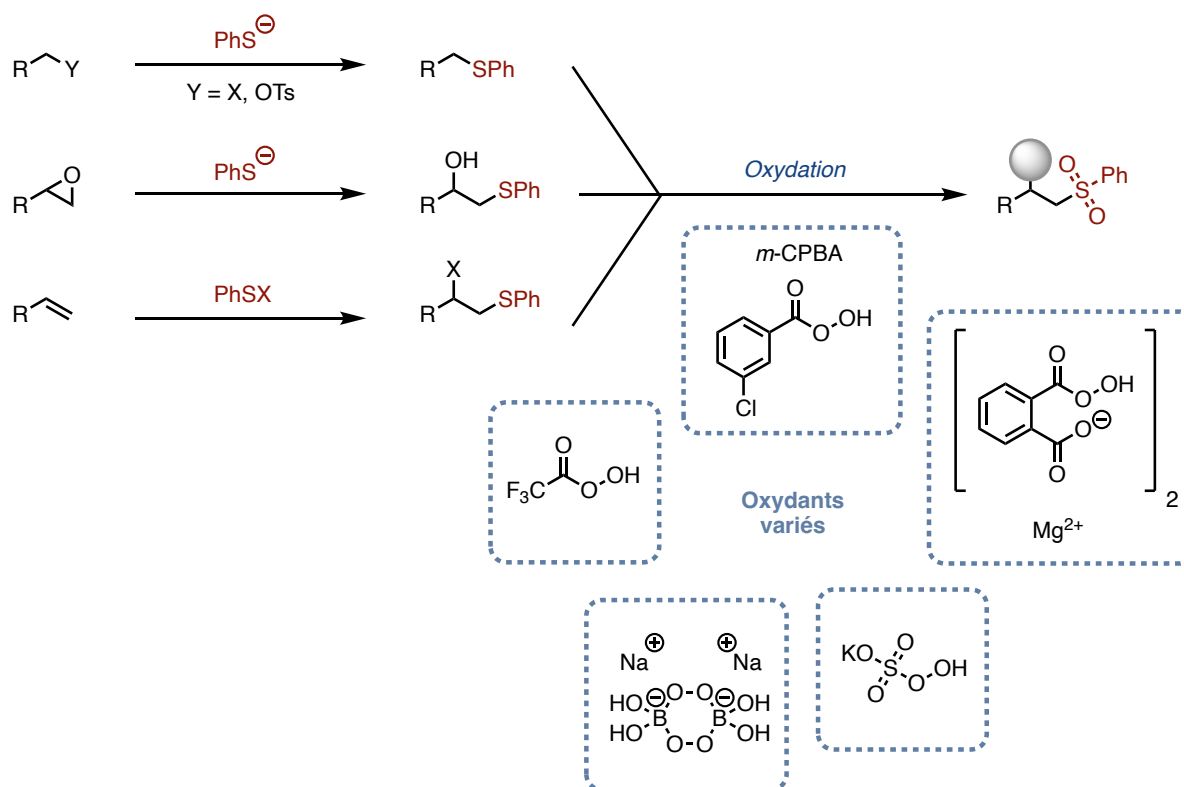


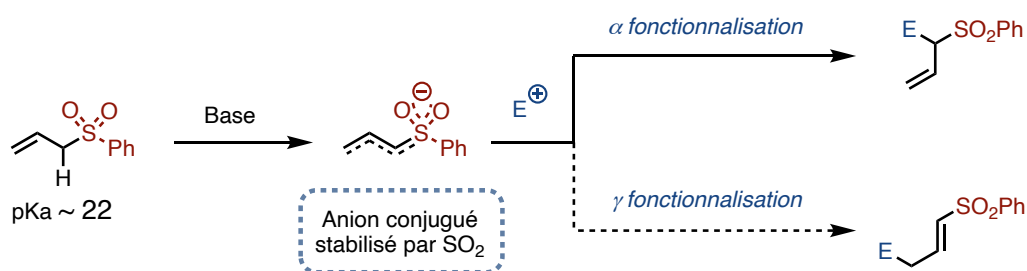
Schéma IV-4. Préparation de sulfone par addition de sulfates puis oxydation

## II.2. Fonctionnalisation de dérivés sulfonylés allyliques

### II.2.a. Acidité du proton en $\alpha$ et principe de fonctionnalisation

Les propriétés électroattractrices du groupement sulfone lui permettent de faciliter la formation de carbanions en position  $\alpha$ . L'acidité du proton en  $\alpha$  est associée à un pKa de l'ordre de 22 pour les sulfones allyliques<sup>[18]</sup>. Ainsi, avec une approche analogue à celle présentée dans le cas des dérivés nitrés dans le chapitre 2, les dérivés sulfonylés peuvent être aisément fonctionnalisés en position  $\alpha$ . Si des exemples de fonctionnalisation à la position  $\gamma$  existent<sup>[19-21]</sup>, c'est cependant la position  $\alpha$  qui est généralement fonctionnalisée lorsque que l'anion est mis en présence d'un électrophile<sup>[22]</sup> (**Schéma IV-5**).

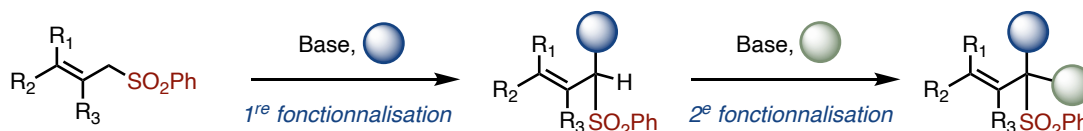
Si l'isomérisation entre sulfone allylique et sulfone vinylique est possible en conditions basiques<sup>[23]</sup>, c'est la forme allylique qui est généralement favorisée thermodynamiquement<sup>[5,24-26]</sup>.



**Schéma IV-5. Déprotonation en  $\alpha$  d'une sulfone et fonctionnalisation du dérivé sulfonylé allylique**

La capacité du groupement sulfone à stabiliser une charge négative en position  $\alpha$  rend possible la formation efficace de liaisons carbone-carbone ou l'halogénéation de la position<sup>[27]</sup>. L'acidité du proton en  $\alpha$  peut être augmentée en utilisant des groupes électroattracteurs en  $\alpha$ <sup>[22]</sup> ou des triflones<sup>[28]</sup>.

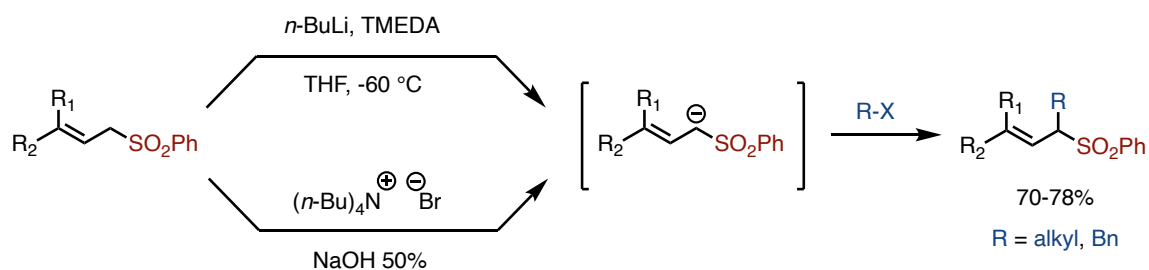
Les sulfones allyliques sont ainsi hautement fonctionnalisables en position  $\alpha$  : notre stratégie de synthèse repose sur cette propriété (**Schéma IV-6**).



**Schéma IV-6. Fonctionnalisation de la position  $\alpha$  des sulfones allyliques : stratégie de synthèse**

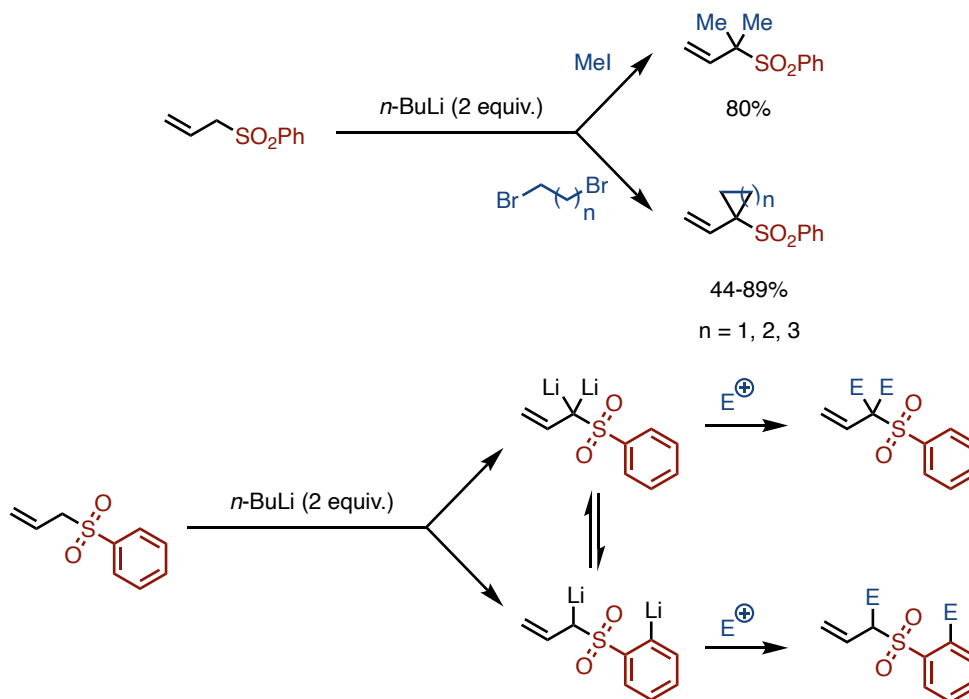
### II.2.b. Alkylation par un dérivé halogéné

Effectuer une alkylation de la position  $\alpha$  est possible en mettant le dérivé sulfonylé allylique en présence d'une base et d'un dérivé halogéné<sup>[22]</sup>. Un des premiers exemples de cette réaction est issu du travail de Shriner et Geenlee en 1939, pour un champ d'application encore très limité<sup>[29]</sup>. La disponibilité commerciale des bases lithiées a permis d'élargir largement la portée de la réaction, en utilisant typiquement *n*-BuLi ou des amidures de lithium<sup>[6,23,30]</sup>. Certains substrats autorisent également d'utiliser des conditions impliquant un catalyseur de transfert de phase<sup>[31]</sup> (**Schéma IV-7**).



**Schéma IV-7. Alkylation de sulfone allylique en présence d'un dérivé halogéné**

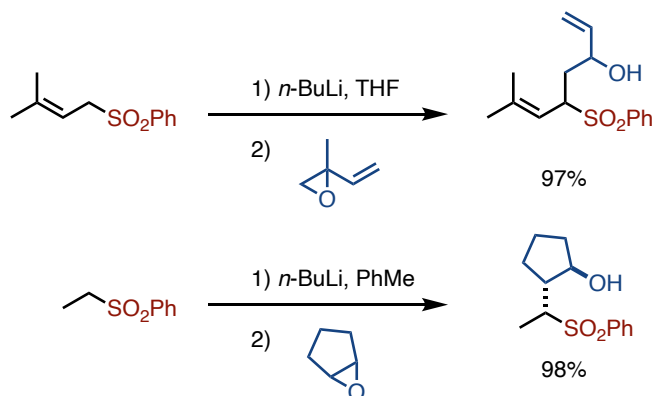
La dialkylation de la position  $\alpha$  est possible avec des exemples impliquant des mono- et dihalogénoalcanes. Cependant, l'utilisation de deux équivalents de base peut poser des problèmes de régiosélectivité, en déprotonant la position *ortho* du groupement phényle porté par la sulfone<sup>[20]</sup> (**Schéma IV-8**).



**Schéma IV-8. Dialkylation de dérivé sulfonylé allylique et problématique de régiosélectivité**

### II.2.c. Addition sur un époxyde

Le nucléophile formé par déprotonation d'une sulfone allylique en position  $\alpha$  réagit en présence d'un époxyde<sup>[22]</sup>. Le premier exemple de cette réaction est attribué à Julia et Uguen en 1976, donnant ainsi accès à des sulfones  $\gamma$ -hydroxy-substituées<sup>[32]</sup>. Le champ d'application de la réaction est ensuite étendu aux époxydes bicycliques par Nwaukwa *et al.* en 1986<sup>[33]</sup> (**Schéma IV-9**).

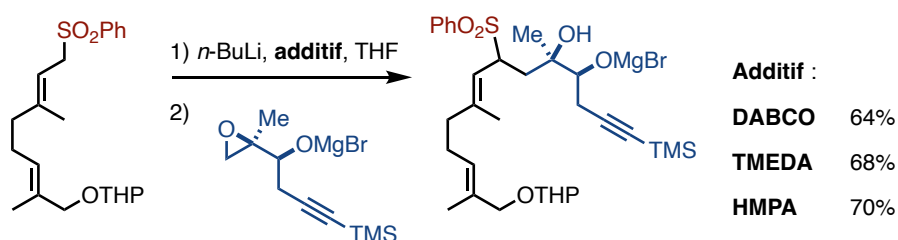


**Schéma IV-9. Alkylation de dérivés sulfonylés par des époxydes**

En 1985, Marshall et Andrews s'intéressent au rôle d'additifs pour permettre une meilleure réactivité dans le cas de substrats plus complexes, porteurs d'un groupe hydroxyle en  $\beta$  de l'époxyde. Le but des additifs est de casser les oligomères d'organolithiens pour augmenter leur solubilité et leur réactivité, la base de Lewis la plus communément utilisée pour cela étant le TMEDA<sup>[34]</sup>, mais les meilleurs résultats sont obtenus dans l'étude avec le HMPA<sup>[35,36]</sup>.

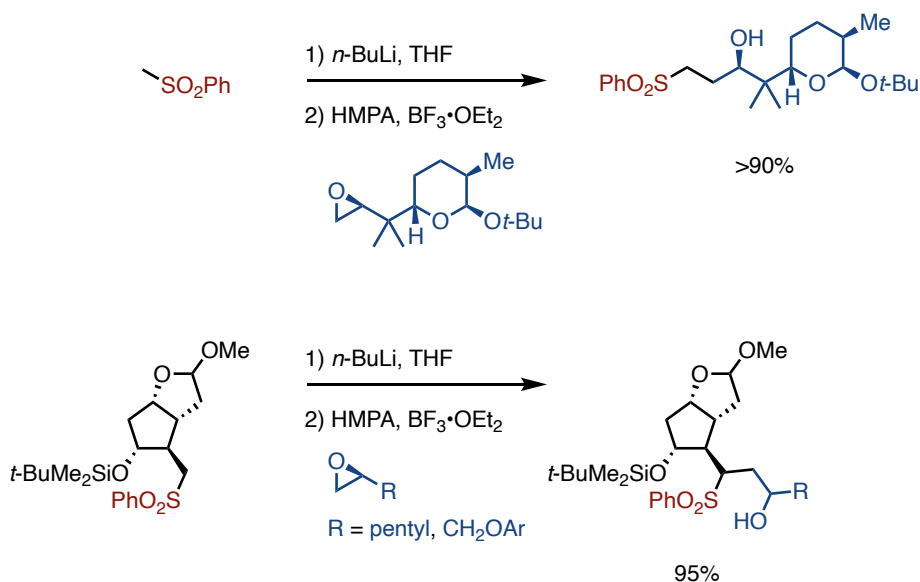
Il est à noter que protéger le groupe hydroxyle en  $\beta$  de l'époxyde sous forme d'éther silylé ou d'acétal est incompatible avec la réaction : l'explication apportée est celle de la contribution du  $\beta$ -alkoxyde magnésium à l'ouverture de l'époxyde en jouant le rôle d'acide de Lewis<sup>[36]</sup> (**Schéma IV-10**).

Cette méthodologie fut ensuite appliquée à la synthèse totale de la (+)-ionomycine<sup>[37]</sup>.



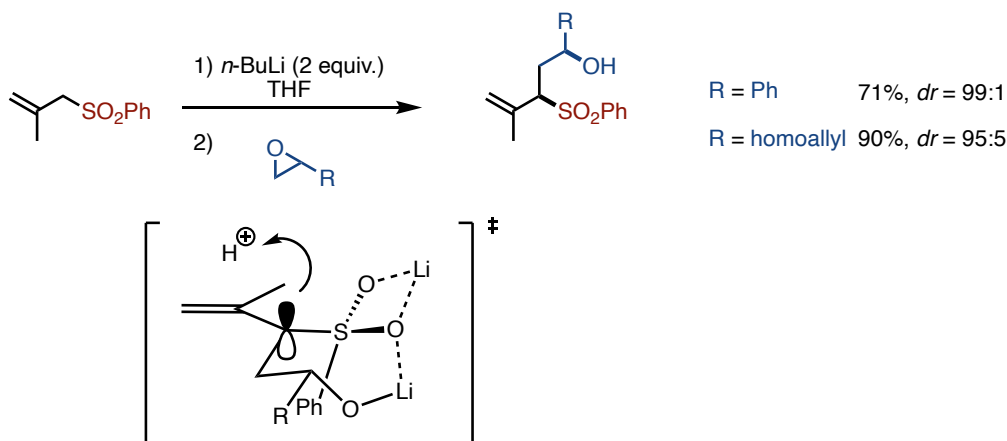
**Schéma IV-10. Rôle des additifs dans l'efficacité de l'addition sur l'époxyde**

L'utilisation d'un acide de Lewis tel que  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  permet généralement de surmonter les difficultés posées par les substrats plus encombrés qui ne réagiraient pas en absence d'additif<sup>[38,39]</sup> (**Schéma IV-11**).



**Schéma IV-11. Addition sur des époxydes en présence d'acide de Lewis**

Une étude du groupe de Trost suggère que l'utilisation de deux équivalents de *n*-BuLi permet de rigidifier les états de transition et obtenir d'excellents excès diastéréoisomériques. L'étape cruciale correspond à la protonation du dianion obtenu après addition. La face du carbanion la plus dégagée est ainsi sélectivement protonée. Cependant, la diastéréosélectivité observée dépend largement de l'encombrement stérique des substrats<sup>[2]</sup> (**Schéma IV-12**).

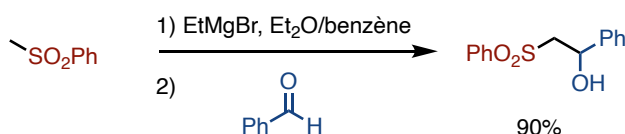


**Schéma IV-12. Dianion de dérivé sulfonylé et addition sur époxyde : diastéréosélectivité de la réaction**

#### II.2.d. Réaction de type aldolisation

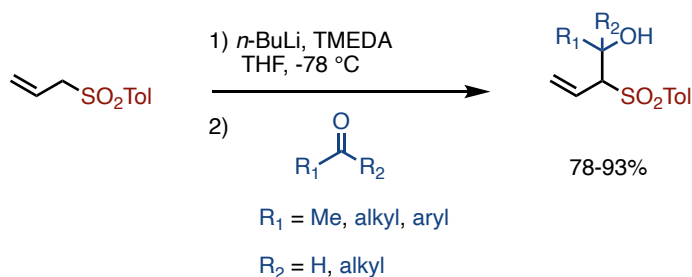
Les carbonyles sont des électrophiles capables de fonctionnaliser un carbanion de sulfone, donnant ainsi accès à des sulfones  $\beta$ -hydroxy-substitués, par une réaction de type aldolisation<sup>[22]</sup>. Les premiers exemples de ce type de réaction utilisent un organomagnésien mixte comme base pour former le carbanion de sulfone, qui est ensuite capable de s'additionner sur aldéhydes et cétones<sup>[40,41]</sup> (**Schéma IV-13**).

L'addition d'un carbanion de sulfone sur une cétone conduit cependant à la formation d'un substrat instable sujet à la déshydratation, à la polymérisation mais surtout à la réaction inverse de type rétro-aldolisation<sup>[42]</sup>. Ce phénomène est observé en particulier dans le cas de l'oléfinations de Julia dont la première étape est l'addition d'un carbanion de sulfone sur un carbonyle<sup>[43,44]</sup>.



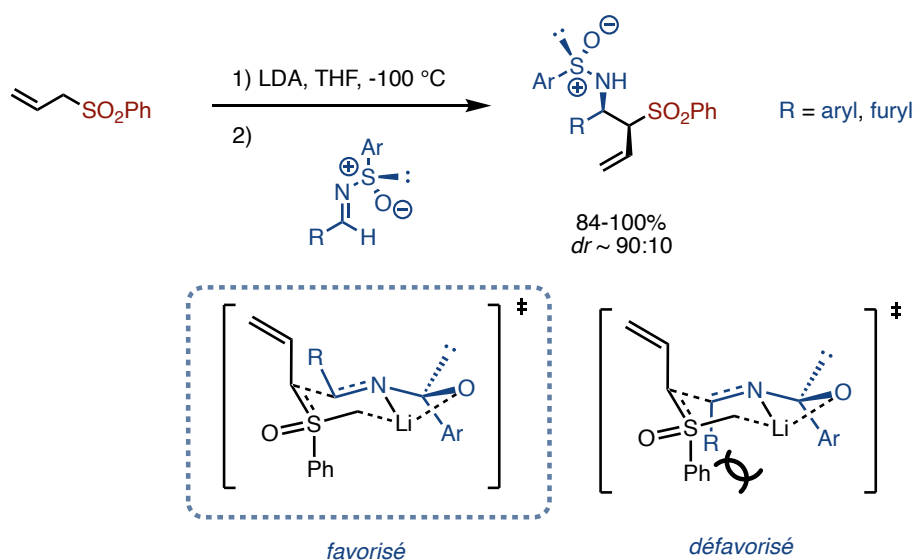
**Schéma IV-13. Addition de carbanion de sulfone sur des dérivés carbonyles**

Les carbanions de sulfone formés à partir d'organomagnésiens mixtes étant peu solubles dans les solvants utilisés pour effectuer l'addition sur un carbonyle, l'utilisation de bases lithiées s'impose finalement, typiquement le *n*-BuLi dans le THF<sup>[45-49]</sup> (**Schéma IV-14**). L'utilisation d'un acide de Lewis tel que BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> peut s'avérer nécessaire pour abaisser la barrière d'activation de la réaction<sup>[50]</sup>.



**Schéma IV-14. Utilisation d'une base lithiée pour l'addition de carbanion de sulfone sur des dérivés carbonyles**

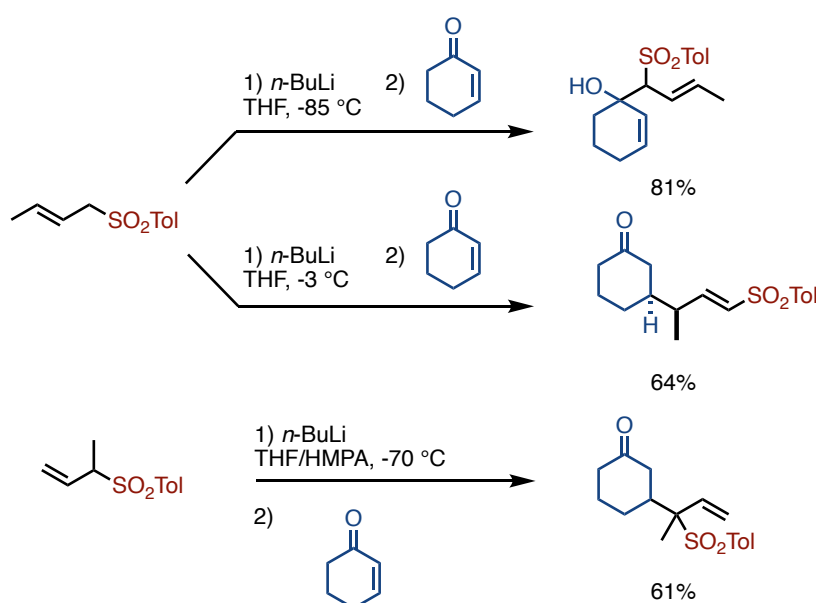
Extension classique de la réaction d'aldolisation, la réaction de Mannich trouve aussi son équivalent avec les carbanions de sulfone. La réaction est notamment décrite par le groupe de Hassner qui utilise des sulfinylimines chirales comme électrophiles. La réaction présente une bonne diastéréosélectivité expliquée par un état de transition cyclique à 6 centres. Le groupe R est positionné en position équatoriale afin d'éviter toute répulsion 1,3-diaxiale avec le groupement phényle de la sulfone<sup>[51,52]</sup> (**Schéma IV-15**).



**Schéma IV-15. Addition de carbanion de sulfone sur des sulfinylimines chirales**

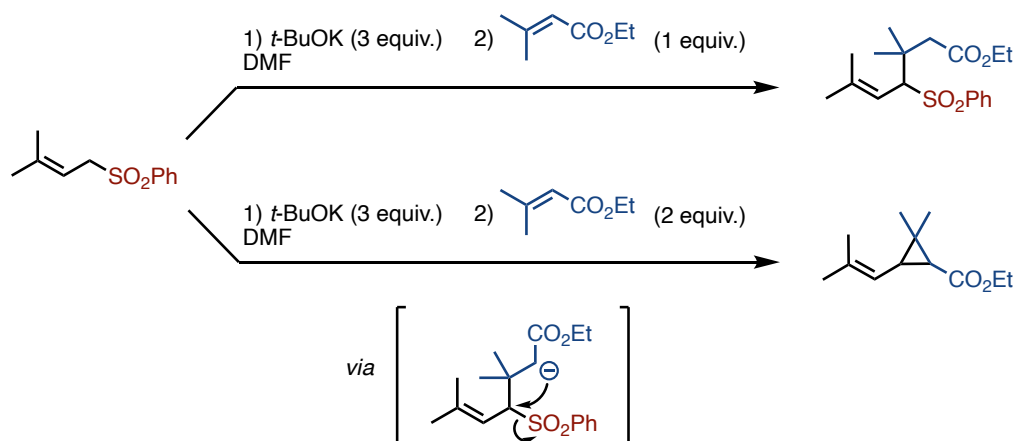
### II.2.e. Addition 1,4 sur des systèmes insaturés et addition de Michael

Quelques groupes se sont intéressés aux additions de sulfones allyliques sur des énones<sup>[22]</sup>. Ces réactions sont complexes car elles peuvent conduire aussi bien à des additions 1,2 que des additions 1,4 et posent un problème de régiosélectivité  $\alpha$  ou  $\gamma$  par rapport à la sulfone allylique<sup>[53,54]</sup>. En jouant sur la température, le groupe de Haynes parvient à contrôler la régiosélectivité de l'addition : une basse température (-85 °C) conduit à l'addition 1,2 avec une régiosélectivité  $\alpha$  et la formation du produit cinétique alors qu'une température moins basse (-3 °C) conduit à la formation du produit thermodynamique par addition 1,4 avec une régiosélectivité  $\gamma$ . La présence de HMPA en co-solvant permet de favoriser l'addition 1,4 avec une régiosélectivité  $\alpha$ <sup>[21]</sup> (**Schéma IV-16**).



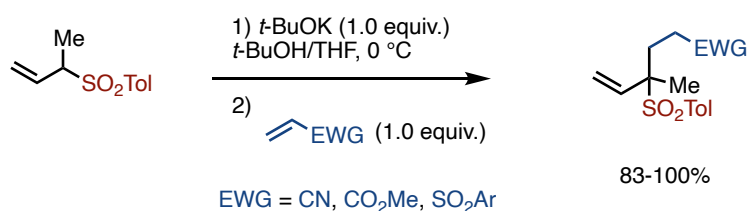
**Schéma IV-16. Additions de carbanions de sulfone sur des énones**

Effectuer une addition sur des substrats de type acrylate est délicat en raison de la réactivité du substrat anionique obtenu après addition. Jouer sur les conditions réactionnelles peut permettre de contrôler cette réactivité. Martel parvient à obtenir le produit classique issu de l'addition 1,4 lorsque sulfone et ester sont introduits en quantités équimolaires, alors qu'une cyclopropanation avec perte de la sulfone est observée lorsque l'ester est introduit en excès<sup>[55,56]</sup> (**Schéma IV-17**).



**Schéma IV-17. Réactivité de l'anion issu de l'addition de Michael : chimiosélectivité**

Quelques exemples d'additions de Michael<sup>[31,57]</sup> furent cependant décrits, notamment en 1980 par Ueno *et al.* qui proposent une méthodologie favorisant les échanges de protons dans le milieu, en utilisant un co-solvant protique : cette méthodologie permet des additions sur des accepteurs de Michael variés<sup>[58]</sup> (**Schéma IV-18**). En 2005, Felton et Bauld décrivent un large potentiel synthétique pour des additions de Michael, en procédant à la formation de la base *in situ* par électrochimie à partir de sels de tétra-alkylammonium<sup>[59]</sup>.

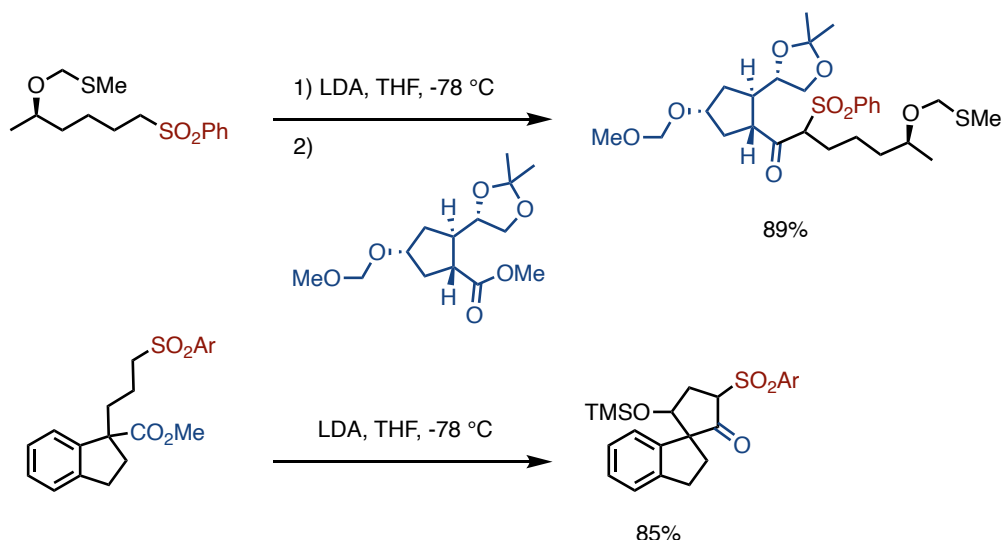


**Schéma IV-18. Extension du champ d'application des additions de Michael**

#### II.2.f. Acylation

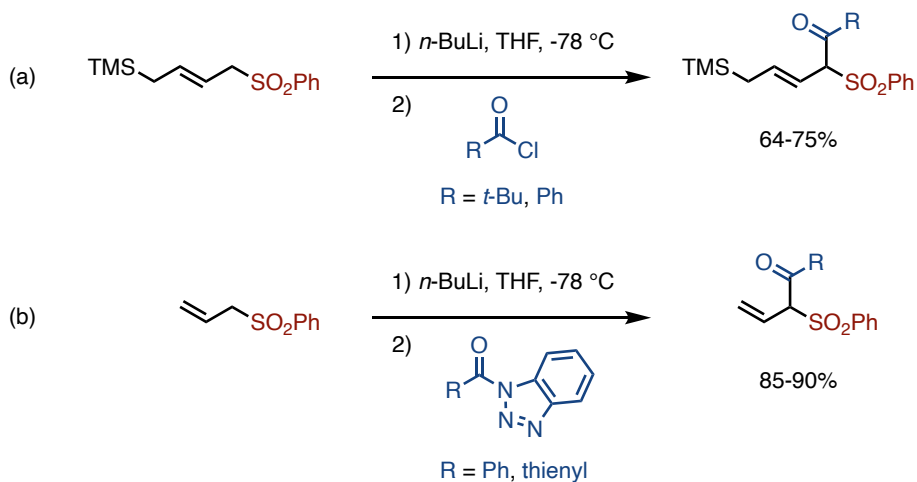
Les carbanions de sulfone peuvent réagir sur des esters et *a fortiori* des esters activés, formant ainsi, par acylation, des  $\beta$ -cétosulfones<sup>[22,60]</sup>.

Dans le cas des esters non-activés, quelques exemples existent avec des réactions à la fois inter- et intramoléculeaires<sup>[61,62]</sup>. En particulier, Trost emploie une approche intermoléculaire pour la synthèse de la (+)-bréfeldine A<sup>[63]</sup> (**Schéma IV-19**).



**Schéma IV-19. Exemples d'acylation par réaction inter- et intramoléculaire sur des esters**

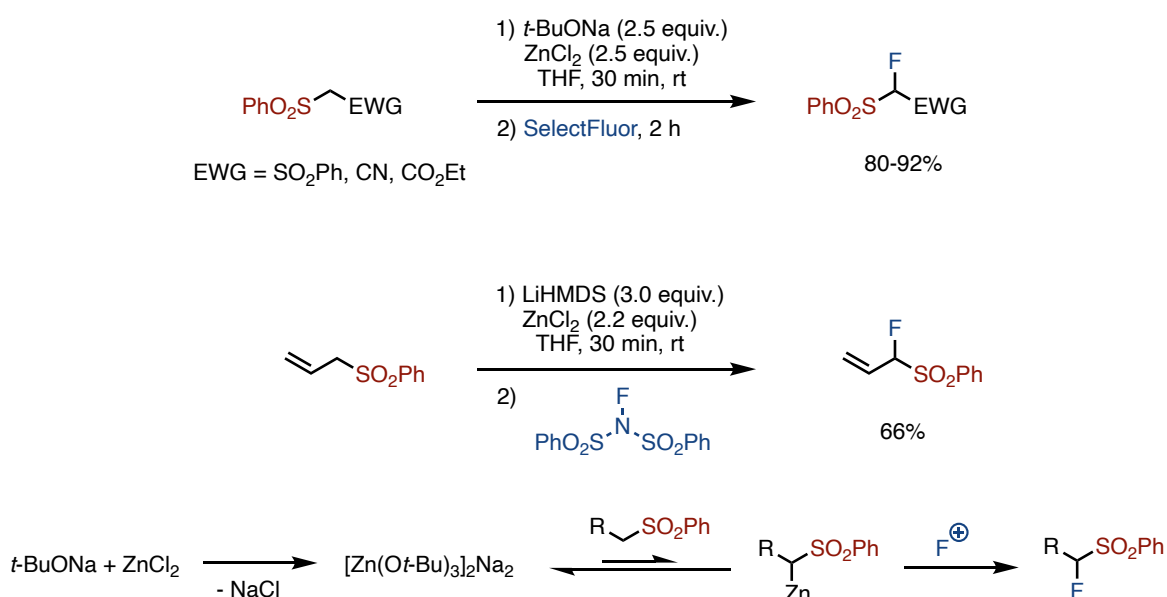
Les esters activés donnent accès à un plus large champ d'application. Les chlorures d'acyle permettent une acylation efficace des dérivés sulfonylés en position  $\alpha$ <sup>[64,65]</sup> ; le groupe de Shechter met notamment en évidence la compatibilité des sulfones allyliques avec cette approche<sup>[66]</sup> (**Schéma IV-20-a**). Le groupe de Katritzky développe en 2003 une méthodologie flexible utilisant des esters de benzotriazole<sup>[67]</sup> (**Schéma IV-20-b**).



**Schéma IV-20. Addition de carbanion de sulfone sur des esters activés**

## II.2.g. Fluoration

Les méthodologies permettant la synthèse de substrats fluorés sont cruciales pour l'industrie pharmaceutique qui utilise la fluoration pour moduler les propriétés physico-chimiques des principes actifs<sup>[68]</sup>. En 2008, Prakash *et al.* développent une méthodologie de fluoration des dérivés sulfonylés à la position  $\alpha$ , limitée à des substrats portant un groupe électroattracteur supplémentaire à cette position<sup>[57]</sup>. Le groupe de Hu développe en 2014 une réaction de fluoration des dérivés sulfonylés en utilisant une source électrophile de fluor et une base plus ou moins forte selon l'acidité du substrat. Le rôle de  $\text{ZnCl}_2$  y est prépondérant pour contrôler le processus afin d'éviter la difluoration des substrats<sup>[69,70]</sup> (**Schéma IV-21**).

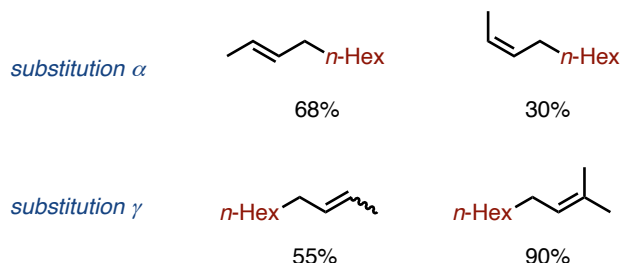
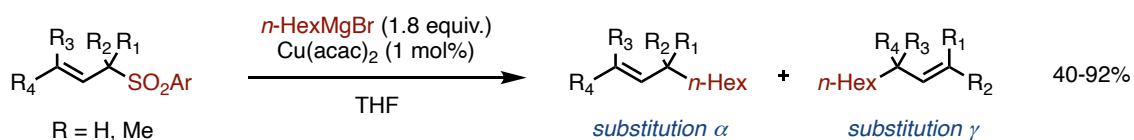


**Schéma IV-21.**  $\alpha$ -Fluoration des dérivés sulfonylés et contrôle de la fluoration par  $\text{ZnCl}_2$

## III. Substitutions allyliques sur des dérivés sulfonylés

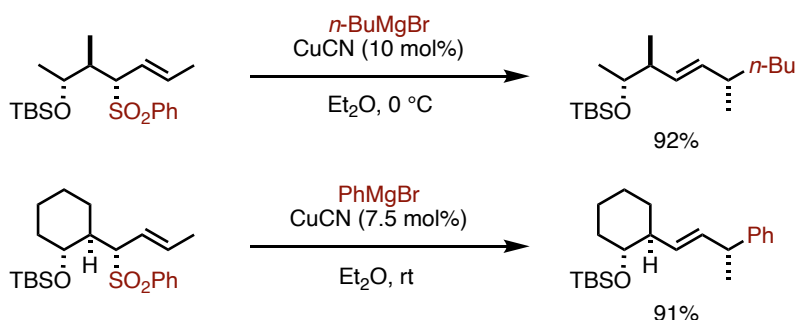
### III.1. Dérivés sulfonylés allyliques et catalyse au cuivre

Les travaux pionniers du groupe de Julia conduisirent dès 1979 à la publication d'une méthodologie de substitution allylique catalysée au cuivre, permettant l'addition de réactifs de Grignard sur des dérivés sulfonylés. La régiosélectivité de l'addition est variable et dépend largement de l'encombrement stérique en position  $\alpha$  et  $\gamma$ <sup>[1,71]</sup> (**Schéma IV-22**). Peu de temps après, le groupe de Masaki développe une méthodologie d'addition d'organocuprates sur des dérivés sulfonylés allyliques, avec des résultats analogues<sup>[72-74]</sup>.



### Schéma IV-22. Substitution allylique de dérivés sulfonylés par catalyse au cuivre avec des réactifs de Grignard comme nucléophiles

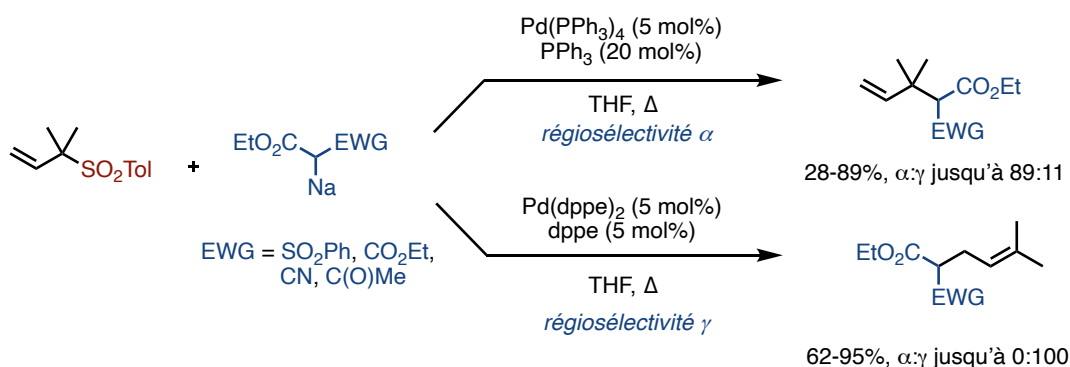
Le groupe de Trost propose en 1988 une amélioration des travaux de Julia en utilisant CuCN comme catalyseur. Une excellente régiosélectivité  $\gamma$  est observé, ainsi qu'une excellente conservation de l'information diastéréoisomérique<sup>[2]</sup> (**Schéma IV-23**).



### Schéma IV-23. Addition de réactifs de Grignard catalysée par CuCN

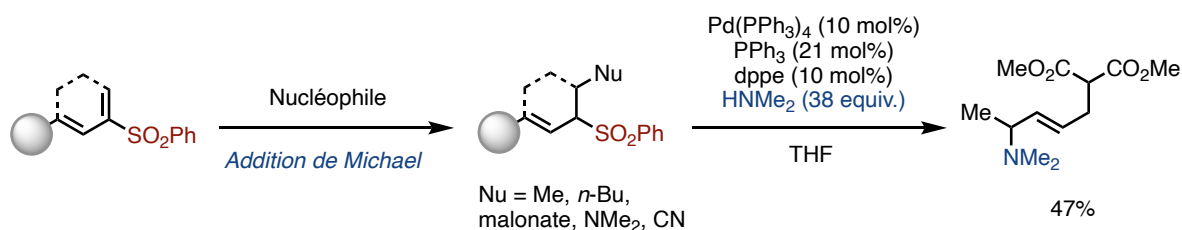
#### III.2. Dérivés sulfonylés allyliques et catalyse au palladium

Les dérivés sulfonylés allyliques suscitèrent l'intérêt du groupe de Trost dès 1980 pour leur réactivité en présence d'une quantité catalytique de palladium. Ainsi des réactions de type Tsuji-Trost sont décrites en utilisant des dérivés malonates comme nucléophiles<sup>[75]</sup>. La régiosélectivité dépend essentiellement de l'encombrement stérique des substrats allyliques<sup>[3]</sup>. En 1985, le groupe de Julia améliore cette méthodologie en parvenant à contrôler la régiosélectivité de la réaction en jouant sur les phosphines utilisées en ligand. Ainsi, PPh<sub>3</sub> favorise plutôt la régiosélectivité  $\alpha$  tandis que le ligand bidentate dppe favorise plutôt la régiosélectivité  $\gamma$ <sup>[76]</sup> (**Schéma IV-24**).



### Schéma IV-24. Substitution allylique de dérivés sulfonylés par catalyse au palladium

Le groupe de Bäckvall étend ensuite le champ d'application de la réaction aux amines. La stratégie de synthèse des dérivés sulfonylés allyliques est originale : les allylsulfones sont obtenues à partir de diènes sulfonylés utilisés comme substrats de Michael par leur fragment vinylsulfone<sup>[74]</sup> (Schéma IV-25).



### Schéma IV-25. Addition d'amine catalysée au palladium sur des dérivés sulfonylés allyliques synthétisés par addition de Michael

Des hydrures furent également utilisés comme nucléophiles pour permettre le remplacement du groupe sulfone par un hydrogène par catalyse au palladium<sup>[77-79]</sup>. Une telle méthodologie de réduction permet de limiter la migration de la liaison double, ce que ne permettent pas des méthodologies radicalaires utilisant des amalgames de sodium ou d'aluminium<sup>[80]</sup>.

### III.3. Dérivés sulfonylés allyliques et catalyse par d'autres métaux : nickel et molybdène

Cuvigny et Julia développent dès 1983 des substitutions allyliques sur des dérivés sulfonylés par catalyse au nickel. Les nucléophiles utilisés sont des dérivés malonates<sup>[81,82]</sup>. Le groupe de Trost publie en 1990 une méthodologie catalytique en molybdène présentant une bonne régiosélectivité  $\alpha$ ,  $\gamma$  compris sur les substrats encombrés stériquement<sup>[83,84]</sup> (Schéma IV-26).

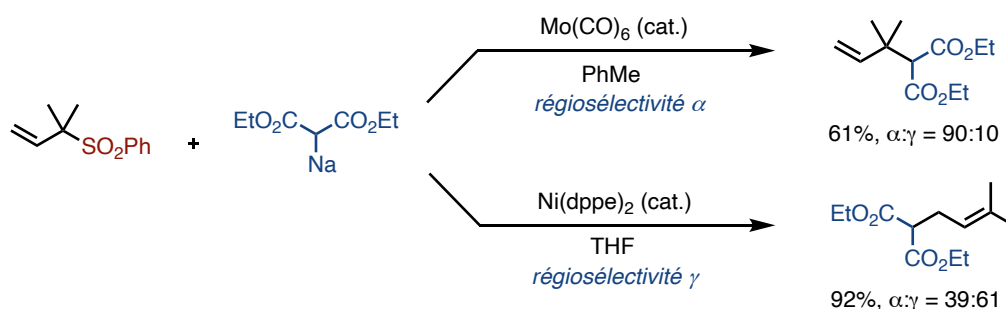


Schéma IV-26. Substitutions allyliques catalysées au nickel et au molybdène

### III.4. Réactivité des dérivés sulfonyles allyliques en absence de catalyseur

La présence d'un acide de Lewis peut suffire pour déclencher une substitution allylique en l'absence de métal de transition pour catalyser la réaction. Le groupe de Julia décrit une réaction de substitution allylique sur des dérivés sulfonyles en présence de MgBr<sub>2</sub> jouant le rôle d'acide de Lewis. Des nucléophiles variés sont utilisés : organolithiens, organomagnésiens mixtes, phénates, thiophénate, sulfinates, hydroxyde, amidures<sup>[85,86]</sup>.

Le groupe de Trost développe en 1984 des réactions en présence de chlorure d'aluminium (III) jouant le rôle d'acide de Lewis. Une réactivité de type Friedel-Craft est tout d'abord publiée<sup>[87]</sup>, puis des additions d'organoaluminiques vinyliques et acétyléniques sont présentées<sup>[88]</sup> (Schéma IV-27).

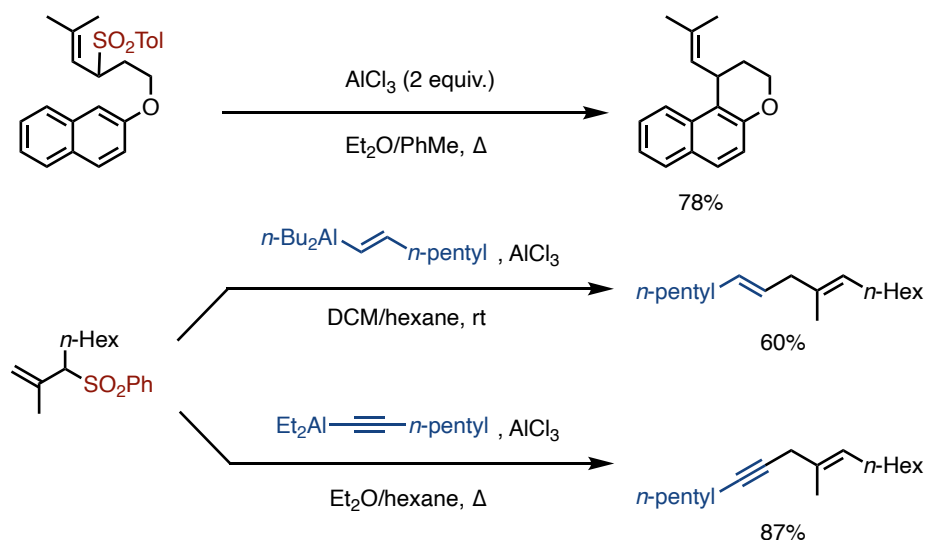
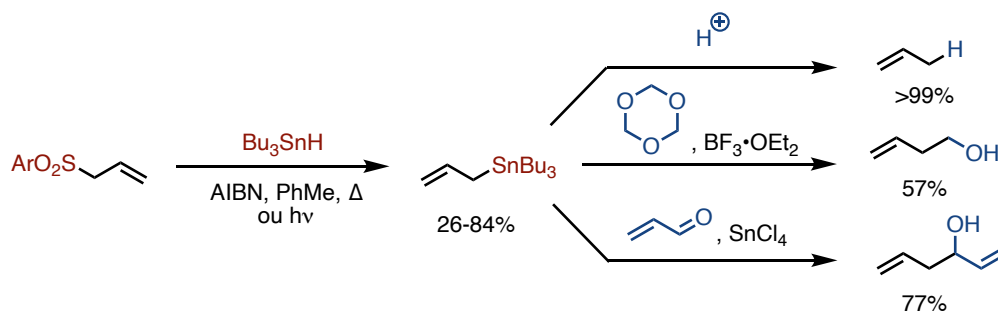


Schéma IV-27. Substitution allylique en présence d'un acide de Lewis

### III.5. Fonctionnalisation des sulfones allyliques par réactivité radicalaire

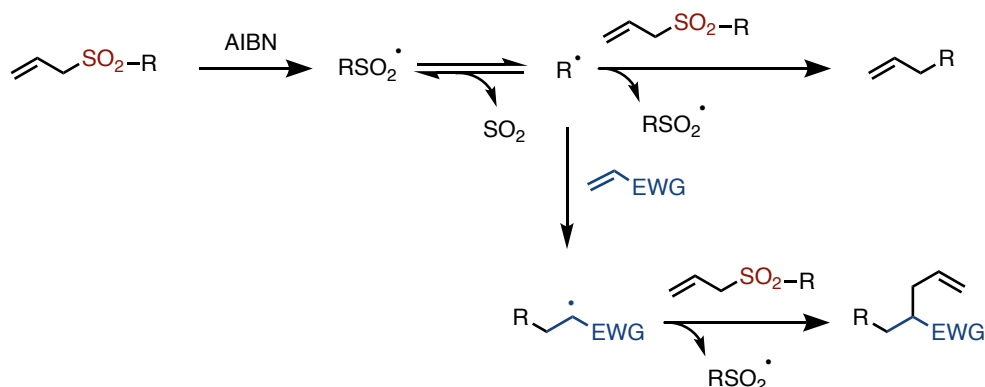
Les premiers travaux mettant en évidence la réactivité radicalaire des dérivés sulfonylés allyliques sont effectués par le groupe de Ueno en 1979 : la stannation de ces substrats est effectuée en présence d'un amorceur radicalaire ou d'une activation photochimique. L'organostannique allylique obtenu peut réagir ensuite avec un électrophile : proton<sup>[89-91]</sup>, trioxane<sup>[92]</sup>, acroléine<sup>[93]</sup>, dérivé halogéné<sup>[94]</sup>, alcyne<sup>[95]</sup> (**Schéma IV-28**).



**Schéma IV-28. Stannation de dérivé sulfonylé allylique et fonctionnalisations**

En raison de la toxicité des organostanniques, les méthodologies qui s'affranchissent de leur utilisation présentent un intérêt particulier. Or, les premiers réarrangements radicalaires sur des dérivés sulfonylés allyliques sont décrits dès 1987, montrant la réactivité de ces substrats indépendamment de l'utilisation d'étain<sup>[96,97]</sup>. Le groupe de Zard publie en 1996 une nouvelle méthodologie s'appuyant sur la capacité des allylsulfones à fragmenter en présence d'un amorceur radicalaire. Cette propriété, qui engendre la désulfonylation du substrat, permet de créer de nouvelles liaisons carbone-carbone dans la molécule, notamment en ajoutant un substrat sensible aux attaques radicalaires<sup>[98-100]</sup> (**Schéma IV-29**).

Cette approche fait des sulfones allyliques d'excellents précurseurs radicalaires, ce qui sera une source d'inspiration pour de nombreuses méthodologies de fonctionnalisation par activation thermique radicalaire<sup>[101-107]</sup>, par oxydoréduction<sup>[108-110]</sup> ou activation photochimique<sup>[111-125]</sup>.



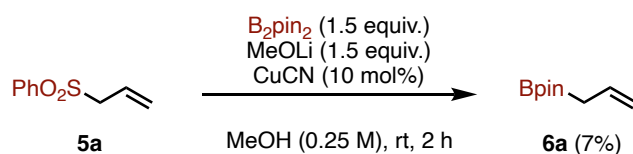
**Schéma IV-29. Principe de réactivité des sulfones allyliques en tant que précurseurs radicalaires**

## IV. Réaction de borylation de dérivés sulfonylés allyliques par catalyse au cuivre :

### Résultats expérimentaux

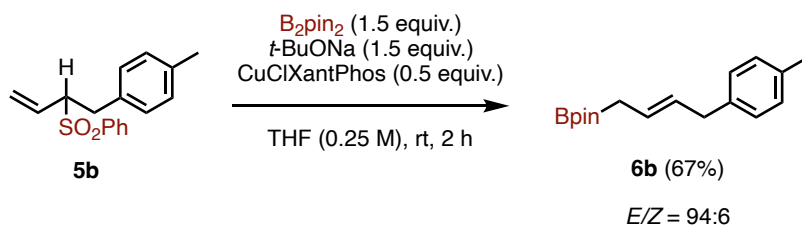
#### IV.1. Deux résultats préliminaires

Dans le but de concevoir une réaction de borylation de dérivés sulfonylés allyliques, nous appliquâmes dans un premier temps les conditions développées par le Dr. Nicolas Fincias Aguilera dans le cas des dérivés nitrés. Le timide rendement de 7% obtenu à partir d'une sulfone allylique sans substituant ne nous découragea pas et nous entreprîmes d'optimiser les conditions réactionnelles (**Schéma IV-30**).



**Schéma IV-30. Premier résultat préliminaire : borylation d'une sulfone allylique par catalyse au cuivre**

Un deuxième résultat préliminaire fut obtenu sur la sulfone allylique monoalkylée **5b**. L'utilisation de CuCIXantPhos comme catalyseur avec le THF comme solvant semble alors prometteur : le substrat borylé **6b** est obtenu avec un rendement de 67%, la diastéréosélectivité est excellente et seule le régioisomère  $\gamma$  est observé (**Schéma IV-31**).



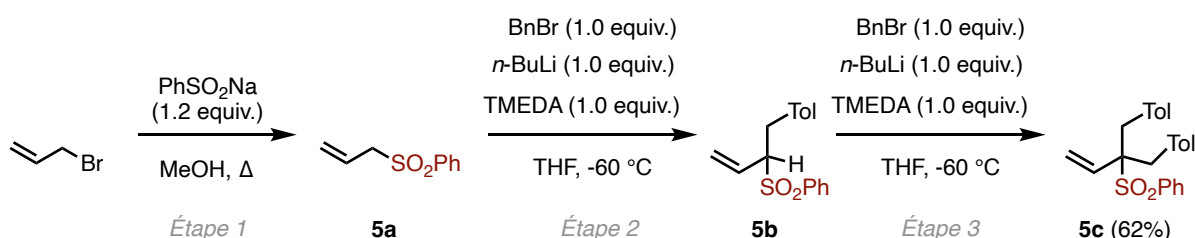
**Schéma IV-31. Deuxième résultat préliminaire : borylation d'une sulfone allylique par catalyse au cuivre**

## IV.2. Travaux d'optimisation de la réaction

### IV.2.a. Synthèse d'un substrat symétrique

Afin d'effectuer l'optimisation sans avoir à prendre en compte la formation de deux diastéréoisomères, la synthèse d'un substrat symétrique a été effectuée. En s'appuyant sur les propriétés électroattractrices du groupement sulfone, la double fonctionnalisation en position  $\alpha$  est réalisée sans difficulté.

La première étape permet la synthèse de la sulfone allylique **5a** par réaction de bromure d'allyle en présence de sulfinate de sodium. La sulfone **5a** déprotonée par *n*-BuLi est fonctionnalisée en position  $\alpha$  à deux reprises par réaction avec un dérivé bromé. La sulfone **5c** est finalement obtenue avec un rendement global de 62% (**Schéma IV-32**).

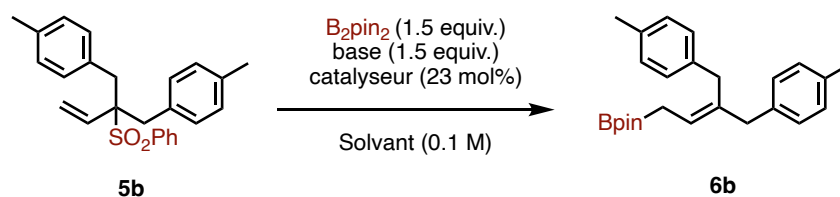


### Schéma IV-32. Séquence réactionnelle pour la synthèse du substrat de départ

### IV.2.b. Optimisation des paramètres réactionnels

L'optimisation effectuée dans cette étude aboutit à l'obtention de deux conditions expérimentales distinctes. Cribler les catalyseurs a permis d'aboutir à des conditions réactionnelles utilisant CuCN, les conditions A. Se concentrer sur l'utilisation de CuClXantPhos en catalyseur, qui s'avéré prometteur dès le deuxième test préliminaire, aboutit sur les conditions B.

Dans un premier temps, différents catalyseurs sont évalués. Dans le THF, le meilleur catalyseur identifié est CuClXantPhos (**Entrée 4**) : cette piste sera explorée pour concevoir les conditions B. Dans le méthanol, CuCN se révèle être le plus prometteur (**Entrée 6**). Les bases sont criblées et *t*-BuOK donne les meilleurs résultats (**Entrée 6,7,8,9**). Utiliser le DCM comme solvant ou du fer(III) ne permet pas de former le produit désiré en quantités significatives (**Entrées 10 et 11**) (**Tableau IV-1**).

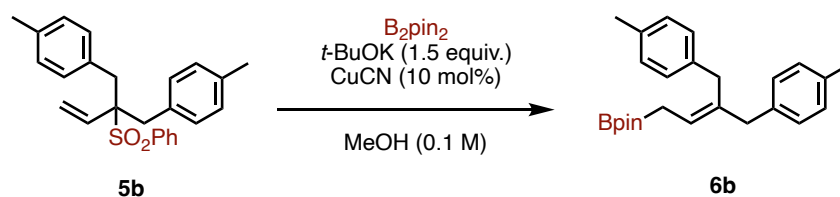


Entrée <sup>(a)</sup>	Catalyseur	Base	Solvant	Conversion	Rendement RMN
1	CuI	<i>t</i> -BuOK	THF	11%	6%
2	CuCN•2LiCl	<i>t</i> -BuOK	THF	16%	15%
3	Cu(OAc) <sub>2</sub>	<i>t</i> -BuOK	THF	27%	26%
<b>4</b>	<b>CuClXantPhos</b>	<b><i>t</i>-BuOK</b>	<b>THF</b>	<b>84%</b>	<b>84%</b>
5	CuCN	<i>t</i> -BuOK	THF	34%	34%
<b>6</b>	<b>CuCN</b>	<b><i>t</i>-BuOK</b>	<b>MeOH</b>	<b>86%</b>	<b>86%</b>
7	CuCN	MeOLi	MeOH	73%	71%
8	CuCN	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	56%	48%
9	CuCN	MeOK	MeOH	77%	73%
10	CuCN	<i>t</i> -BuOK	DCM	<5%	traces
11	Fe(acac) <sub>3</sub>	<i>t</i> -BuOK	THF	<5%	traces

(a) Toutes les réactions sont effectuées sur une échelle de 0.5 mmol pour une concentration de 0.1 M ; catalyseur (23 mol%), B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (1.5 equiv.), base (1.5 equiv.).

**Tableau IV-1. Optimisation des conditions réactionnelles (catalyseur, base, solvant)**

Pour terminer l'optimisation des conditions A, la charge catalytique est abaissée à 10 mol% et les quantités relatives des réactifs sont ajustées. Il est identifié qu'augmenter uniquement la quantité de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> ne permet pas d'augmenter significativement le rendement (**Entrée 2**). Introduire un excès de base est contre-productif : on peut imaginer qu'un excès base empoisonne le catalyseur (**Entrée 3**). Finalement, les quantités de base et de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> sont toutes deux augmentées et le dibore est introduit en léger excès (**Entrées 4 et 5**) (**Tableau IV-2**).

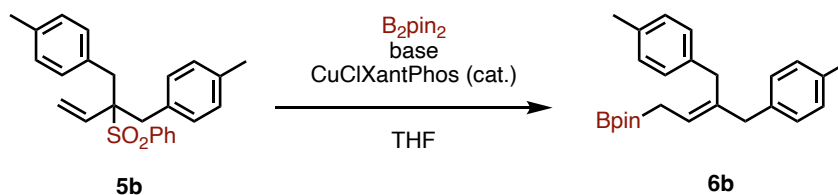


Entrée <sup>(a)</sup>	CuCN (equiv.)	<i>t</i> -BuOK (equiv.)	B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub> (equiv.)	Conversion	Rendement RMN
1	0.1	1.5	1.5	94%	93%
2	0.1	1.5	3.0	96%	94%
3	0.1	3.5	3.0	87%	86%
4	0.1	3.0	3.5	99%	99%
<b>5</b>	<b>0.1</b>	<b>3.0</b>	<b>3.1</b>	<b>99%</b>	<b>99%</b>

(a) Toutes les réactions sont effectuées sur une échelle de 0.5 mmol pour une concentration de 0.1 M.

**Tableau IV-2. Optimisation des conditions réactionnelles : Conditions A**

Pour optimiser les conditions B, la durée de réaction, la température et le choix de la base ont été étudiés. Augmenter la durée de réaction au-delà de deux heures ne permet pas d'augmenter significativement la conversion de la réaction (**Entrées 1 et 2**). Une température de 50 °C engendre une dégradation du produit (**Entrée 3**). Différentes bases sont évaluées, aboutissant au choix de *t*-BuOK (**Entrées 5,6,7**). La charge catalytique est abaissée à 10 mol% sans conséquence significative sur le rendement (**Entrées 4 et 8**). Doubler la quantité de base et de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> permet finalement d'obtenir les conditions optimisées (Conditions B). (**Tableau IV-3**).



Entrée <sup>(a)</sup>	CuClXantPhos (equiv.)	Base	Conditions	Conversion	Rendement RMN
1	0.5	<i>t</i> -BuONa	0.25 M, rt, 2 h	62%	62%
2	0.5	<i>t</i> -BuONa	0.25 M, rt, 17 h	66%	66%
3	0.5	<i>t</i> -BuONa	0.1 M, 50 °C, 2 h	86%	58%
4	0.23	<i>t</i> -BuONa	0.1 M, rt, 2 h	72%	72%
5	0.23	<i>t</i> -BuOK	0.1 M, rt, 2 h	84%	84%
6	0.23	<i>t</i> -BuOLi	0.1 M, rt, 2 h	82%	79%
7	0.23	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1 M, rt, 2 h	56%	48%
8	0.1	<i>t</i> -BuOK	0.1 M, rt, 2 h	84%	83%
<b>9<sup>(b)</sup></b>	<b>0.1</b>	<b><i>t</i>-BuOK</b>	<b>0.1 M, rt, 2 h</b>	<b>100%</b>	<b>94%</b>

(a) Toutes les réactions sont effectuées sur une échelle de 0.5 mmol pour une concentration de 0.1 M ; B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (1.5 equiv.), base (1.5 equiv.), sauf mention contraire.

(b) La réaction est effectuée avec B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (3.1 equiv.), base (3.0 equiv.).

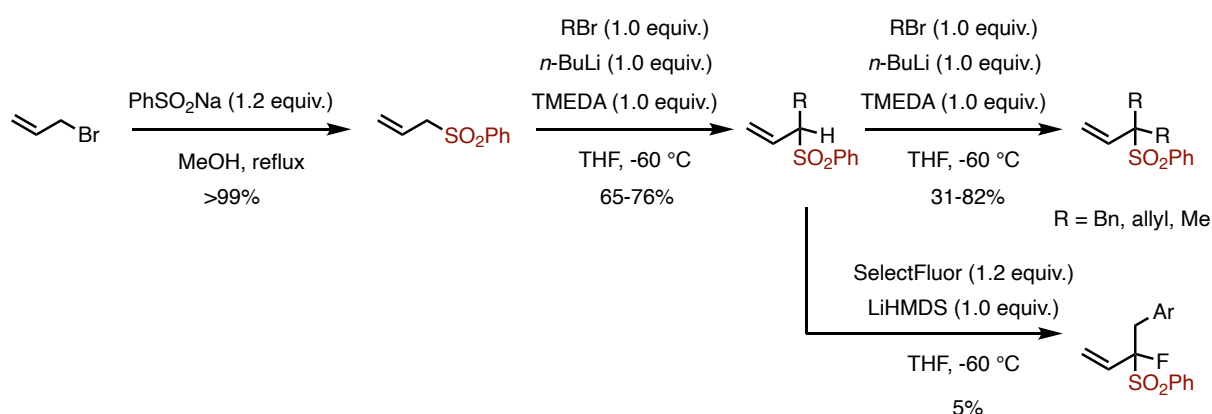
**Tableau IV-3. Optimisation des conditions réactionnelles : Conditions B**

Les conditions A et les conditions B présentent à l'issue de l'optimisation des résultats prometteurs pour l'extension du champ d'application de la réaction. Là où les conditions A utilisent un solvant protique, le méthanol, les conditions B utilisent un solvant aprotique, le THF. Cela pourrait conduire à des résultats très différents selon les substrats, notamment dans le cas du développement d'une méthodologie avec induction asymétrique.

Par ailleurs, les conditions A utilisent un catalyseur bon marché et facile d'emploi, CuCN. Les conditions B emploient un catalyseur mieux défini à l'échelle moléculaire, le cuivre étant chélaté par un ligand bidentate, XantPhos. Cela pourra permettre de résoudre certaines difficultés sur des substrats problématiques et rendra plus aisées d'éventuelles études DFT ultérieures.

### IV.3. Étude du potentiel synthétique de la réaction

Le potentiel synthétique de la réaction a été étudié. Afin d'explorer un champ d'application différent de celui sur les dérivés nitrés allyliques, nous nous sommes concentrés sur les substrats alkylés obtenus par réaction d'un carbanion de sulfone avec un dérivé halogéné : ce type de réaction n'est pas aisé à réaliser avec des dérivés nitrés et vient donc explorer un champ d'application complémentaire de celui exploité avec les dérivés nitrés allyliques. Ainsi, les sulfones allyliques ont été fonctionnalisées en position  $\alpha$  par des groupements benzyliques, allyliques, méthyles. La fluoration de la position  $\alpha$  a également été effectuée, avec un rendement faible. (**Schéma IV-33**).

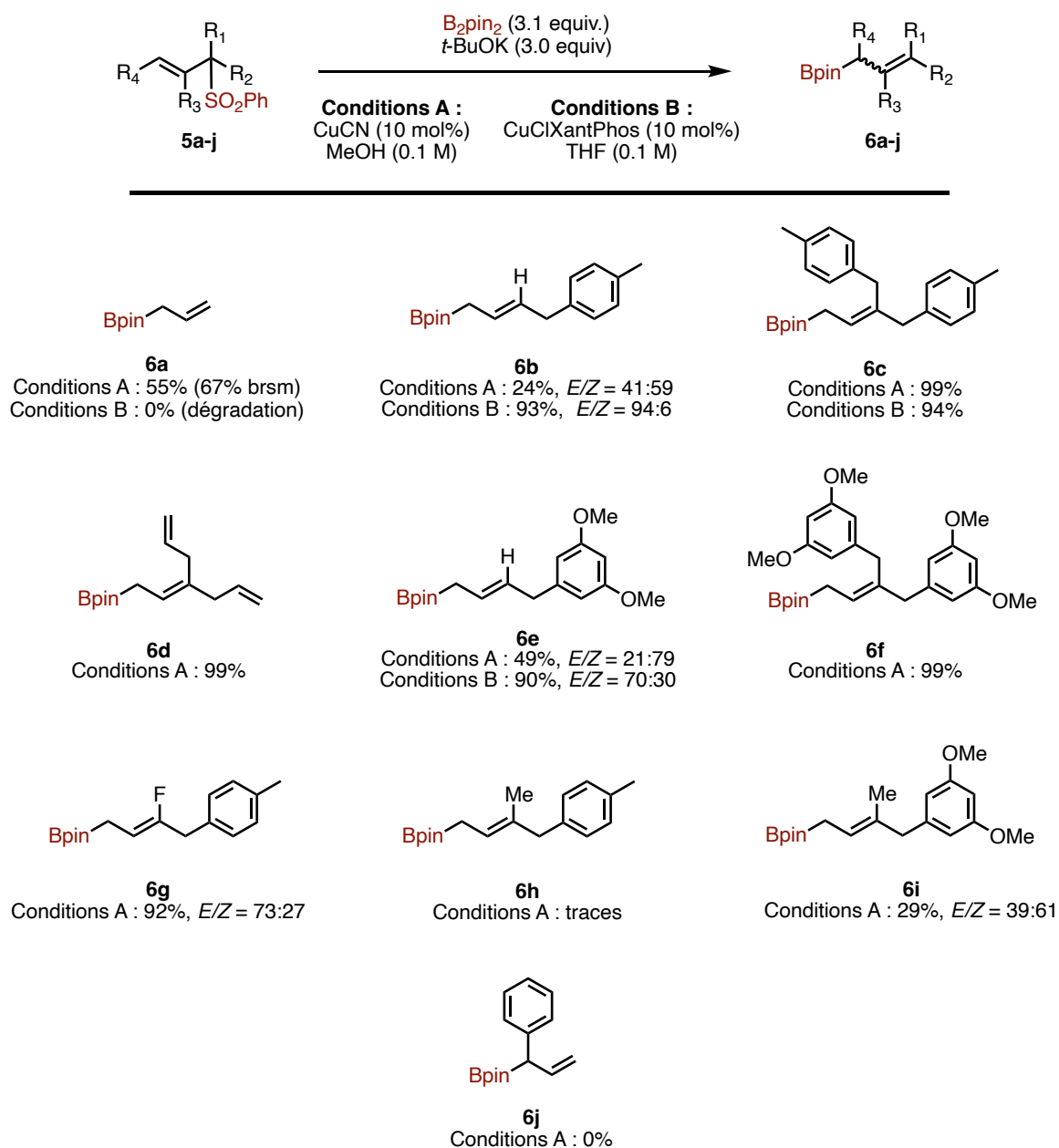


**Schéma IV-33. Synthèse des substrats de départ**

De grandes différences de réactivité ont été observées entre les conditions A et les conditions B dans le cas des substrats monoalkylés (**5b**, **5e**). Conformément au deuxième résultat préliminaire prometteur, le choix des conditions B pour les substrats monoalkylés s'est imposé. L'utilisation des conditions A mène plutôt à une sélectivité Z tandis que les conditions B mènent plutôt à une sélectivité E. Par ailleurs, les rendements observés sur ces substrats montrent que les conditions B sont plus efficaces pour obtenir **6b** et **6e**.

Pour expliquer ces différences de réactivité, différentes pistes peuvent être étudiées. Les conditions A utilisent un solvant protique, qui modifie l'acidité apparente du proton en  $\alpha$ . Les conditions B emploient un cuivre complexé par XantPhos, un ligand bidentate avec un fort angle de morsure<sup>[126]</sup> capable de modifier la réactivité dans la sphère de coordination.

Les groupements éther, fluor et les liaisons doubles terminales sont bien tolérés par les conditions A (**6f**, **6g**, **6d**). Les conditions B ne permettent pas de boryler la sulfone allylique non substituée **5a**, mais les conditions A permettent d'obtenir **6a** avec un rendement acceptable. Cela pourrait être lié à la présence de deux protons acides en position  $\alpha$ . Le substrat **6h** n'est obtenu que sous forme de traces, ce qui est étonnant puisque de **5i** réagit pour former **6i**. La sulfone styrénique **5j** ne réagit pas, ce qui pourrait être expliqué par la conjugaison entre la liaison double et le noyau aromatique ou par la substitution de l'allyle en position terminale qui pourrait être trop encombré. (**Schéma IV-34**).



**Schéma IV-34. Évaluation du potentiel synthétique de la réaction**  
(Marianne Guillard a contribué à la synthèse des réactifs de départ)

Un cycle catalytique classique est proposé comme base de réflexion pour expliquer cette borylation allylique de dérivés sulfonylés. L'activation du dibore est effectuée par métathèse  $\sigma$  grâce à la présence d'un ligand oxygéné sur le cuivre, conduisant à la formation de l'intermédiaire borylcuprate. Après coordination du dérivé sulfonylé allylique, la liaison carbone-bore est formée par cuproborylation. Le dérivé borylé est finalement obtenu par  $\beta$ -élimination (**Schéma IV-35**).

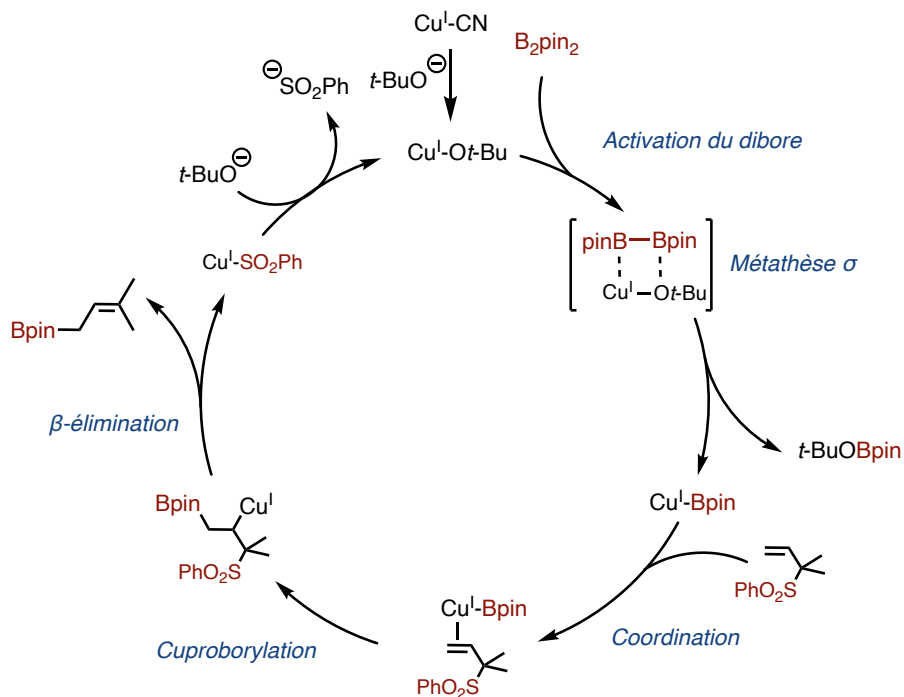


Schéma IV-35. Cycle catalytique proposé

## V. Conclusion

Les dérivés sulfonylés allyliques sont aisément fonctionnalisables en position  $\alpha$  en raison des propriétés électroattractrices du groupement sulfone. La fonctionnalisation de cette position permet d'envisager la synthèse de substrats de départ avec une variété complémentaire de celle explorée dans le cas des dérivés nitrés allyliques.

Nous avons pu développer une méthodologie de borylation catalysée au cuivre sur des dérivés sulfonylés allyliques. Notre réaction présente une excellente régiosélectivité  $\gamma$ . Deux types de conditions réactionnelles ont été développés, donnant accès à des diastérosélectivités opposées. Une bonne tolérance fonctionnelle a été établie, donnant notamment accès à des substrats fluorés.

La portée synthétique de la réaction peut être davantage valorisée en s'appuyant sur des fonctionnalisations de sulfones allyliques en position  $\alpha$  plus variées. Cela permettrait également de mettre en évidence la tolérance de la réaction à d'autres groupes fonctionnels. Par ailleurs, la méthodologie de fluoration des sulfones allyliques pourra être optimisée pour obtenir cette famille de réactifs de départ avec de meilleurs rendements.

Remplacer le phényle sur la sulfone par une pyridine pourrait permettre d'augmenter la réactivité des substrats problématiques, en favorisant l'élimination de la sulfone en l'appauvrissant en électrons et en y introduisant un site de coordination pour le cuivre<sup>[127]</sup>. Des sulfones allyliques substituées en position terminale pourront également être testées, ce qui ouvrirait ainsi la voie à des méthodologies asymétriques.

## VI. Références bibliographiques

- [1] M. Julia, A. Righini, J.-N. Verpeaux, *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 2393–2396.
- [2] B. M. Trost, C. A. Merlic, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5216–5218.
- [3] B. M. Trost, N. R. Schmuff, M. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5979–5981.
- [4] N. S. Simpkins, *Sulphones in Organic Synthesis*, Patrick Perlmutter, **1993**.
- [5] N. S. Simpkins, in *Sulphones in Organic Synthesis*, Patrick Perlmutter, **1993**, pp. 5–99.
- [6] B. M. Trost, N. R. Schmuff, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 396–405.
- [7] N. S. Simpkins, in *Sulphones in Organic Synthesis*, Patrick Perlmutter, **1993**, pp. 207–226.
- [8] S. Braverman, *Int. J. Sulphur. Chem., Part C.* **1971**, *6*, 149.
- [9] D. V. Patel, Frank. VanMiddlesworth, John. Donaubauer, Peter. Gannett, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4603–4614.
- [10] F. Matsuda, N. Tomiyosi, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 2097–2100.
- [11] D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, R. Zahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290–5313.
- [12] C. G. Venier, T. G. Squires, Y. Y. Chen, B. F. Smith, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3773–3774.
- [13] A. McKillop, J. A. Tarbin, *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 1505–1508.
- [14] P. Brougham, M. S. Cooper, D. A. Cummerson, H. Heaney, N. Thompson, *Synthesis* **1987**, *1987*, 1015–1017.
- [15] B. M. Trost, D. P. Curran, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 1287–1290.
- [16] R. Bloch, J. Abecassis, D. Hassan, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1544–1545.
- [17] B. M. Trost, R. Braslau, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 532–537.
- [18] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [19] P. T. Lansbury, R. W. Erwin, D. A. Jeffrey, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1602–1608.
- [20] J. Vollhardt, H.-J. Gais, K. L. Lukas, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 610–611.
- [21] M. R. Binns, R. K. Haynes, A. G. Katsifis, P. A. Schober, S. C. Vonwiller, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1960–1968.
- [22] N. S. Simpkins, in *Sulphones in Organic Synthesis*, Patrick Perlmutter, **1993**, pp. 100–182.
- [23] D. Savoia, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 123–125.
- [24] D. E. O'Connor, W. I. Lyness, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3840–3846.
- [25] V. Sváta, M. Procházka, V. Bakos, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1978**, *43*, 2619–2634.
- [26] J. Hine, M. J. Skoglund, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4766–4770.
- [27] N. S. Simpkins, in *Sulphones in Organic Synthesis*, Patrick Perlmutter, **1993**, pp. 1–4.
- [28] J. B. Hendrickson, A. Giga, J. Wareing, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2275–2276.
- [29] R. L. Shriner, S. O. Greenlee, *J. Org. Chem.* **1939**, *04*, 242–251.
- [30] M. Julia, C. Blasioli, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, *11–12*, 1941–1946.
- [31] A. Jonczyk, T. Radwan-Pytlewski, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 910.
- [32] M. Julia, D. Uguen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, *3*, 513–518.
- [33] S. O. Nwaukwa, S. Lee, P. M. Keehn, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 309–329.
- [34] V. H. Gessner, C. Däschlein, C. Strohmman, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3320–3334.
- [35] R. R. Dykstra, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Ed.: John Wiley & Sons, Ltd), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**, p. rh020.
- [36] J. A. Marshall, R. C. Andrews, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1602–1606.

- [37] S. Hanessian, N. G. Cooke, B. DeHoff, Y. Sakito, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5276–5290.
- [38] T. Nakata, K. Saito, T. Oishi, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 6345–6348.
- [39] B. Achmatowicz, S. Marczak, J. Wicha, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1226–1228.
- [40] L. Field, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3919–3921.
- [41] J. W. McFarland, D. N. Buchanan, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2003–2007.
- [42] P. J. Kocienski, *Chem. Ind.* **1981**, 548–551.
- [43] M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Letters* **1973**, *14*, 4833–4836.
- [44] P. J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829–834.
- [45] W. E. Truce, T. C. Klingler, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1834–1838.
- [46] C. A. Kingsbury, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 102–106.
- [47] M. Capet, T. Cuvigny, C. Hervé du Penhoat, M. Julia, G. Loomis, *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 6273–6276.
- [48] C.-S. Hau, C. Tindall, J. B. Sweeney, *Synlett* **1996**, *8*, 749–750.
- [49] E. T. Gallagher, D. H. Grayson, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1374–1381.
- [50] B. Achmatowicz, E. Baranowska, A. R. Daniewski, J. Pankowski, J. Wicha, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4989–4998.
- [51] T. Balasubramanian, A. Hassner, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2201–2205.
- [52] R. Kumareswaran, T. Balasubramanian, A. Hassner, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 8157–8162.
- [53] G. A. Kraus, K. Frazier, *Synthetic Communications* **1978**, *8*, 483–486.
- [54] M. Hirama, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 1905–1908.
- [55] J. Martel, C. Huynh, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 985.
- [56] R. V. M. Campbell, L. Crombie, D. A. R. Findley, R. W. King, G. Pattenden, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 897–913.
- [57] G. K. S. Prakash, X. Zhao, S. Chacko, F. Wang, H. Vaghoo, G. A. Olah, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, DOI 10.3762/bjoc.4.17.
- [58] Y. Ueno, M. Ohta, M. Okawara, *Journal of Organometallic Chemistry* **1980**, *197*, C1–C4.
- [59] G. A. N. Felton, N. L. Bauld, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3515–3523.
- [60] L. Field, J. E. Lawson, J. W. McFarland, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4389–4394.
- [61] S. M. Bennet, D. L. J. Clive, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 878.
- [62] E. Ghera, R. Maurya, Y. Ben-David, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1912–1918.
- [63] B. M. Trost, Joseph. Lynch, Patrice. Renaut, D. H. Steinman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 284–291.
- [64] M. W. Thomsen, B. M. Handwerker, S. A. Katz, R. B. Belser, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 906–907.
- [65] A. Mateos, G. Coca, J. Alonso, R. González, C. Hernández, *Synlett* **2000**, *1996*, 1134–1136.
- [66] T. P. Meagher, L. Yet, C.-N. Hsiao, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4181–4192.
- [67] A. R. Katritzky, A. A. A. Abdel-Fattah, M. Wang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1443–1446.
- [68] H. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637–643.
- [69] F. Jiang, Y. Zhao, J. Hu, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 625–629.
- [70] Y. Liu, X. Wang, Y. Li, *ChemistrySelect* **2022**, *7*, 1–6.
- [71] M. Julia, A. Righini-Tapie, J.-N. Verpeaux, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3283–3287.

- [72] Y. Masaki, K. Sakuma, K. Kaji, *J.C.S. Chem. Comm.* **1980**, 434–435.
- [73] Y. Masaki, K. Sakuma, K. Kaji, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1171–1175.
- [74] J. E. Bäckvall, S. K. Juntunen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6396–6403.
- [75] N. S. Simpkins, in *Sulphones in Organic Synthesis*, Patrick Perlmutter, **1993**, pp. 341–372.
- [76] T. Cuvigny, M. Julia, C. Rolando, *Journal of Organometallic Chemistry* **1985**, *285*, 395–413.
- [77] R. O. Hutchins, K. Learn, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4380–4382.
- [78] M. Mohri, H. Kinoshita, K. Inomata, H. Kotake, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 451–454.
- [79] K. Inomata, S. Igarashi, M. Mohri, T. Yamamoto, H. Kinoshita, H. Kotake, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 707–710.
- [80] H. Kotake, T. Yamamoto, H. Kinoshita, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 1331–1334.
- [81] T. Cuvigny, M. Julia, *Journal of Organometallic Chemistry* **1983**, *250*, c21–c24.
- [82] T. Cuvigny, M. Julia, *Journal of Organometallic Chemistry* **1986**, *317*, 383–408.
- [83] B. M. Trost, C. A. Merlic, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1127–1129.
- [84] Y. Masuyama, K. Yamada, S. Shimizu, Y. Kurusu, *BCSJ* **1989**, *62*, 2913–2918.
- [85] T. Cuvigny, C. Hervé du Penhoat, M. Julia, *Reel. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 409.
- [86] M. Julia, M. Nel, D. Uguen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 487.
- [87] B. M. Trost, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7260–7261.
- [88] B. M. Trost, M. Reza. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1098–1100.
- [89] Y. Ueno, H. Sano, S. Aoki, M. Okawara, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 2675–2678.
- [90] Y. Ueno, S. Aoki, M. Okawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5414–5415.
- [91] J. Nokami, T. Sudo, H. Nose, R. Okawara, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 2899–2900.
- [92] Y. Ueno, S. Aoki, M. Okawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 683–684.
- [93] E. K. Hoegenauer, E. J. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6995–7014.
- [94] F. Pontén, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7463–7466.
- [95] P. C. Van Dort, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7137–7141.
- [96] D. J. Knight, P. Lin, G. H. Whitham, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2707–2713.
- [97] A. Padwa, W. H. Bullock, A. D. Dyszlewski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 955–964.
- [98] B. Quiclet-Sire, S. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1209–1210.
- [99] F. Le Guyader, B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7410–7411.
- [100] N. Charrier, S. Z. Zard, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9585–9588.
- [101] C. Chatgililoglu, A. Alberti, M. Ballestri, D. Macciantelli, D. P. Curran, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 6391–6394.
- [102] I. W. Harvey, E. D. Phillips, G. H. Whitham, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6493–6508.
- [103] G. A. Russell, P. Ngoviwatthai, Y. W. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4921–4927.
- [104] S. Kim, C. J. Lim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3265–3267.
- [105] A.-P. Schaffner, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2658–2660.
- [106] X. Li, R. Zhang, X. Zhang, P. Zhu, T. Yao, *Chemistry An Asian Journal* **2020**, *15*, 1175–1179.
- [107] E. André-Joyaux, A. Kuzovlev, N. D. C. Tappin, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13859–13864.
- [108] B. Giese, P. Erdmann, T. Göbel, R. Springer, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 4545–4548.
- [109] T. Kan, S. Nara, S. Ito, F. Matsuda, H. Shirahama, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5111–5113.
- [110] J. Zhao, P. Gao, X. Duan, L. Guo, *Adv Synth Catal* **2018**, *360*, 1775–1779.
- [111] A. Baralle, L. Fensterbank, J.-P. Goddard, C. Ollivier, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10809–

10813.

- [112] J. Zhang, Y. Li, F. Zhang, C. Hu, Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1872–1875.
- [113] S. Kamijo, K. Kamijo, K. Maruoka, T. Murafuji, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6516–6519.
- [114] Y. Duan, M. Zhang, R. Ruzi, Z. Wu, C. Zhu, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 525–528.
- [115] S. Paul, J. Guin, *Green Chem.* **2017**, *19*, 2530–2534.
- [116] M.-M. Zhang, F. Liu, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3443–3446.
- [117] S. Sumino, M. Uno, H.-J. Huang, Y.-K. Wu, I. Ryu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1078–1081.
- [118] M. Uno, S. Sumino, T. Fukuyama, M. Matsuura, Y. Kuroki, Y. Kishikawa, I. Ryu, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9330–9338.
- [119] K. Wu, L. Wang, S. Colón-Rodríguez, G. Flechsig, T. Wang, *Angewandte Chemie* **2019**, *131*, 1788–1792.
- [120] J. Han, A. Guo, X. Tang, *Chemistry A European J* **2019**, *25*, 2989–2994.
- [121] Q. Zhao, J. Chen, X. Zhou, X. Yu, J. Chen, W. Xiao, *Chemistry A European J* **2019**, *25*, 8024–8029.
- [122] M. D. Rathnayake, J. D. Weaver, *Eur J Org Chem* **2020**, *2020*, 1433–1438.
- [123] L. Qiao, X. Fu, Y. Si, X. Chen, L. Qu, B. Yu, *Green Chem.* **2022**, *24*, 5614–5619.
- [124] N. Laguerre, P. S. Riehl, D. G. Oblinsky, M. A. Emmanuel, M. J. Black, G. D. Scholes, T. K. Hyster, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 9801–9805.
- [125] J.-F. Zhao, H. Wang, H.-B. Wang, Q.-Q. Tian, Y.-Q. Zhang, H.-T. Feng, W. He, *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 348–354.
- [126] P. W. N. M. Van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, *Pure and Applied Chemistry* **1999**, *71*, 1443–1452.
- [127] Y. Kiyotsuka, Y. Katayama, H. P. Acharya, T. Hyodo, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1939–1951.

# **Chapitre V. Partie expérimentale**

**Chapitre V. Partie expérimentale .....139**

<b>I.</b>	<b>Materials and methods.....</b>	<b>141</b>
<b>II.</b>	<b>Experimental and Spectral data for Chapter II .....</b>	<b>142</b>
II.1.	<i>General sequences and procedures .....</i>	<i>142</i>
II.1.a.	General sequence 1 (GS1) .....	142
II.1.b.	General sequence 2 (GS2) .....	144
II.1.c.	General sequence 3 (GS3) .....	145
II.1.d.	General sequence 4 (GS4) .....	147
II.1.e.	General procedure for the synthesis of Grignard reagents (GSA) .....	149
II.1.f.	Preparation of CuCN•2LiCl solution (GSB).....	149
II.1.g.	General procedure for the synthesis of substituted alkenes (GPA).....	149
II.2.	<i>List of allylic nitro-compounds and sequence employed for their synthesis .....</i>	<i>150</i>
II.3.	<i>List of substituted alkenes .....</i>	<i>151</i>
II.4.	<i>Spectral data and experimental description .....</i>	<i>152</i>
II.5.	<i>NOESY NMR Spectra .....</i>	<i>172</i>
<b>III.</b>	<b>Experimental and Spectral data for Chapter III.....</b>	<b>178</b>
III.1.	<i>General sequences and procedures .....</i>	<i>178</i>
III.1.a.	General procedure for the synthesis of allylboronates (GP1) .....	178
III.1.b.	General procedure for the Sc(OTf) <sub>3</sub> catalyzed allylation of aldehydes (GP2) .....	178
III.1.c.	General procedure for the allylation of aldehydes with fluorinated allylboronates (GP3) .....	178
III.1.d.	General procedure for allylation of paraformaldehyde (GP4).....	179
III.1.e.	General procedure for the α-xydation of allylboronate (GP5) .....	179
III.1.f.	General procedure for the γ-xydation of allylboronate (GP6).....	179
III.1.g.	General procedure for the Suzuki/dehydrofluorination cascade (GP7) ....	179
III.2.	<i>List of allylboronates.....</i>	<i>180</i>
III.3.	<i>List of application products.....</i>	<i>180</i>
III.4.	<i>Spectral data and experimental description .....</i>	<i>181</i>
III.5.	<i>NOESY NMR spectra .....</i>	<i>188</i>
III.6.	<i>X-Ray crystallography of lithium(tetrahydrate) bis(pinacolato)borate .....</i>	<i>189</i>
<b>IV.</b>	<b>Experimental and Spectral data for Chapter IV.....</b>	<b>192</b>
IV.1.	<i>General sequences and procedures .....</i>	<i>192</i>
IV.1.a.	General sequence 5 (GS5) .....	192
IV.1.b.	General procedure for the synthesis of allylboronates : Conditions A (GP-CA) .....	193
IV.1.c.	General procedure for the synthesis of allylboronates : Conditions B (GP-CB) .....	194
IV.2.	<i>List of allylic sulfones .....</i>	<i>194</i>
IV.3.	<i>List of allylboronates.....</i>	<i>195</i>
IV.4.	<i>Spectral data and experimental description .....</i>	<i>195</i>

## I. Materials and methods

All reagent-grade chemicals and other solvents were obtained from commercial suppliers and were used as received. Anhydrous solvents were either obtained from commercial sources or distilled appropriately. Petroleum ether refers to the 40-60 °C boiling fraction. Commercially available chemicals were used as purchased, or where specified, purified by standard techniques.

**NMR spectra** were recorded at 298 K using a Bruker AVANCE 400 MHz or 300 MHz spectrometer. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded at 400 MHz and residual solvent peaks were used as an internal reference (CDCl<sub>3</sub> δ 7.26). Data are reported as follows: chemical shift in ppm, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = quintet, hept = heptuplet, m = multiplet or overlap of nonequivalent resonances), coupling constants, integration. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 101 MHz and residual solvent peaks were used as an internal reference (CDCl<sub>3</sub> δ 77.16). <sup>19</sup>F NMR were recorded at 282 MHz. Data are reported as follows: chemical shift in ppm, coupling constants (J) in hertz (Hz), multiplicity deduced from DEPT experiments (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH and C<sub>q</sub>). The assignment of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C signals was assisted by COSY, HSQC and HMBC experiments where necessary.

**High-resolution Mass Spectra (HRMS)** were obtained on a Bruker tims-TOF mass spectrometer, and reported as *m/z* (relative intensity). Electrospray ionization has been used in positive mode (ESI+).

**IR spectra** were performed on a Perkin-Elmer FT 1600 spectrometer with wavenumbers in cm<sup>-1</sup> and only peaks of interest are reported. Relative intensities were reported as follows : w = weak, m = medium or s = strong.

**Melting points** (T<sup>fus</sup>) were determined on a Stuart SMP3 apparatus and were left uncorrected.

**Analytical TLC** was performed with Merck silica gel plates, pre-coated with silica gel 60 F254 (0.2 mm). Visualisation was effected by quenching of UV fluorescence (λ<sub>max</sub> = 254 nm) and by staining with potassium permanganate or vanillin TLC stain solutions, followed by heating.

**Flash column chromatography** employed VWR (230-400 mesh) silica gel.

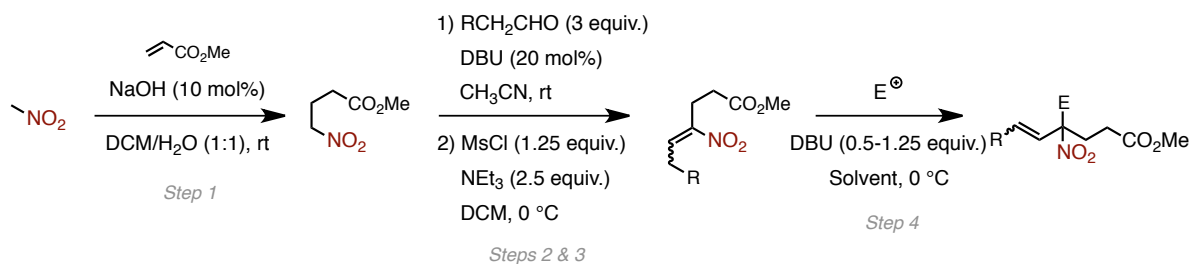
Reactions were conducted under a positive pressure of dry nitrogen or argon in oven-dried or flame-dried glassware, and at ambient room temperature, unless specified otherwise.

*Note:* for the <sup>13</sup>C spectra of allylboranes, the carbon α to the boron could not be detected.

## II. Experimental and Spectral data for Chapter II

### II.1. General sequences and procedures

#### II.1.a. General sequence 1 (GS1)



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

A solution of NaOH (400 mg, 10 mmol, 1.0 equiv.) in 20 mL of water was added to a solution of methyl acrylate (9.0 mL, 100 mmol, 10 equiv.) and nitroalkane (5.4 mL, 100 mmol, 10 equiv.) in 20 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The resulting biphasic mixture was agitated under strong stirring, followed by TLC until completion (approx. 10 h). The reaction mixture was quenched with 1 mL of a 1.0 M aqueous solution of HCl and transferred to a separatory funnel. The organic phase was collected and the organic layer was extracted with 3 x 10 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The resulting dark yellow oil was diluted in Petroleum Ether/  $\text{Et}_2\text{O}$  solution (70:30), passed through a short plug of silica to remove any polymeric side products and used in the next step without further purification (8.0 g recovered, 55% theoretical yield).

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

To a solution of nitroalkane (10 mmol, 1.0 equiv.) and aldehyde (15 mmol, 1.5 equiv.) in MeCN (10 mL, 1.0 M) was added DBU (0.30 mL, 2 mmol, 0.2 equiv.) at 0 °C and the solution was stirred at the same temperature for 16 h until completion (reaction monitored by TLC). The reaction mixture was diluted with 50 mL of  $\text{H}_2\text{O}$ , quenched with 1 mL of a 1.0 M aqueous solution of HCl and transferred to a separatory funnel and the organic layer was extracted with 5 x 20 mL of  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil was used in the next step without further purification.

**Step 3:** Procedure adapted from Melton *et al. J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2138-2139.

To a solution of nitroalkanol (10 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL, 0.5 M) was added MsCl (0.85 mL, 11 mmol, 1.1 equiv.) at 0 °C; the resulting solution was then stirred for 15 min before NEt<sub>3</sub> (3.50 mL, 25 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise over a period of 20 min at the same temperature. The solution was stirred for an additional 2 h until completion (reaction monitored by TLC). The reaction mixture was diluted with 50 mL of H<sub>2</sub>O and 15 mL of a 1.0 M aqueous solution of HCl to quench the remaining amine. The resulting biphasic mixture was transferred in a separatory funnel. The organic layer was collected and the organic layer was extracted with 3 x 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The resulting dark orange oil was diluted in Petroleum Ether/ Et<sub>2</sub>O solution (70:30), passed through a short plug of silica to remove any polymeric side products and used in the next step without further purification (1.2 g recovered, 69% yield theoretical).

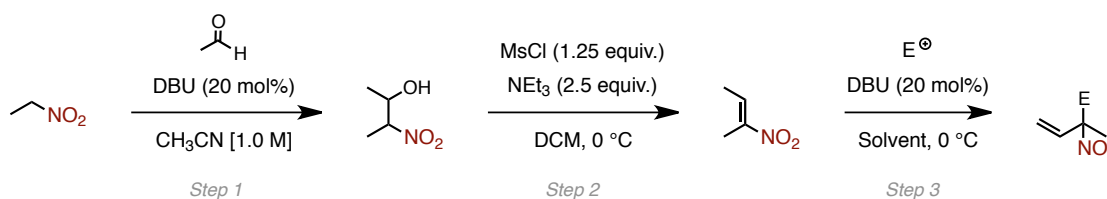
**Step 4:** Michael addition and Henry reaction adapted from Ono *et al. Synthesis* **1987**, *3*, 258-260.

To a solution of nitroalkene (3.0 mmol, 1.0 equiv.) and the electrophile (7.5 mmol, 2.5 equiv.) in the appropriate solvent (6 mL, 0.5 M) at 0 °C was added DBU (0.20 to 1.25 equiv.). The resulting solution was stirred then for 4 h at the same temperature. The solution was eventually quenched by slow addition of 1 mL of a 1.0 M aqueous solution of HCl. The solution was transferred in a separatory funnel with 20 mL of H<sub>2</sub>O. The organic layer was collected and the organic layer was extracted with 3 x 15 mL of Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel using PE/EtOAc as eluent.

**Step 4:** Fluorination reaction adapted from Peng *et al Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4905-4909.

A solution of nitroalkene (4 mmol, 1.0 equiv.) and SelectFluor (1771 mg, 5.0 mmol, 1.25 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL, 0.2 M) was stirred at 0 °C for 15 min. DBU (5.0 mmol, 1.25 equiv.) was then added dropwise at the same temperature and the reaction mixture was stirred until completion (approx. 4 h, reaction monitored by TLC). Water was then added together with 6 mL of a 1.0 M aqueous solution of HCl. The biphasic mixture was transferred to a separatory funnel. The organic layer was collected and the organic layer was extracted with 3 x 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel using PE/EtOAc as eluent.

## II.1.b. General sequence 2 (GS2)



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

To a solution of nitroalkane (10 mmol, 1.0 equiv.) and acetaldehyde (20 mmol, 2.0 equiv.) in MeCN (10 mL, 1.0 M) was added DBU (0.30 mL, 2 mmol) at 0 °C and the solution was stirred at the same temperature for 16 h until completion (reaction monitored by TLC). The solution was then diluted with 50 mL of H<sub>2</sub>O, quenched with 1 mL of a 1.0 M aqueous solution of HCl, and transferred to a separatory funnel. The organic layer was extracted with 5 x 20 mL of Et<sub>2</sub>O and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The resulting orange oil was used in the next step without further purification.

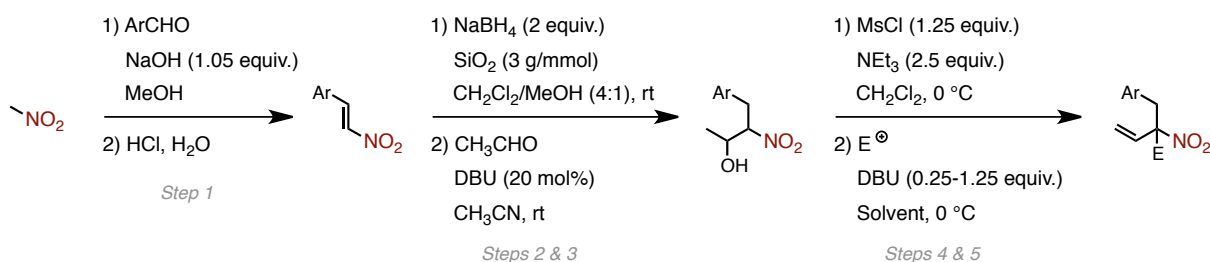
**Step 2:** Procedure adapted from Melton *et al. J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2138-2139.

To a solution of nitroalkanol (10 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL, 0.5 M) was added MsCl (0.85 mL, 11 mmol, 1.1 equiv.) at 0 °C. The resulting solution was stirred for 15 min at the same temperature before NEt<sub>3</sub> (3.50 mL, 25 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise over a period of 20 min. The reaction mixture was then stirred for 2 h until completion (reaction monitored by TLC). The solution was then diluted with 50 mL of H<sub>2</sub>O and 15 mL of a 1.0 M aqueous solution of HCl to quench the remaining amine. The resulting biphasic solution was transferred in a separatory funnel. The organic layer was collected and the organic layer was extracted with 3 x 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The resulting dark orange oil was diluted in Petroleum Ether/ Et<sub>2</sub>O solution (70:30), passed through a short plug of silica to remove any side products and was used without further purification in the next step (1.2 g recovered, 69% yield theoretical).

**Step 3:** Procedure adapted from Ono *et al. Synthesis* **1987**, 3, 258-260

To a solution of nitroalkene (3.0 mmol, 1.0 equiv.) and the electrophile (7.5 mmol, 2.5 equiv.) in the appropriate solvent (6 mL, 0.5 M) at 0 °C was added DBU (0.20 to 1.25 equiv.). The resulting solution was then stirred for 4 h at the same temperature. The reaction mixture was eventually quenched by a slow addition of 1 mL of a 1.0 M aqueous solution of HCl. The solution was transferred in a separatory funnel with 20 mL of H<sub>2</sub>O. The organic layer was collected and the organic layer was extracted with 3 x 15 mL of Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was eventually purified by flash column chromatography over silica gel using PE/EtOAc as eluent.

## II.1.c. General sequence 3 (GS3)



**Step 1:** Procedure adapted from *Org. Synth.* **1929**, 9, 66.

In a 250 mL round bottom flask was added nitromethane (10.8 mL, 200 mmol, 1.0 equiv.), aldehyde (200 mmol, 1.0 equiv.) and 40 mL of MeOH. The reaction mixture was cooled down to -10 °C before a solution of sodium hydroxide, prepared by dissolving NaOH (8.4 g, 210 mmol, 1.05 equiv.) in 20 mL of ice-cold water, was added dropwise for a period of 30 min. A white precipitate formed rapidly during the addition of the alkali. The mixture got so thick that stirring became difficult : it may be advisable to add 10 mL MeOH. After 15 min, the pasty mass was converted to a clear solution by the addition of 100-150 mL of water containing crushed ice. The resulting clear solution was then slowly added onto an aqueous solution of HCl made by diluting 40 mL of conc. HCl with 60 mL of H<sub>2</sub>O. The addition was made at such a rate that the stream just fails to break into drops. A pale-yellow crystalline mass separated almost immediately as the alkaline solution came in contact with the acid. The resulting solution was then filtered and the pale-yellow solid was dried *in vacuo*. The resulting nitrostyrenes were used in the next step without further purification.

**Step 2:** Procedure adapted from Mahesh *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 2793-2801.

To a vigorously stirred mixture of nitrostyrene (50 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and MeOH (4:1, 50 mL) was added silica gel (3g/mmol) at rt followed by NaBH<sub>4</sub> (3.78 g, 100 mmol, 2.0 equiv.) portion wise. The reaction mixture was stirred at rt until completion (approx. 2 h, reaction monitored by TLC). The reaction mixture was then quenched with a 1M aqueous solution of HCl and filtered. The silica was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 50 mL). The organic layer was extracted with 3 x 15 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was used in the next step without further purification.

**Step 3:** Procedure adapted from Ono *et al. J. Heterocyclic Chem.* **1994**, 31, 707-710.

To a solution of nitroalkane (10 mmo, 1.0 equiv.) and acetaldehyde (20 mmol, 2.0 equiv.) in MeCN (10 mL, 1.0 M) was added DBU (0.30 mL, 2.0 mmol) at 0 °C and the solution was stirred at 0 °C for 16 h until completion. The solution was diluted with 50 mL of H<sub>2</sub>O and quenched with 1 mL of 1.0 M aqueous solution of HCl and transferred to a separatory funnel. The organic layer was extracted with 5 x 20 mL of Et<sub>2</sub>O, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and solvent was removed under *vacuo*. The resulting orange oil was used in next step without further purification.

**Step 4:** Procedure adapted from Melton *et al. J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2138-2139.

To a solution of nitroalkanol (10 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL, 0.5 M) at 0 °C was added MsCl (0.85 mL, 11 mmol, 1.1 equiv.). The resulting solution was stirred for 15 min at the same temperature before NEt<sub>3</sub> (3.50 mL, 25 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise over a period of 20 min. The reaction mixture was further stirred 2 h until completion (reaction monitored by TLC). The reaction mixture was then diluted with 50 mL of H<sub>2</sub>O and 15 mL of a 1.0 M aqueous solution of HCl to quench the remaining amine. The resulting biphasic mixture was transferred in a separatory funnel. The organic layer was collected and the organic layer was extracted with 3 x 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The resulting dark orange oil was diluted in Petroleum Ether/ Et<sub>2</sub>O solution (70:30), passed through a short plug of silica to remove any polymeric side products, and used in the next step without further purification.

**Step 5:** Michael addition and Henry reaction adapted from Ono *et al. Synthesis* **1987**, *3*, 258-260.

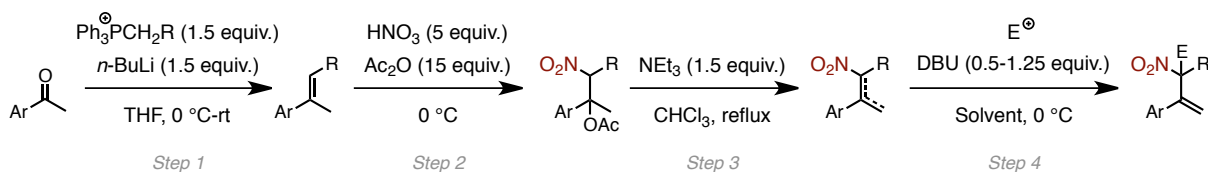
To a solution of nitroalkene (3.0 mmol, 1.0 equiv.) and the electrophile (7.5 mmol, 2.5 equiv.) in MeCN (6 mL, 0.5 M) at 0 °C was added DBU (0.20 to 1.25 equiv.). The reaction mixture was then stirred for 4 h at the same temperature. The solution was quenched by a slow addition of 1 mL of a 1.0 M aqueous solution of HCl. The mixture was transferred in a separatory funnel with 20 mL of H<sub>2</sub>O. The organic layer was collected and the organic layer was extracted with 3 x 15 mL of Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel using PE/EtOAc as eluent.

**Step 5:** Fluorination reaction adapted from Peng *et al. Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4905-4909.

A solution of nitroalkene (4 mmol, 1.0 equiv.) and SelectFluor (1771 mg, 5.0 mmol, 1.25 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL, 0.2 M) was stirred at 0 °C for 15 min. DBU (5.0 mmol, 1.25 equiv.) was then added dropwise at the same temperature and the solution was stirred until completion (approx. 4 h, reaction monitored by TLC). Once the reaction was complete, water was added together with 6 mL of a 1.0 M aqueous solution of HCl. The biphasic mixture was transferred to a separatory funnel. The organic layer was collected and the organic layer was extracted with 3 x 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel using PE/EtOAc as eluent.

*Note:* in the case of benzylic substituents bearing a strong electron-withdrawing group (CF<sub>3</sub>), the reaction must be monitored by TLC and quenched upon completion (approx. 30 min) to avoid degradation of the fluoro allylic nitro compound *via* dehydrofluorination.

### II.1.d. General sequence 4 (GS4)



#### Step 1: Procedure adapted from Martin *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 29, 8976–8977

To a solution of phosphonium bromide (1.5 equiv) in THF at 0 °C was added  $n\text{-BuLi}$  (1.5 equiv). After stirring the reaction mixture for 4 h at the same temperature, the ketone (1.0 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was then stirred overnight, filtered, poured into water and extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , concentrated under reduced pressure. The crude alkene was passed through a small pad of silica using pentane as the eluent and used without further purification in the next step.

#### Step 2: Procedure adapted from Martin *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 29, 8976–8977

In a two-neck round-bottomed flask was added acetic anhydride (28.5 mL, 300 mmol, 15.0 equiv.). The flask was cooled down to -10 °C and 69% nitric acid (4.9 mL, 75 mmol, 5.0 equiv.) was slowly added. The reaction mixture was allowed to warm to 0 °C over 3 h. (CAUTION: a fast addition of the nitric acid can result in a significant increase of the temperature generating high amounts of nitrogen oxide which can potentially lead to explosions). The alkene (20 mmol, 1.0 equiv.) was then added dropwise to the solution and the reaction mixture was stirred for 3 h at 0 °C and quenched at low temperature by the addition of water (300 mL). The resulting mixture was stirred for 1 h. The two phases were separated and the aqueous phase extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 25 mL). The combined organic phases were washed with an aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and water, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The volatile compounds were removed under reduced pressure and the crude product was used in the next step without further purification.

#### Step 3: Procedure adapted from Martin *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 8976-8977.

To a solution of the nitro acetate (1.0 equiv.) in  $\text{CHCl}_3$  (100 mL) was added triethylamine (4.2 mL, 30 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred at reflux until completion (approx. 6 h, up to 16 h for hindered substrates, reaction monitored by TLC). After completion, water was added together with 50 mL of a 0.10 M aqueous solution of HCl. The biphasic mixture was transferred to a separatory funnel. The organic layer was collected and the organic layer was extracted with 3 x 20 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude residue was passed through a small pad of silica to remove any traces of polymeric residue using a 5%  $\text{Et}_2\text{O}$  in PE solution. The crude residue was used in the next step without further purification.

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

To a solution of nitroalkene (3.0 mmol, 1.0 equiv.) and electrophile (7.5 mmol, 2.5 equiv.) in the appropriate solvent (6 mL, 0.5 M), was added DBU (0.20 to 1.25 equiv.) at 0 °C; the resulting solution was stirred for 4 h at 0 °C. The solution was quenched by a slow addition of 1 mL of a 0.10 M aqueous solution of HCl. The solution was transferred in a separatory funnel with 20 mL of H<sub>2</sub>O. The organic layer was collected, and the organic layer was extracted with 3 x 15 mL of Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel using PE/EtOAc as eluent.

**Step 4:** Fluorination reaction adapted from Peng *et al. Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4905-4909.

A solution of nitroalkene (4 mmol, 1.0 equiv.) and SelectFluor (1771 mg, 5.0 mmol, 1.25 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL, 0.2 M) was stirred at 0 °C for 15 min. DBU (5.0 mmol, 1.25 equiv.) was then added dropwise at 0 °C and the solution was stirred until completion (approx. 4 h). After completion, water was added together with 6 mL of 0.10 M aqueous solution of HCl. The biphasic mixture was transferred to a separatory funnel, the organic layer was collected, and the organic layer was extracted with 3 x 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel using PE/EtOAc as eluent.

### **II.1.e. General procedure for the synthesis of Grignard reagents (GSA)**

Procedure adapted from Piller *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6802-6806.

Titration method from Krasovskiy *et al. Synthesis* **2006**, 5, 0890-0891.

Magnesium turnings (182 mg, 7.5 mmol, 1.5 equiv.) and oven dried LiCl (318 mg, 7.5 mmol, 1.5 equiv.) were placed in a dry round bottom flask equipped with a magnetic stirrer and a septum under argon. Freshly distilled THF (5 mL, 1 M) was added. Then, the magnesium was activated with 1,2-dibromoethane (0.1 mL, 0.001 mmol). The resulting mixture was stirred for 5 min. The bromobenzene derivative was then added dropwise and the reaction mixture was stirred for 2 h. The resulting Grignard reagent was finally titrated and used immediately.

### **II.1.f. Preparation of CuCN•2LiCl solution (GSB)**

In a dry tube equipped with a magnetic stirrer were added CuCN (448 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.), and oven dried LiCl (424 mg, 10.0 mmol, 2.0 equiv.). The tube was then sealed and put under vacuum for 1 h. The tube was then put under argon and freshly distilled THF (10 mL, 0.5 M) was added. Stirring was continued until all salts were dissolved.

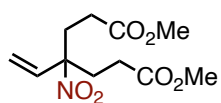
### **II.1.g. General procedure for the synthesis of substituted alkenes (GPA)**

In a dry round bottom flask equipped with a magnetic stirrer and a septum under argon was added the allylic nitroalkane derivative (0.5 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.5 mL, 0.2 M). CuCN•2LiCl was then added in one portion (0.05 mL, 0.025 mmol, 0.05 equiv.)\*. The resulting mixture was cooled down to 0°C. The Grignard reagent was then added dropwise and the reaction was stirred for 2 h while slowly warming up to room temperature. After completion, water (5.0 mL) was added together with 1 mL of 0.3 M aqueous solution of HCl. The biphasic mixture was transferred to a separatory funnel, the organic layer was collected, and the organic layer was extracted with 3 x 10 mL of Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed twice with a saturated aqueous solution of K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel using PE/Et<sub>2</sub>O as eluent.

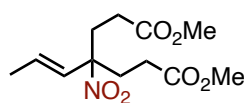
\* For aliphatic Grignard reagents : CuCN•2LiCl was added in one portion (0.50 mL, 0.25 mmol, 0.5 equiv.)

## II.2. List of allylic nitro-compounds and sequence employed for their synthesis

- Synthesized using GS1

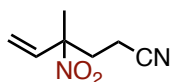


1a

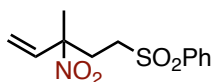


1y

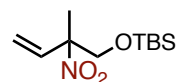
- Synthesized using GS2



1s

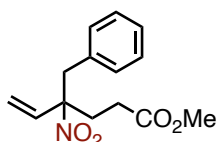


1t

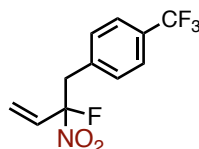


1u

- Synthesized using GS3

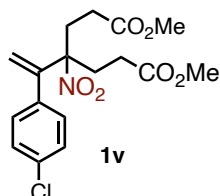


1r

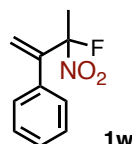


1x

- Synthesized using GS4

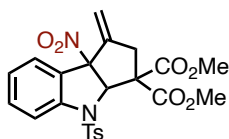


1v



1w

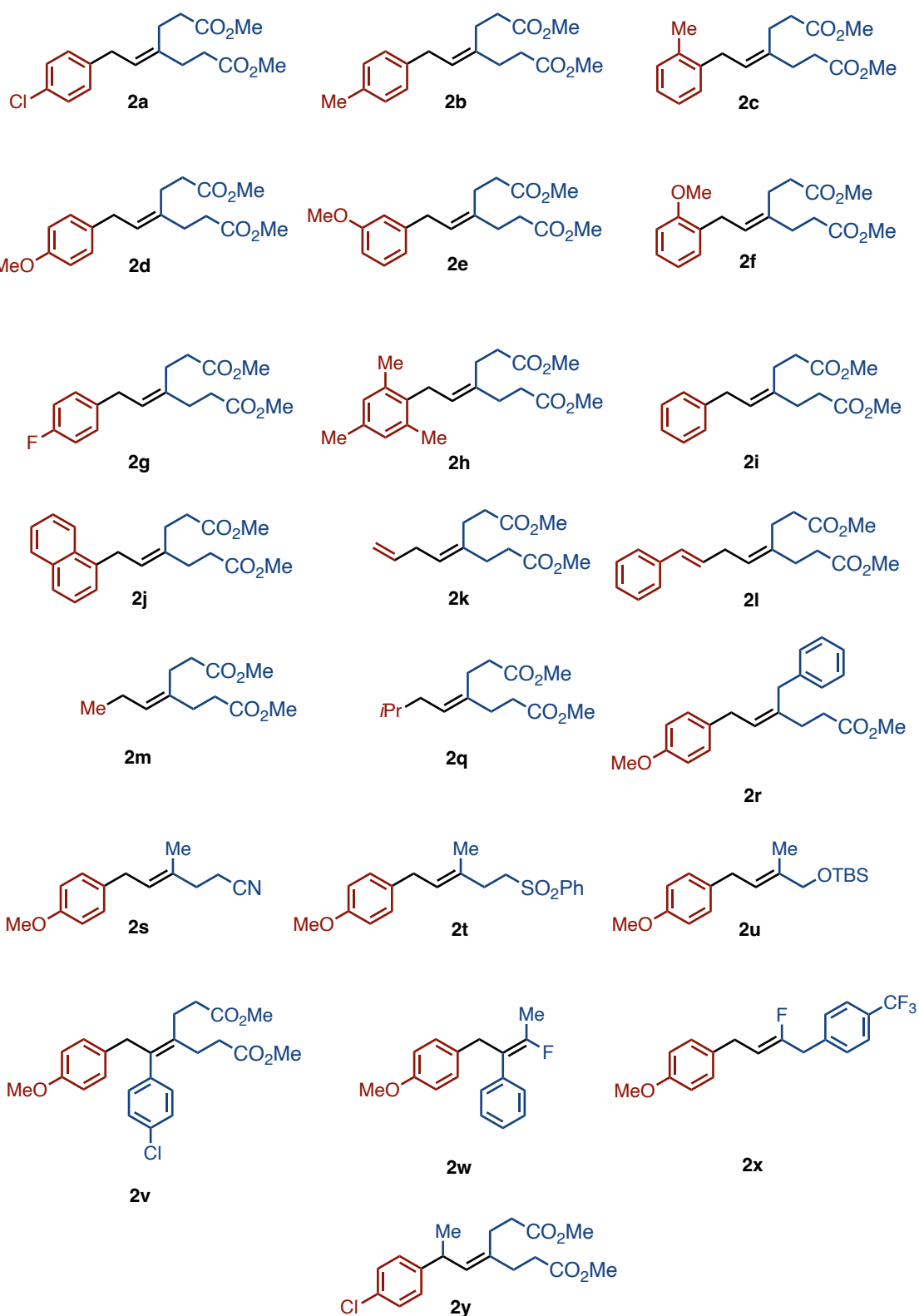
- Synthesized following the literature<sup>[1]</sup>



1z

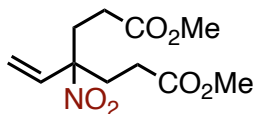
[1] J. Ling, D. Mara, B. Roure, M. Laugeois, M. R. Vitale, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3838-3848

### II.3. List of substituted alkenes



## II.4. Spectral data and experimental description

### Dimethyl 4-nitro-4-vinylheptanedioate (1a)



**MW (g/mol) :** 259.26

**Molecular formula :** C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>

Prepared following general sequence **GS1**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/AcOEt 95:05 to 90:10) afforded **1a** as a pale-yellow oil in 57% yield (9.8 g, 37.9 mmol).

**Rf** (PE/AcOEt 8:2) = 0.5.

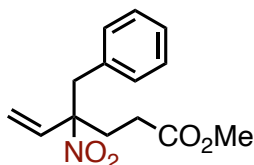
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.19 (dd, *J* = 17.7, 11.2 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 6H), 2.49-2.23 (m, 8H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172.5, 134.2, 118.8, 93.4, 52.1, 32.4, 28.9.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2953 (w), 1732 (s), 1539 (s), 1436 (m), 1364 (m), 1350 (m), 1195 (s), 1172 (s), 986 (w), 891 (w), 840 (w), 801 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>6</sub>]<sup>+</sup> = 282.0948, found: 282.0936.

### Methyl 4-benzyl-4-nitrohex-5-enoate (1r)



**MW (g/mol) :** 263.29

**Molecular formula :** C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GS3**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90:10 to 80:20) afforded **1f** as a colorless oil in 40% yield (352 mg, 1.34 mmol).

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.46.

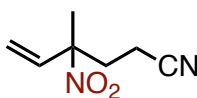
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.8 Hz, 3H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.16 (ddd, *J* = 17.8, 11.3, 0.8 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.38-3.26 (m, 2H), 2.55-2.27 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172.7, 134.7, 133.7, 130.3, 128.5, 127.7, 118.0, 94.7, 51.9, 45.6, 30.7, 28.9.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 3031 (w), 2952 (w), 1734 (s), 1604 (w), 1538 (s), 1496 (w), 1454 (w), 1436 (w), 1418 (w), 1379 (w), 1351 (w), 1303 (w), 1198 (m), 1174 (m), 1082 (w), 1030 (w), 991 (w), 937 (w), 896 (w), 841 (w), 727 (w), 701 (s), 673 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 286.1050, found: 286.1045.

#### 4-Methyl-4-nitrohex-5-enenitrile (1s)



**MW (g/mol):** 154.17

**Molecular formula:** C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Prepared following general sequence **GS2**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90:10 to 75:25) afforded **1b** as a pale yellow oil in 47% yield (217 mg, 1.41 mmol).

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.19.

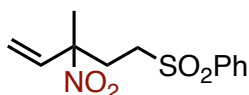
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.15 (ddd, *J* = 17.3, 10.9, 1.7 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 10.9, 1.8 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 17.4, 1.7 Hz, 1H), 2.51-2.33 (m, 4H), 1.75 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 135.5, 119.1, 118.3, 89.9, 34.7, 22.2, 12.9.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2997 (w), 2250 (w), 1642 (w), 1538 (s), 1418 (m), 1386 (m), 1345 (m), 1100 (w), 994 (w), 944 (w), 857 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 177.0634, found: 177.0622.

#### [(3-Methyl-3-nitropent-4-en-1-yl)sulfonyl]benzene (1t)



**MW (g/mol):** 269.32

**Molecular formula:** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S

Prepared following general sequence **GS2**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95:05 to 85:15) afforded **1c** as a white gum in 61% yield (493 mg, 1.83 mmol).

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.10.

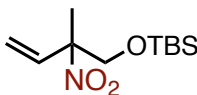
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.94-7.87 (m, 2H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 6.09 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.17-3.00 (m, 2H), 2.52-2.35 (m, 2H), 1.68 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 138.4, 135.6, 134.2, 129.5, 128.0, 118.7, 89.5, 51.6, 31.8, 22.8.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 3066 (w), 1907 (w), 1538 (s), 1446 (m), 1304 (s), 1290 (s), 1144 (s), 1085 (m), 943 (m), 793 (m), 741 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> = 292.0614, found: 292.0610.

**tert-Butyldimethyl[(2-methyl-2-nitrobut-3-en-1-yl)oxy]silane (1u)**



**MW (g/mol):** 245,39

**Molecular formula:** C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>Si

Prepared following general sequence **GS2**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:05 to 85:15) afforded **1d** as a colorless oil in 49% yield (361 mg, 1.47 mmol)

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 95:05) = 0.52.

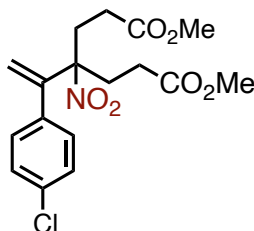
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.17 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 134.9, 118.5, 92.0, 68.8, 25.7, 18.7, 18.2, -5.6, -5.6.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2953 (w), 2931 (w), 2858 (w), 1546 (s), 1463 (s), 1254 (m), 1109 (s), 938 (w), 835 (s), 777 (s), 670 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>LiNO<sub>3</sub>Si]<sup>+</sup> = 252.1602, found: 252.1607.

**Dimethyl 4-(1-(4-chlorophenyl)vinyl)-4-nitroheptanedioate (1v)**



**MW (g/mol) :** 369.80

**Molecular formula :** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>6</sub>

Prepared following general sequence **GS4**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95:05 to 85:15) afforded **1h** as a pale-yellow gum in 61% yield (1.124 g, 3.04 mmol).

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.1.

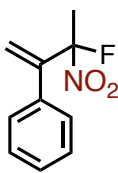
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.69 (s, 6H), 2.55 (ddd, *J* = 13.6, 11.8, 5.0 Hz, 2H), 2.41-2.21 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172.3, 145.3, 136.8, 134.7, 129.7, 128.9, 121.8, 95.4, 52.2, 29.0, 28.8

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2955 (w), 1737 (s), 1543 (s), 1438 (m), 1346 (w), 1199 (m), 1178 (m), 1045 (w), 777 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNaO<sub>6</sub>]<sup>+</sup> = 392.0871, found: 392.0878.

**(3-Fluoro-3-nitrobut-1-en-2-yl)benzene (1w)**



**MW (g/mol) :** 195.07

**Molecular formula :** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub>

Prepared following general sequence **GS4**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 100:00 to 90:10) afforded **1i** as a pale-yellow oil in 53% yield (310 mg, 1.59 mmol).

**R<sub>f</sub>** (PE/DCM 9:1) = 0.34.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.28-7.23 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 2H), 5.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 19.7 Hz, 3H).

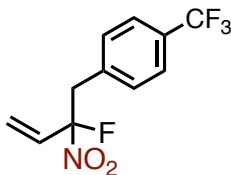
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 143.7 (d, *J* = 21.2 Hz), 135.8, 128.9, 128.6, 128.4 (d, *J* = 1.4 Hz), 122.4 (d, *J* = 7.9 Hz), 118.6 (d, *J* = 237.9 Hz), 23.5 (d, *J* = 24.2 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -110.98 (q, *J* = 19.7 Hz, 1F).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 3026 (w), 1691 (m), 1552 (s), 1494 (w), 1445 (l), 1428 (m), 1386 (m), 1370 (m), 1198 (m), 1021 (s), 745 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F]<sup>+</sup> = 149.0761, found: 149.0760.

**1-(2-Fluoro-2-nitrobut-3-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene (1x)**



**MW (g/mol) :** 263.19

**Molecular formula :** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>

Prepared following general sequence **GS3**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 100:00 to 90:10) afforded **1f** as a pale-yellow oil in 30% yield (234 mg, 0.89 mmol).

**R<sub>f</sub>** (PE:Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0,70.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.24 (ddd, *J* = 17.2, 11.0 Hz, *J<sub>F</sub>* = 18.3, 1H), 5.74 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 11.0, *J<sub>F</sub>* = 1.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J<sub>F</sub>* = 25.1, 1H), 3.51 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J<sub>F</sub>* = 17.4, 1H).

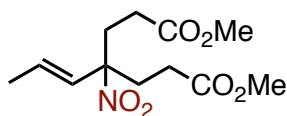
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 134.8 (d, *J<sub>F</sub>* = 1.5 Hz), 130.7 (d, *J<sub>F</sub>* = 0.9 Hz), 130.5 (q, *J<sub>F</sub>* = 32.6 Hz), 130.3 (d, *J<sub>F</sub>* = 22.1 Hz), 125.6 (q, *J<sub>F</sub>* = 3.7 Hz), 123.9 (q, *J<sub>F</sub>* = 272.2 Hz), 122.1 (d, *J<sub>F</sub>* = 10.0 Hz), 117.5 (d, *J<sub>F</sub>* = 244.0 Hz), 43.0 (d, *J<sub>F</sub>* = 21.4 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -62.76 (s, 3F), -131.87 (dt, *J* = 26.5, 17.8 Hz, 1F).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2998 (w), 1621 (w), 1566 (s), 1420 (w), 1359 (w), 1323 (s), 1255 (w), 1166 (m), 1122 (s), 1067 (s), 956 (m) 853 (w), 630 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 217.0635, found: 217.0604.

**Dimethyl (*E*)-4-nitro-4-(prop-1-en-1-yl)heptanedioate (1y)**



**MW (g/mol):** 273,28

**Molecular formula:** C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>

Prepared following general sequence **GS1**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95:05 to 80:20) afforded **3a** as a pale-yellow oil in 52% yield (983 mg, 3.60 mmol).

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.19.

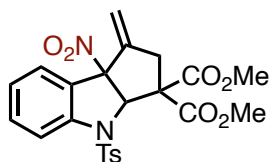
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 5.84-5.71 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.47-2.19 (m, 8H), 1.82-1.76 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 172.5, 130.2, 127.4, 93.0, 52.0, 32.2, 28.9, 18.2.

**IR (neat) cm<sup>-1</sup>:** 2949 (w), 1730 (s), 1536 (s), 1439 (m), 1354 (m), 1345 (m), 1201 (s), 1178 (s), 992 (w), 883 (w), 841 (w), 801 (w).

**HRMS *m/z*** (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>6</sub>]<sup>+</sup> = 296.1105, found: 296.1103.

**Dimethyl 1-methylene-8b-nitro-4-tosyl-1,3a,4,8b-tetrahydrocyclopenta[*b*]indole-3,3(2*H*)-dicarboxylate (1z)**



**MW (g/mol):** 273,28

**Molecular formula:** C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S

Prepared following procedure from the literature<sup>[1]</sup>.

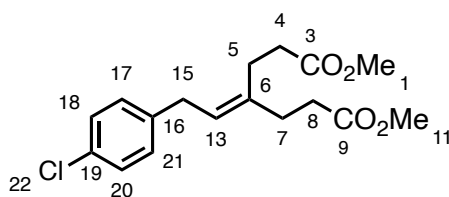
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.72 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 4H), 7.23 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.25 (dt, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.17 (dt, *J* = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.07 (dt, *J* = 16.1, 2.5 Hz, 1H), 2.93 (dq, *J* = 16.1, 1.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 169.6, 167.3, 145.3, 144.0, 143.2, 132.8, 132.3, 129.9, 127.7, 127.4, 127.2, 126.3, 118.3, 110.5, 100.1, 73.3, 63.9, 53.8, 53.6, 40.5, 21.8.

The spectroscopic data of the product were identical with those reported in the literature<sup>[1]</sup>.

[1] J. Ling, D. Mara, B. Roure, M. Laugeois, M. R. Vitale, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3838-3848

**Dimethyl 4-(2-(4-chlorophenyl)ethylidene)heptanedioate (2a)**



**MW (g/mol) :** 324.80

**Molecular formula :** C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 80:20) afforded **2a** as a pale-yellow oil in 82% yield (119 mg, 0.366 mmol).

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.31.

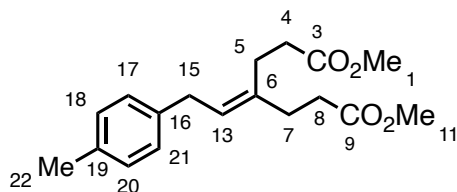
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>(17,21)</sub>), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>(18,20)</sub>), 5.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 3.65 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.61 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.47 – 2.33 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.5 (C<sub>(3/9)</sub>), 173.4 (C<sub>(3/9)</sub>), 139.4 (C<sub>(16)</sub>), 137.3 (C<sub>(6)</sub>), 131.7 (C<sub>(19)</sub>), 129.6 (C<sub>(17,21)</sub>), 128.5 (C<sub>(18,20)</sub>), 125.0 (C<sub>(13)</sub>), 51.7 (C<sub>(1/11)</sub>), 51.6 (C<sub>(1/11)</sub>), 33.2 (C<sub>(5)</sub>), 32.83 (C<sub>(4/8)</sub>), 32.79 (C<sub>(4/8)</sub>), 31.3 (C<sub>(15)</sub>), 25.6 (C<sub>(7)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2951 (w), 1732 (s), 1490 (w), 1435 (m), 1357 (w), 1296 (w), 1253 (w), 1194 (w), 1161 (s), 1090 (w), 1014 (m), 984 (w), 870 (w), 816 (w), 701 (w), 656 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 325.1201, found: 325.1197.

**Dimethyl 4-(2-(*p*-tolyl)ethylidene)heptanedioate (2b)**



**MW (g/mol) :** 304.39

**Molecular formula :** C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 100:00 to 90:10) afforded **2b** as a pale-yellow oil in 82% yield (114 mg, 0.375 mmol).

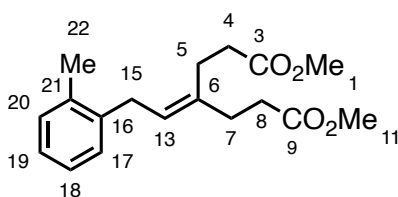
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.45.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>(17,21)</sub>), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>(18,20)</sub>), 5.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 3.67 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.64 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.50 – 2.34 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>), 2.31 (s, 3H, H<sub>(22)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.7 (C<sub>(3/9)</sub>), 173.6 (C<sub>(3/9)</sub>), 137.9 (C<sub>(6)</sub>), 136.5 (C<sub>(16)</sub>), 135.5 (C<sub>(19)</sub>), 129.2 (C<sub>(17,21)</sub>), 128.2 (C<sub>(18,20)</sub>), 126.0 (C<sub>(13)</sub>), 51.8 (C<sub>(1/11)</sub>), 51.7 (C<sub>(1/11)</sub>), 33.5 (C<sub>(15)</sub>), 33.03 (C<sub>(4/8)</sub>), 33.01 (C<sub>(4/8)</sub>), 31.5 (C<sub>(5)</sub>), 25.7 (C<sub>(7)</sub>), 21.1 (C<sub>(22)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2951 (w), 1732 (s), 1514 (w), 1436 (m), 1369 (w), 1294 (w), 1258 (w), 1196 (m), 1167 (s), 1125 (w), 1098 (w), 1021 (w), 975 (w), 895 (w), 840 (w), 802 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 327.1567, found: 327.1559.

**Dimethyl 4-(2-(*o*-tolyl)ethylidene)heptanedioate (2c)****MW (g/mol)** : 304.39**Molecular formula** : C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **2c** as a pale-yellow oil in 83% yield (116 mg, 0.381 mmol).

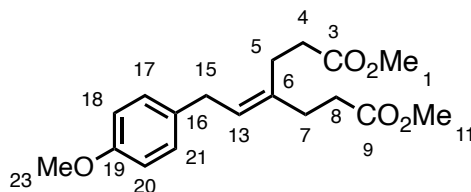
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) = 0.26.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.16 – 7.08 (m, 4H, H<sub>(17,18,19,20,21)</sub>), 5.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 3.68 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.63 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.52 – 2.36 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>), 2.28 (s, 3H, H<sub>(22)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.62 (C<sub>(3/9)</sub>), 173.57 (C<sub>(3/9)</sub>), 139.2 (C<sub>(6)</sub>), 136.8 (C<sub>(21)</sub>), 136.2 (C<sub>(16)</sub>), 130.2 (C<sub>(20)</sub>), 128.5 (C<sub>(17)</sub>), 126.2 (C<sub>(18)</sub>), 126.1 (C<sub>(19)</sub>), 125.1 (C<sub>(13)</sub>), 51.8 (C<sub>(1/11)</sub>), 51.6 (C<sub>(1/11)</sub>), 33.0 (C<sub>(4/8)</sub>), 32.8 (C<sub>(4/8)</sub>), 31.6 (C<sub>(15)</sub>), 31.5 (C<sub>(5)</sub>), 25.7 (C<sub>(7)</sub>), 19.6 (C<sub>(22)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2950 (w), 1732 (s), 1604 (w), 1491 (w), 1435 (m), 1356 (w), 1251 (m), 1194 (w), 1161 (s), 1106 (w), 1075 (w), 1029 (w), 985 (w), 872 (w), 838 (w), 742 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 327.1567, found: 327.1557.

**Dimethyl 4-(2-(4-methoxyphenyl)ethylidene)heptanedioate (2d)****MW (g/mol)** : 320.16**Molecular formula** : C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 80:20) afforded **2d** as a pale-yellow oil in 89% yield (124 mg, 0.405 mmol).

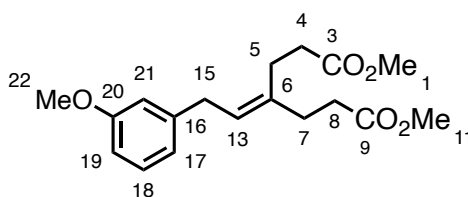
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.21.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>(17,21)</sub>), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>(18,20)</sub>), 5.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 3.75 (s, 3H, H<sub>(23)</sub>), 3.64 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.61 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.48 – 2.32 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.5 (C<sub>(3/9)</sub>), 173.4 (C<sub>(3/9)</sub>), 157.8 (C<sub>(19)</sub>), 136.3 (C<sub>(6)</sub>), 132.9 (C<sub>(16)</sub>), 129.1 (C<sub>(17,21)</sub>), 126.0 (C<sub>(13)</sub>), 113.8 (C<sub>(18,20)</sub>), 55.2 (C<sub>(23)</sub>), 51.6 (C<sub>(1/11)</sub>), 51.5 (C<sub>(1/11)</sub>), 32.8 (C<sub>(4,5,8)</sub>), 31.3 (C<sub>(15)</sub>), 25.5 (C<sub>(7)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2950 (w), 2837 (w), 1732 (s), 1599 (w), 1586 (w), 1490 (w), 1435 (m), 1356 (w), 1249 (s), 1194 (w), 1160 (s), 1077 (w), 1031 (m), 984 (w), 872 (w), 747 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> = 343.1516, found: 343.1507.

**Dimethyl 4-(2-(3-methoxyphenyl)ethylidene)heptanedioate (2e)****MW (g/mol) :** 320.39**Molecular formula :** C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10 to 80:20) afforded **2e** as a pale-yellow oil in 63% yield (93 mg, 0.290 mmol).

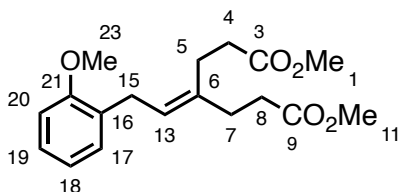
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.23.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>(18)</sub>), 6.72 (m, 3H, H<sub>(17,19,20,21)</sub>), 5.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>(23)</sub>), 3.66 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.63 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.49 – 2.34 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.6 (C<sub>(3/9)</sub>), 173.5 (C<sub>(3/9)</sub>), 159.8 (C<sub>(20)</sub>), 142.6 (C<sub>(16)</sub>), 136.9 (C<sub>(6)</sub>), 129.4 (C<sub>(18)</sub>), 125.4 (C<sub>(13)</sub>), 120.7 (C<sub>(17)</sub>), 114.1 (C<sub>(21)</sub>), 111.3 (C<sub>(19)</sub>), 55.2 (C<sub>(23)</sub>), 51.74 (C<sub>(1/11)</sub>), 51.65 (C<sub>(1/11)</sub>), 33.9 (C<sub>(15)</sub>), 32.9 (C<sub>(4,8)</sub>), 31.4 (C<sub>(5)</sub>), 25.7 (C<sub>(7)</sub>).

**IR (neat) cm<sup>-1</sup> :** 2951 (w), 2837 (w), 1732 (s), 1599 (w), 1584 (w), 1488 (w), 1435 (m), 1356 (w), 1256 (w), 1194 (w), 1159 (s), 1078 (w), 1041 (m), 984 (w), 863 (w), 778 (w), 734 (w), 694 (m).

**HRMS *m/z*** (ESI+) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> = 343.1516, found: 343.1504.

**Dimethyl 4-(2-(2-methoxyphenyl)ethylidene)heptanedioate (2f)****MW (g/mol) :** 320.39**Molecular formula :** C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **2f** as a pale-yellow oil in 75% yield (111 mg, 0.346 mmol).

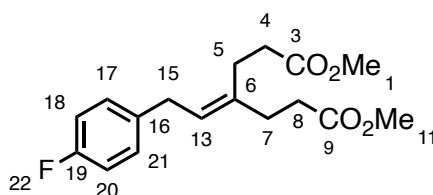
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.25.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.17 (td, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H, H<sub>(19)</sub>), 7.08 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H, H<sub>(17)</sub>), 6.87 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, H<sub>(18)</sub>), 6.83 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H<sub>(20)</sub>), 5.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 3.82 (s, 3H, H<sub>(23)</sub>), 3.67 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.62 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.51 – 2.33 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.7 (C<sub>(3,9)</sub>), 157.3 (C<sub>(21)</sub>), 136.4 (C<sub>(6)</sub>), 129.3 (C<sub>(16,17)</sub>), 127.2 (C<sub>(19)</sub>), 125.2 (C<sub>(13)</sub>), 120.5 (C<sub>(18)</sub>), 110.2 (C<sub>(20)</sub>), 55.3 (C<sub>(23)</sub>), 51.6 (C<sub>(1/11)</sub>), 51.5 (C<sub>(1/11)</sub>), 33.0 (C<sub>(4,8)</sub>), 31.6 (C<sub>(5)</sub>), 28.1 (C<sub>(15)</sub>), 25.6 (C<sub>(7)</sub>).

**IR (neat) cm<sup>-1</sup> :** 2950 (w), 2838 (w), 1732 (s), 1599 (w), 1587 (w), 1492 (w), 1456 (w), 1436 (m), 1356 (w), 1290 (w), 1240 (s), 1194 (w), 1160 (s), 1108 (w), 1076 (w), 1050 (w), 1028 (m), 984 (w), 874 (w), 837 (w), 753 (s).

**HRMS *m/z*** (ESI+) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> = 343.1516, found: 343.1504.

**Dimethyl 4-(2-(4-fluorophenyl)ethylidene)heptanedioate (2g)****MW (g/mol) :** 308.35**Molecular formula :** C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:05 to 90:10) afforded **2g** as a pale-yellow oil in 87% yield (58 mg, 0.188 mmol).

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.27.

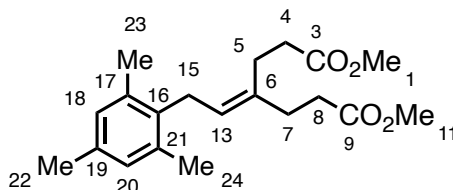
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.09 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 2H, H<sub>(aromatic)</sub>), 6.95 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>(aromatic)</sub>), 5.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 3.67 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.63 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.49 – 2.34 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.6 (C<sub>(3/9)</sub>), 173.5 (C<sub>(3/9)</sub>), 161.4 (d, *J* = 243.6 Hz, C<sub>(19)</sub>), 137.0 (C<sub>(6)</sub>), 136.63 (d, *J* = 3.2 Hz, C<sub>(16)</sub>), 129.7 (C<sub>(17/21)</sub>), 129.6 (C<sub>(17/21)</sub>), 125.5 (C<sub>(13)</sub>), 115.4 (C<sub>(18/20)</sub>), 115.2 (C<sub>(18/20)</sub>), 51.8 (C<sub>(1/11)</sub>), 51.7 (C<sub>(1/11)</sub>), 33.1 (C<sub>(15)</sub>), 33.0 (C<sub>(4,8)</sub>), 31.4 (C<sub>(5)</sub>), 25.7 (C<sub>(7)</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 113.93 (s, 1F).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2952 (w), 1733 (s), 1602 (w), 1508 (m), 1436 (w), 1358 (w), 1296 (w), 1219 (m), 1196 (w), 1158 (m), 1094 (w), 1076 (w), 985 (w), 827 (w), 748 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 309.1497, found: 309.15.

**Dimethyl 4-(2-mesitylethylidene)heptanedioate (2h)****MW (g/mol) :** 332.44**Molecular formula :** C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10 to 80:20) afforded **2h** as a pale-yellow oil in 85% yield (141 mg, 0.424 mmol).

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.34.

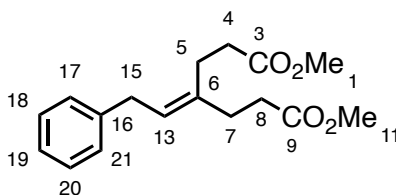
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.84 (s, 2H, H<sub>(18,20)</sub>), 5.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 3.72 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.60 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.58 – 2.30 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>), 2.26 (s, 3H, H<sub>(24)</sub>), 2.24 (s, 6H, H<sub>(22,23)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.7 (C<sub>(3/9)</sub>), 173.6 (C<sub>(3/9)</sub>), 136.2 (C<sub>(17,21)</sub>), 136.1 (C<sub>(6)</sub>), 135.4 (C<sub>(19)</sub>), 134.8 (C<sub>(16)</sub>), 128.9 (C<sub>(18,20)</sub>), 125.1 (C<sub>(13)</sub>), 51.8 (C<sub>(1/11)</sub>), 51.6 (C<sub>(1/11)</sub>), 33.0 (C<sub>(4)</sub>), 32.7 (C<sub>(8)</sub>), 31.5 (C<sub>(5)</sub>), 28.0 (C<sub>(15)</sub>), 25.8 (C<sub>(7)</sub>), 20.9 (C<sub>(24)</sub>), 20.1 (C<sub>(22,23)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2950 (w), 1735 (s), 1613 (w), 1484 (w), 1436 (m), 1355 (w), 1297 (w), 1250 (w), 1195 (m), 1163 (s), 1075 (w), 1029 (w), 985 (w), 889 (w), 851 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 355.1880, found: 355.1863.

**Dimethyl 4-(2-phenylethylidene)heptanedioate (2i)**



**MW (g/mol) :** 290.36

**Molecular formula :** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 100:00 to 90:10) afforded **2i** as a pale-yellow oil in 85% yield (114 mg, 0.393 mmol).

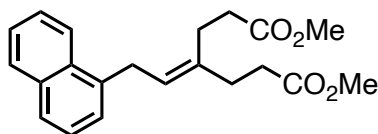
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) = 0.09.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.28 (m, 2H, H<sub>(17,21)</sub>), 7.21 – 7.11 (m, 3H, H<sub>(18,19,20)</sub>), 5.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 3.67 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.63 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.52 – 2.35 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>).  
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.7 (C<sub>(3/9)</sub>), 173.6 (C<sub>(3/9)</sub>), 141.0 (C<sub>(16)</sub>), 136.8 (C<sub>(6)</sub>), 128.5 (C<sub>(17,21)</sub>), 128.4 (C<sub>(18,20)</sub>), 126.0 (C<sub>(19)</sub>), 125.7 (C<sub>(13)</sub>), 51.8 (C<sub>(1/11)</sub>), 51.7 (C<sub>(1/11)</sub>), 33.9 (C<sub>(15)</sub>), 33.0 (C<sub>(4,8)</sub>), 31.5 (C<sub>(5)</sub>), 25.7 (C<sub>(7)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2952 (w), 1731 (s), 1600 (w), 1495 (w), 1437 (m), 1369 (w), 1197 (m), 1170 (s), 1025 (w), 974 (w), 749 (w), 695 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 313.1410, found: 313.1403.

**Dimethyl 4-(2-(naphthalen-1-yl)ethylidene)heptanedioate (2j)**



**MW (g/mol) :** 340.42

**Molecular formula :** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **2j** as a pale-yellow oil in 66% yield (103 mg, 0.303 mmol).

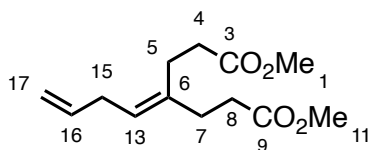
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.29.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (dtd, *J* = 14.1, 6.9, 1.6 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.7, 173.6, 137.1, 137.1, 134.0, 132.0, 128.8, 126.9, 126.0, 125.7, 125.7, 125.7, 125.4, 123.9, 51.8, 51.7, 33.0, 32.9, 31.5, 31.3, 25.9.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2949 (w), 1731 (s), 1434 (m), 1355 (w), 1253 (w), 1194 (m), 1162 (m), 1016 (w), 984 (w), 876 (w), 791 (m), 775 (m), 498 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 341.1747, found: 341.1740.

**Dimethyl 4-(but-3-en-1-ylidene)heptanedioate (2k)****MW (g/mol)** : 240.30**Molecular formula** : C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **2k** as a pale-yellow oil in 54% yield (61 mg, 0.254 mmol).

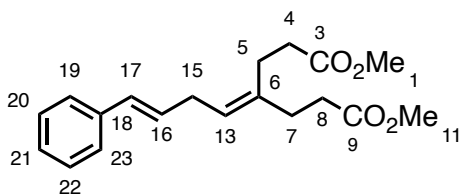
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.33.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 5.75 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.1 Hz, 1H, H<sub>(16)</sub>), 5.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 5.01 – 4.90 (m, 2H, H<sub>(17)</sub>), 3.65 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.64 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 2.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.45 – 2.28 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.7 (C<sub>(3/9)</sub>), 173.6 (C<sub>(3/9)</sub>), 137.02 (C<sub>(6/16)</sub>), 136.95 (C<sub>(6/16)</sub>), 124.1 (C<sub>(13)</sub>), 114.8 (C<sub>(17)</sub>), 51.74 (C<sub>(1/11)</sub>), 51.67 (C<sub>(1/11)</sub>), 33.0 (C<sub>(4,8)</sub>), 32.0 (C<sub>(15)</sub>), 31.5 (C<sub>(5)</sub>), 25.6 (C<sub>(7)</sub>).

**IR (neat) cm<sup>-1</sup>** : 2954 (w), 1732 (s), 1438 (w), 1174 (m), 1062 (w), 984 (w).

**HRMS *m/z*** (ESI+) calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 263.1254, found: 263.1251.

**Dimethyl 4-(4-phenylbut-3-en-1-ylidene)heptanedioate (2l)****MW (g/mol)** : 316.17**Molecular formula** : C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **2l** as a mixture of *E* and *Z* diastereoisomers in 31% yield (35 mg, 0.111 mmol, *E/Z* = 60:40).

Major Isomer *E***R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.33.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.26 – 7.10 (m, 5H, H<sub>(aromatic)</sub>), 6.29 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H<sub>(17)</sub>), 6.08 (dt, *J* = 15.9, 6.4 Hz, 1H, H<sub>(16)</sub>), 5.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 3.59 (s, 6H, H<sub>(1/11)</sub>), 2.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.41 – 2.21 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.7, 173.6, 137.7, 137.3, 130.2, 128.8, 128.6, 128.3, 127.1, 126.1, 124.2, 51.8, 51.74, 33.0, 31.5, 31.2, 25.7.

Minor Isomer *Z***R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.33.

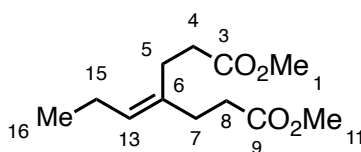
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.26 – 7.10 (m, 5H, H<sub>(aromatic)</sub>), 6.37 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H<sub>(17)</sub>), 5.51 (dt, *J* = 11.5, 7.3 Hz, 1H, H<sub>(16)</sub>), 5.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 3.58 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.57 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 2.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.41 – 2.21 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.7, 173.5, 137.4, 136.9, 130.8, 129.4, 128.6, 128.9, 126.1, 126.8, 125.2, 51.74, 51.71, 32.8, 31.5, 27.3, 25.7

**IR (neat) cm<sup>-1</sup>** : 2951 (w), 1736 (s), 1494 (w), 1436 (w), 1168 (w), 994 (w), 748 (w), 699 (w).

**HRMS *m/z*** (ESI+) calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 317.1747, found: 317.1730.

**Dimethyl 4-propylideneheptanedioate (2m)**



**MW (g/mol) :** 228.29

**Molecular formula :** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **2m** as a pale-yellow oil in 43% yield (49 mg, 0.215 mmol).

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.39.

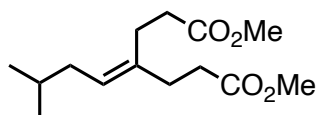
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 5.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 3.65 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 3.64 (s, 3H, H<sub>(1/11)</sub>), 2.42 – 2.25 (m, 8H, H<sub>(4,5,7,8)</sub>), 1.99 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H<sub>(16)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.8 (C<sub>(3/9)</sub>), 173.7 (C<sub>(3/9)</sub>), 135.0 (C<sub>(6)</sub>), 129.1 (C<sub>(13)</sub>), 51.7 (C<sub>(1/11)</sub>), 51.6 (C<sub>(1/11)</sub>), 33.1 (C<sub>(4,8)</sub>), 31.5 (C<sub>(5)</sub>), 25.5 (C<sub>(7)</sub>), 21.1 (C<sub>(15)</sub>), 14.5 (C<sub>(16)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2954 (w), 1733 (s), 1436 (m), 1358 (w), 1254 (w), 1195 (m), 1165 (s), 1056 (w), 1023 (w), 984 (w), 893 (w), 859 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 251.1254, found: 251.1244.

**Dimethyl 4-(3-methylbutylidene)heptanedioate (2q)**



**MW (g/mol) :** 256.34

**Molecular formula :** C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **2q** as a pale-yellow oil in 38% yield (22 mg, 0.086 mmol).

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.62.

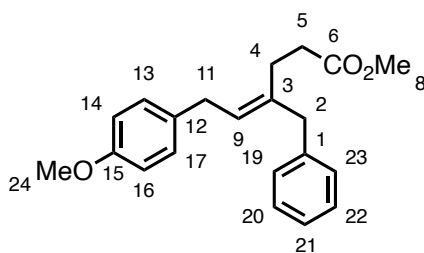
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 5.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 6H), 1.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.55 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.8, 136.1, 126.4, 51.7, 51.7, 36.8, 33.2, 33.0, 31.6, 28.9, 25.6, 22.4.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2954 (m), 2813 (w), 1740 (s), 1436 (m), 1417 (w), 1254 (w), 1168 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 279.1567, found: 279.1570.

**Methyl 4-benzyl-6-(4-methoxyphenyl)hex-4-enoate (2r)**



**MW (g/mol) :** 324.42

**Molecular formula :** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1r**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 100:00 to 95:05) afforded **2r** as two separated *E* and *Z* diastereoisomers in 71% yield (115 mg, 0.355 mmol, *E/Z* = 53:47).

Major Isomer *E*

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.60.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>(19,23)</sub>), 7.23 – 7.17 (m, 3H, H<sub>(20,21,22)</sub>), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(13,17)</sub>), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(14,16)</sub>), 5.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>(9)</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>(24)</sub>), 3.65 (s, 3H, H<sub>(8)</sub>), 3.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>(11)</sub>), 3.37 (s, 2H, H<sub>(2)</sub>) 2.44 – 2.32 (m, 4H, H<sub>(4,5)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.7 (C<sub>(6)</sub>), 158.0 (C<sub>(15)</sub>), 139.9 (C<sub>(1)</sub>), 137.5 (C<sub>(3)</sub>), 133.2 (C<sub>(12)</sub>), 129.3 (C<sub>(13,17)</sub>), 129.0 (C<sub>(20,22)</sub>), 128.5 (C<sub>(19,23)</sub>), 127.8 (C<sub>(9)</sub>), 126.3 (C<sub>(21)</sub>), 114.0 (C<sub>(14,16)</sub>), 55.4 (C<sub>(24)</sub>), 51.7 (C<sub>(8)</sub>), 43.6 (C<sub>(2)</sub>), 33.2 (C<sub>(11)</sub>), 33.0 (C<sub>(4)</sub>), 25.2 (C<sub>(5)</sub>).

Minor Isomer *Z*

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.59.

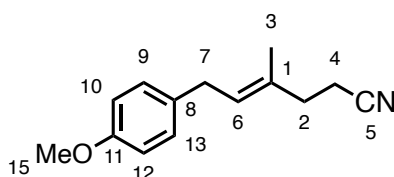
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.32 – 7.27 (m, 2H, H<sub>(19,23)</sub>), 7.24 – 7.18 (m, 3H, H<sub>(20,21,22)</sub>), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(13,17)</sub>), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(14,16)</sub>), 5.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>(9)</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>(24)</sub>), 3.61 (s, 3H, H<sub>(8)</sub>), 3.53 (s, 1H, H<sub>(11)</sub>), 3.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>(2)</sub>), 2.45 – 2.30 (m, 4H, H<sub>(4,5)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.8 (C<sub>(6)</sub>), 158.0 (C<sub>(15)</sub>), 139.6 (C<sub>(1)</sub>), 136.8 (C<sub>(3)</sub>), 133.2 (C<sub>(12)</sub>), 129.4 (C<sub>(13,17)</sub>), 128.63 (C<sub>(20,22)</sub>), 128.59 (C<sub>(19,23)</sub>), 126.23 (C<sub>(21)</sub>), 126.19 (C<sub>(9)</sub>), 114.0 (C<sub>(14,16)</sub>), 55.4 (C<sub>(24)</sub>), 51.6 (C<sub>(8)</sub>), 36.2 (C<sub>(2)</sub>), 33.5 (C<sub>(11)</sub>), 33.0 (C<sub>(4)</sub>), 31.8 (C<sub>(5)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2950 (w), 1736 (s), 1610 (w), 1510 (s), 1435 (w), 1300 (w), 1243 (s), 1172 (m), 1033 (m), 819 (w), 731 (w), 699 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> = 347.1618, found: 347.1612.

**6-(4-Methoxyphenyl)-4-methylhex-4-enitrile (2s)**



**MW (g/mol) :** 215.30

**Molecular formula :** C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO

Prepared following general sequence **GPA** from **1s**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **2s** as a mixture of *E* and *Z* diastereoisomers in 40% yield (56 mg, 0.260 mmol, *E/Z* = 85:15).

Major Isomer *E*

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.38.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>(9,13)</sub>), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>(10,12)</sub>), 5.47 (tq, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H, H<sub>(6)</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>(15)</sub>), 3.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>(7)</sub>), 2.50 – 2.35 (m, 4H, H<sub>(2,4)</sub>), 1.76 (s, 3H, H<sub>(3)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 157.9 (C<sub>(11)</sub>), 132.8 (C<sub>(1)</sub>), 132.0 (C<sub>(8)</sub>), 129.2 (C<sub>(9,13)</sub>), 126.6 (C<sub>(6)</sub>), 119.5 (C<sub>(5)</sub>), 113.9 (C<sub>(10,12)</sub>), 55.3 (C<sub>(15)</sub>), 35.0 (C<sub>(2)</sub>), 33.3 (C<sub>(7)</sub>), 16.3 (C<sub>(4)</sub>), 15.8 (C<sub>(3)</sub>).

Minor Isomer *E*

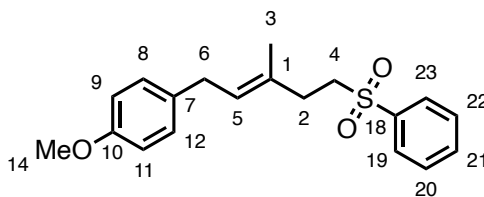
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.38.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>(9,13)</sub>), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>(10,12)</sub>), 5.52 (t, *J* = 7.3, 1H, H<sub>(6)</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>(15)</sub>), 3.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>(7)</sub>), 2.50 – 2.35 (m, 4H, H<sub>(2,4)</sub>), 1.79 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H, H<sub>(3)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 157.9 (C<sub>(11)</sub>), 132.8 (C<sub>(1)</sub>), 131.8 (C<sub>(8)</sub>), 129.2 (C<sub>(9,13)</sub>), 127.8 (C<sub>(6)</sub>), 119.5 (C<sub>(5)</sub>), 114.0 (C<sub>(10,12)</sub>), 55.3 (C<sub>(15)</sub>), 33.2 (C<sub>(7)</sub>), 27.6 (C<sub>(2)</sub>), 22.8 (C<sub>(3)</sub>), 16.0 (C<sub>(4)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2990 (w), 1610 (w), 1510 (s), 1442 (w), 1243 (s), 1176 (m), 1033 (m), 818 (m), 750 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO]<sup>+</sup> = 216.1383, found: 216.1384.

**1-Methoxy-4-(3-methyl-5-(phenylsulfonyl)pent-2-en-1-yl)benzene (2t)****MW (g/mol) :** 330.44**Molecular formula :** C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>S

Prepared following general sequence **GPA** from **1t**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **2t** as a mixture of *E* and *Z* diastereoisomers in 66% yield (74 mg, 0.224 mmol, *E/Z* = 67:33).

Major Isomer E**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.18.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.95 – 7.89 (m, 2H, H<sub>(19,23)</sub>), 7.69 – 7.63 (m, 1H, H<sub>(21)</sub>), 7.57 (dt, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 2H, H<sub>(20,22)</sub>), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(8,12)</sub>), 6.81 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 2H, H<sub>(9,11)</sub>), 5.31 (tdd, *J* = 7.3, 2.7, 1.3 Hz, 1H, H<sub>(5)</sub>), 3.77 (s, 3H, H<sub>(14)</sub>), 3.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>(6)</sub>), 3.22 – 3.15 (m, 4H, 2H, H<sub>(4)</sub>), 2.46 – 2.40 (m, 2H, H<sub>(2)</sub>), 1.68 (s, 3H, H<sub>(3)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 157.93 (C<sub>(10)</sub>), 139.09 (C<sub>(18)</sub>), 133.78 (C<sub>(21)</sub>), 132.86 (C<sub>(7)</sub>), 131.44 (C<sub>(1)</sub>), 129.34 (C<sub>(20,22)</sub>), 129.19 (C<sub>(8,12)</sub>), 128.14 (C<sub>(19,23)</sub>), 126.16 (C<sub>(5)</sub>), 113.93 (C<sub>(9,11)</sub>), 55.32 (C<sub>(14)</sub>), 55.03 (C<sub>(4)</sub>), 33.33 (C<sub>(2)</sub>), 32.23 (C<sub>(6)</sub>), 16.14 (C<sub>(3)</sub>).

Minor Isomer Z**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.18.

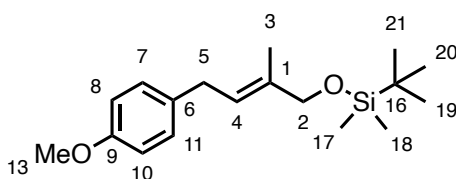
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.95 – 7.89 (m, 2H, H<sub>(19,23)</sub>), 7.69 – 7.63 (m, 1H, H<sub>(21)</sub>), 7.57 (dt, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 2H, H<sub>(20,22)</sub>), 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(8,12)</sub>), 6.81 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 2H, H<sub>(9,11)</sub>), 5.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>(5)</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>(14)</sub>), 3.22 – 3.15 (m, 2H, H<sub>(6)</sub>), 3.14-3.08 (m, 2H, H<sub>(4)</sub>), 2.56 – 2.50 (m, 2H, H<sub>(2)</sub>), 1.67 (s, 3H, H<sub>(3)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 157.91 (C<sub>(10)</sub>), 138.98 (C<sub>(18)</sub>), 133.85 (C<sub>(21)</sub>), 132.79 (C<sub>(7)</sub>), 131.37 (C<sub>(1)</sub>), 129.40 (C<sub>(20,22)</sub>), 129.12 (C<sub>(8,12)</sub>), 128.12 (C<sub>(19,23)</sub>), 127.15 (C<sub>(5)</sub>), 113.95 (C<sub>(9,11)</sub>), 55.32 (C<sub>(14)</sub>), 54.55 (C<sub>(4)</sub>), 33.03 (C<sub>(2)</sub>), 24.97 (C<sub>(6)</sub>), 23.05 (C<sub>(3)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2913 (w), 1610 (w), 1510 (s), 1446 (m), 1305 (s), 1245 (s), 1177 (w), 1148 (s), 1086 (m), 1034 (m), 825 (w), 744 (w), 689 (w), 586 (w), 537 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> = 353.1182, found: 353.1175.

**tert-Butyl((4-(4-methoxyphenyl)-2-methylbut-2-en-1-yl)oxy)dimethylsilane (2u)**



**MW (g/mol) :** 306.52

**Molecular formula :** C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si

Prepared following general sequence **GPA** from **1u**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 97:03) afforded **2u** as a mixture of *E* and *Z* diastereoisomers in 75% yield (110 mg, 0.359 mmol, *E/Z* = 90:10).

Major Isomer *E*

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 95:05) = 0.23.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(7,11)</sub>), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(8,10)</sub>), 5.60 (tq, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, H<sub>(4)</sub>), 4.08 (s, 2H, H<sub>(2)</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>(13)</sub>), 3.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>(5)</sub>), 1.73 (s, 3H, H<sub>(3)</sub>), 0.93 (s, 9H, H<sub>(19,20,21)</sub>), 0.08 (s, 6H, H<sub>(17,18)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 157.9 (C<sub>(9)</sub>), 135.4 (C<sub>(1)</sub>), 133.5 (C<sub>(6)</sub>), 129.3 (C<sub>(7,11)</sub>), 123.7 (C<sub>(4)</sub>), 113.9 (C<sub>(8,10)</sub>), 68.7 (C<sub>(2)</sub>), 55.4 (C<sub>(13)</sub>), 33.0 (C<sub>(5)</sub>), 26.1 (C<sub>(19,20,21)</sub>), 18.6 (C<sub>(16)</sub>), 13.7 (C<sub>(3)</sub>), -5.1 (C<sub>(17,18)</sub>).

Minor Isomer *Z*

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 95:05) = 0.23.

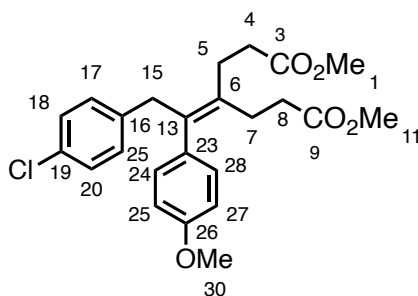
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(7,11)</sub>), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(8,10)</sub>), 5.40 (tq, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H<sub>(4)</sub>), 4.27 (s, 2H, H<sub>(2)</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>(13)</sub>), 3.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>(5)</sub>), 1.81 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H, H<sub>(3)</sub>), 0.94 (s, 9H, H<sub>(19,20,21)</sub>), 0.11 (s, 6H, H<sub>(17,18)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 158.0 (C<sub>(9)</sub>), 135.7 (C<sub>(1)</sub>), 133.4 (C<sub>(6)</sub>), 129.4 (C<sub>(7,11)</sub>), 125.5 (C<sub>(4)</sub>), 113.9 (C<sub>(8,10)</sub>), 61.9 (C<sub>(2)</sub>), 55.4 (C<sub>(13)</sub>), 33.1 (C<sub>(5)</sub>), 26.1 (C<sub>(19,20,21)</sub>), 21.4 (C<sub>(3)</sub>), 18.5 (C<sub>(16)</sub>), -5.1 (C<sub>(17,18)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2953 (w), 2928 (w), 2855 (w), 1611 (w), 1511 (s), 1463 (w), 1300 (w), 1245 (s), 1175 (w), 1106 (w), 1065 (m), 1039 (m), 836 (s), 775 (m), 667 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup> = 329.1907, found: 329.1911.

**Dimethyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethylidene)heptanedioate (2v)**



**MW (g/mol) :** 430.93

**Molecular formula :** C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClO<sub>5</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1y**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10 to 80:20) afforded **2v** as a pale-yellow oil in 59% yield (89 mg, 0.207 mmol).

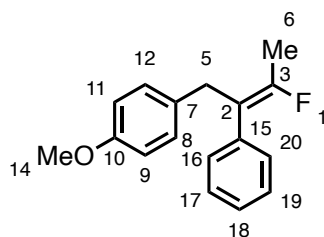
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.17.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>(18,20)</sub>), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(24,28)</sub>), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>(17,21)</sub>), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(25,27)</sub>), 3.76 (s, 3H, H<sub>(30)</sub>), 3.71 (s, 3H, H<sub>(1)</sub>), 3.60 (s, 3H, H<sub>(11)</sub>), 3.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, H<sub>(15)</sub>), 2.68 – 2.61 (m, 2H, H<sub>(5/7)</sub>), 2.54 – 2.48 (m, 2H, H<sub>(4/8)</sub>), 2.33 – 2.27 (m, 2H, H<sub>(4/8)</sub>), 2.25 – 2.18 (m, 2H, H<sub>(5/7)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.5 (C<sub>(3/9)</sub>), 173.4 (C<sub>(3/9)</sub>), 158.1 (C<sub>(26)</sub>), 141.0 (C<sub>(16)</sub>), 137.5 (C<sub>(13)</sub>), 133.9 (C<sub>(6)</sub>), 132.4 (C<sub>(19)</sub>), 130.9 (C<sub>(23)</sub>), 130.1 (C<sub>(17,21)</sub>), 129.7 (C<sub>(24,28)</sub>), 128.4 (C<sub>(18,20)</sub>), 113.8 (C<sub>(25,27)</sub>), 55.3 (C<sub>(30)</sub>), 51.9 (C<sub>(1/11)</sub>), 51.8 (C<sub>(1/11)</sub>), 39.5 (C<sub>(15)</sub>), 33.4 (C<sub>(4/8)</sub>), 33.3 (C<sub>(4/8)</sub>), 27.7 (C<sub>(5/7)</sub>), 26.5 (C<sub>(5/7)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2951 (w), 2837 (w), 1732 (s), 1610 (w), 1583 (w), 1545 (w), 1510 (m), 1487 (w), 1435 (m), 1394 (w), 1365 (w), 1300 (w), 1243 (s), 1194 (w), 1171 (s), 1090 (w), 1034 (m), 1012 (m), 984 (w), 892 (w), 834 (m), 765 (w), 706 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClNaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> = 453.1439, found: 453.1442.

**1-(3-Fluoro-2-phenylbut-2-en-1-yl)-4-methoxybenzene (2w)****MW (g/mol) :** 256.13**Molecular formula :** C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FO

Prepared following general sequence **GPA** from **1w**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/DCM 100:00 to 80:20) afforded **2w** as two separated *E* and *Z* diastereoisomers in 95% yield (122 mg, 0.476 mmol, *E/Z* = 44:56).

Major Isomer Z**R<sub>f</sub>** (PE/DCM 9:1) = 0.20.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.17 – 7.12 (m, 4H, H<sub>(16,17,19,20)</sub>), 7.09 – 7.04 (m, 1H, H<sub>(18)</sub>), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>(8,12)</sub>), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>(9,11)</sub>), 3.64 (s, 3H, H<sub>(14)</sub>), 3.51 (s, 2H, H<sub>(5)</sub>), 2.03 (d, *J<sub>F</sub>* = 17.8 Hz, 3H, H<sub>(6)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 158.1 (C<sub>(10)</sub>), 154.2 (d, *J* = 251.4 Hz, C<sub>(3)</sub>), 137.5 (d, *J* = 1.7 Hz, C<sub>(15)</sub>), 131.3 (d, *J* = 3.2 Hz, C<sub>(7)</sub>), 129.2 (C<sub>(8,12)</sub>), 128.7 (d, *J* = 3.6 Hz, C<sub>(16,20)</sub>), 128.1 (C<sub>(17,19)</sub>), 126.8 (C<sub>(18)</sub>), 116.1 (d, *J* = 12.9 Hz, C<sub>(2)</sub>), 113.9 (C<sub>(9,11)</sub>), 55.3 (C<sub>(14)</sub>), 36.8 (d, *J* = 5.1 Hz, C<sub>(5)</sub>), 15.9 (d, *J* = 31.6 Hz, C<sub>(6)</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -97.72 (q, *J* = 17.5 Hz, 1F).

Minor Isomer E**R<sub>f</sub>** (PE/DCM 9:1) = 0.24.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.30 – 7.20 (m, 3H, H<sub>(17,18,19)</sub>), 7.08 – 7.05 (m, 2H, H<sub>(16,20)</sub>), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(8,12)</sub>), 6.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>(9,11)</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>(14)</sub>), 3.70 (d, *J<sub>F</sub>* = 2.7 Hz, 2H, H<sub>(5)</sub>), 1.93 (d, *J<sub>F</sub>* = 17.9 Hz, 3H, H<sub>(6)</sub>).

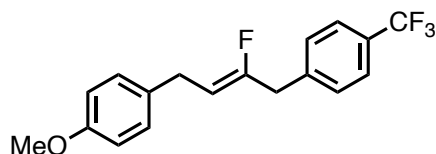
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 157.9 (C<sub>(10)</sub>), 154.4 (d, *J* = 250.1 Hz, C<sub>(3)</sub>), 139.0 (d, *J* = 8.8 Hz, C<sub>(15)</sub>), 131.8 (d, *J* = 2.2 Hz, C<sub>(7)</sub>), 129.8 (C<sub>(8,12)</sub>), 129.2 (d, *J* = 2.9 Hz, C<sub>(16,20)</sub>), 128.3 (C<sub>(17,19)</sub>), 126.9 (C<sub>(18)</sub>), 118.8 (d, *J* = 18.7 Hz, C<sub>(2)</sub>), 113.7 (C<sub>(9,11)</sub>), 55.3 (C<sub>(14)</sub>), 35.5 (d, *J* = 6.6 Hz, C<sub>(5)</sub>), 22.8 (C<sub>(6)</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -100.37 (q, *J* = 17.0 Hz, 1F).

**IR (neat) cm<sup>-1</sup> :** 3002 (w), 2923 (w), 2835 (w), 1693 (w), 1611 (w), 1584 (w), 1510 (s), 1493 (w), 1463 (w), 1442 (w), 1382 (w), 1301 (w), 1244 (s), 1175 (m), 1108 (w), 1071 (w), 1035 (w), 1010 (w), 948 (w), 818 (w), 776 (w), 751 (w), 725 (w), 700 (m), 646 (w), 617 (w).

**HRMS *m/z*** (ESI+) calculated for [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>FO]<sup>+</sup> = 257.1336, found: 257.1328.

**1-(3-Fluoro-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-2-en-1-yl)-4-methoxybenzene (2x)**



**MW (g/mol) :** 324.32

**Molecular formula :** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>O

Prepared following general sequence **GPA** from **1x**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:05) afforded **2x** as a mixture of *E* and *Z* diastereoisomers in 83% yield (48 mg, 0.148 mmol, *E/Z* = 18:82).

Major Isomer Z

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.85.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.82 (dt, *J* = 7.4 Hz, *J<sub>F</sub>* = 35.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (d, *J<sub>F</sub>* = 17.4 Hz, 2H), 3.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 158.2, 157.5 (d, *J* = 255.0 Hz), 140.8, 132.4 (d, *J* = 1.8 Hz), 129.7 (q, *J* = 46.2 Hz), 129.3, 129.30, 125.6 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.4 (q, *J* = 272.0 Hz), 114.1, 107.2 (d, *J* = 14.7 Hz), 55.4, 38.6 (d, *J* = 29.1 Hz), 29.2 (d, *J* = 5.5 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -62.42 (s, 3F), -109.41 (dt, *J* = 35.6, 17.4 Hz, 1F).

Minor Isomer E

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.85.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.43 (dt, *J* = 8.1 Hz, *J<sub>F</sub>* = 20.7, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (d, *J<sub>F</sub>* = 17.4 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H).

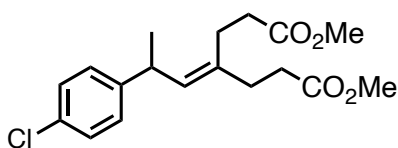
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 158.2, 157.4 (d, *J* = 255.0 Hz), 140.8, 132.4 (d, *J* = 1.8 Hz), 129.7 (q, *J* = 46.2 Hz), 129.3, 129.3, 125.6 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.4 (q, *J* = 272.0 Hz), 114.1, 107.1 (d, *J* = 14.7 Hz), 55.4, 34.3 (d, *J* = 28.7 Hz), 30.9 (d, *J* = 9.5 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -62.42 (s, 3F), -101.92 (q, *J* = 22.6 Hz, 1F).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2936 (w), 2838 (w), 1705 (w), 1602 (w), 1512 (m), 1420 (w), 1324 (s), 1247 (m), 1164 (m), 1123 (m), 1066 (m), 1034 (w), 1020 (w), 815 (w), 410 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>O]<sup>+</sup> = 325.1210, found: 325.1215.

**Dimethyl 4-(2-(4-chlorophenyl)propylidene)heptanedioate (2y)**



**MW (g/mol) :** 338.13

**Molecular formula :** C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GPA** from **1y**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10 to 87:13) afforded **2y** as a transparent oil in 30% yield (108 mg, 0.319 mmol).

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.17.

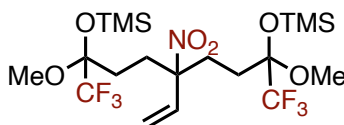
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 4H), 2.36-2.30 (m, 4H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173.6, 173.5, 145.1, 135.2, 132.0, 131.7, 128.6, 128.3, 51.8, 51.7, 37.2, 33.0, 32.9, 31.4, 25.8, 22.8.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2939 (w), 1737 (s), 1491, 1436 (w), 1344 (w), 1251 (w), 1188 (w), 1169 (m), 1094 (w), 1012 (m), 906 (w), 815 (w), 747 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 339.1358, found: 339.1362.

**4,10-Dimethoxy-2,2,12,12-tetramethyl-7-nitro-4,10-bis(trifluoromethyl)-7-vinyl-3,11-dioxa-2,12-disilatridecane (3b)**



**MW (g/mol) :** 543.65

**Molecular formula :** C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>

Prepared following procedure adapted from the literature<sup>[2]</sup>.

**Rf** (PE/AcOEt 9:1) = 0.83.

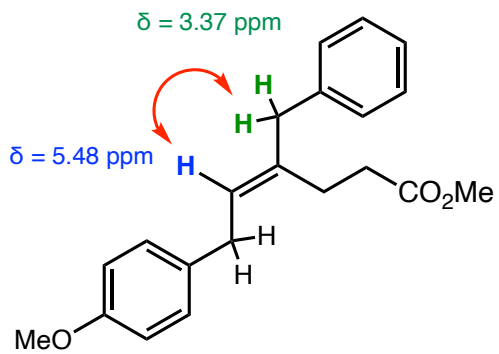
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.28 – 6.15 (m, 1H), 5.48 (dt, *J* = 11.2, 1.3 Hz, 1H), 5.33 (dt, *J* = 17.7, 4.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 6H), 2.27 – 2.08 (m, 4H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.73 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 0.19 (s, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 134.9, 123.2 (q, *J* = 291.8 Hz), 118.4, 97.6 (qd, *J* = 30.7, 7.1 Hz), 93.9, 51.0, 50.9, 30.7, 28.9, 1.4.

[2] R. P. Singh, G. Cao, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873–2876.

## II.5. NOESY NMR Spectra

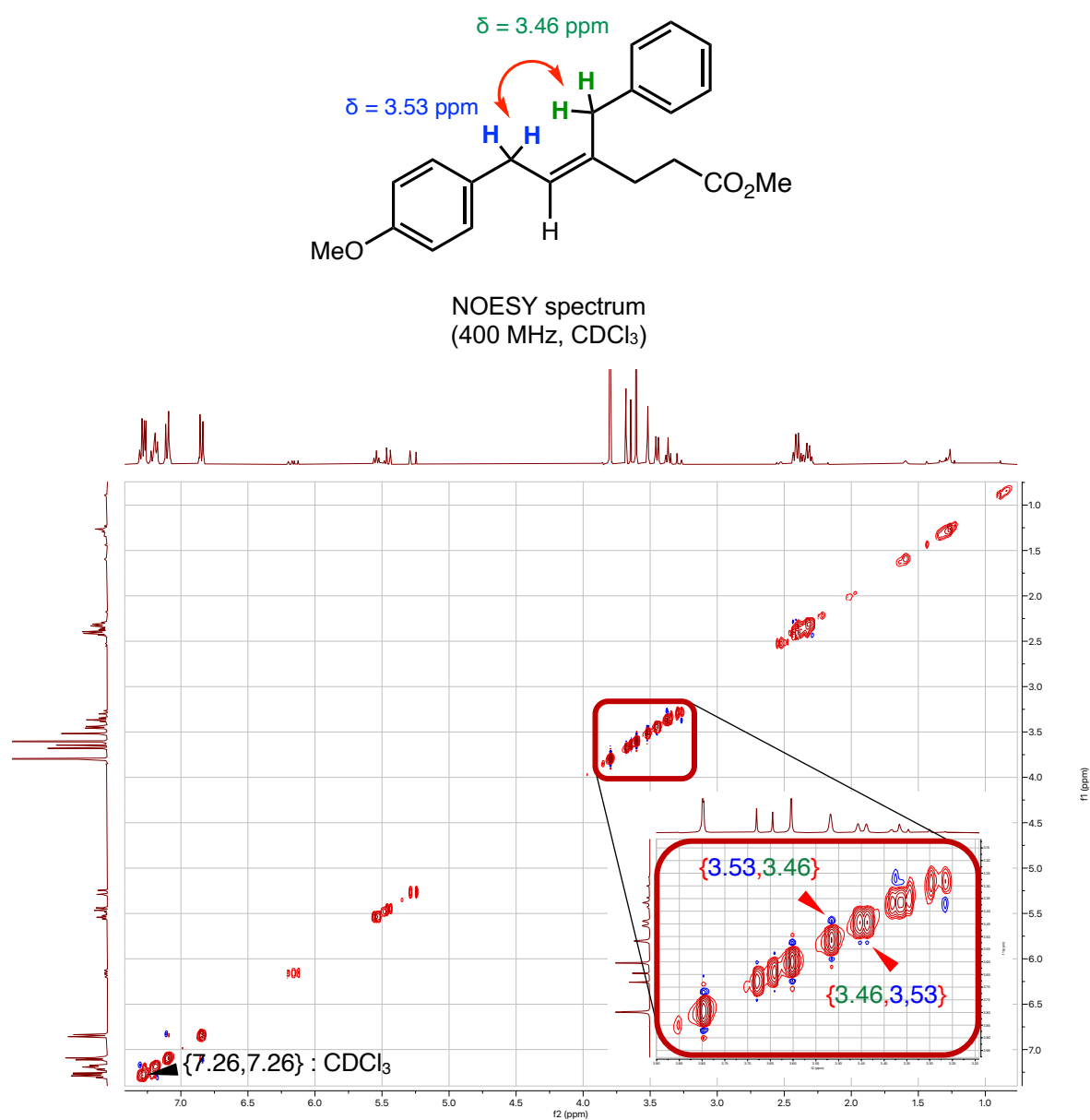
### NOESY NMR of compound 2r (isomer Major isomer *E*)



NOESY spectrum  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

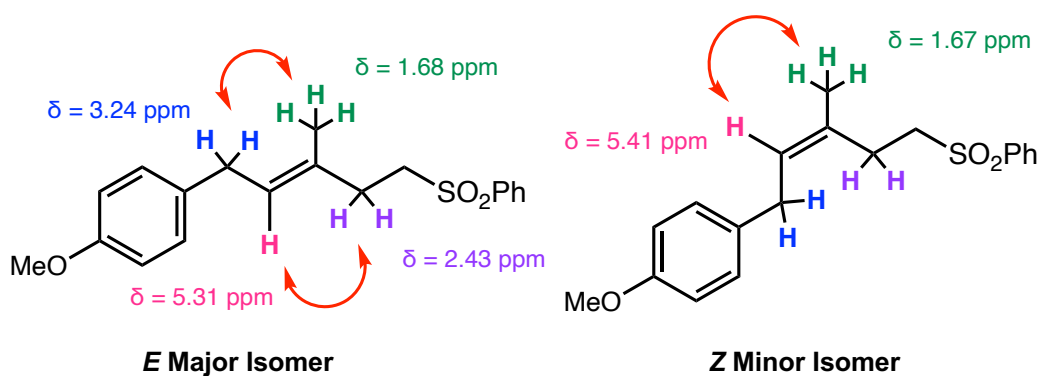


**NOESY NMR of compound 2r (Minor isomer Z)**



The sample used for this NOESY NMR contains traces of LC221-C1 E isomer and LC221-SM.

NOESY NMR of compound 2t

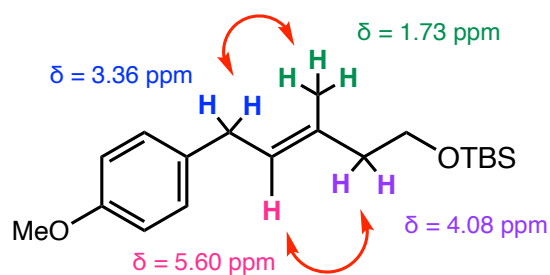


NOESY spectrum  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



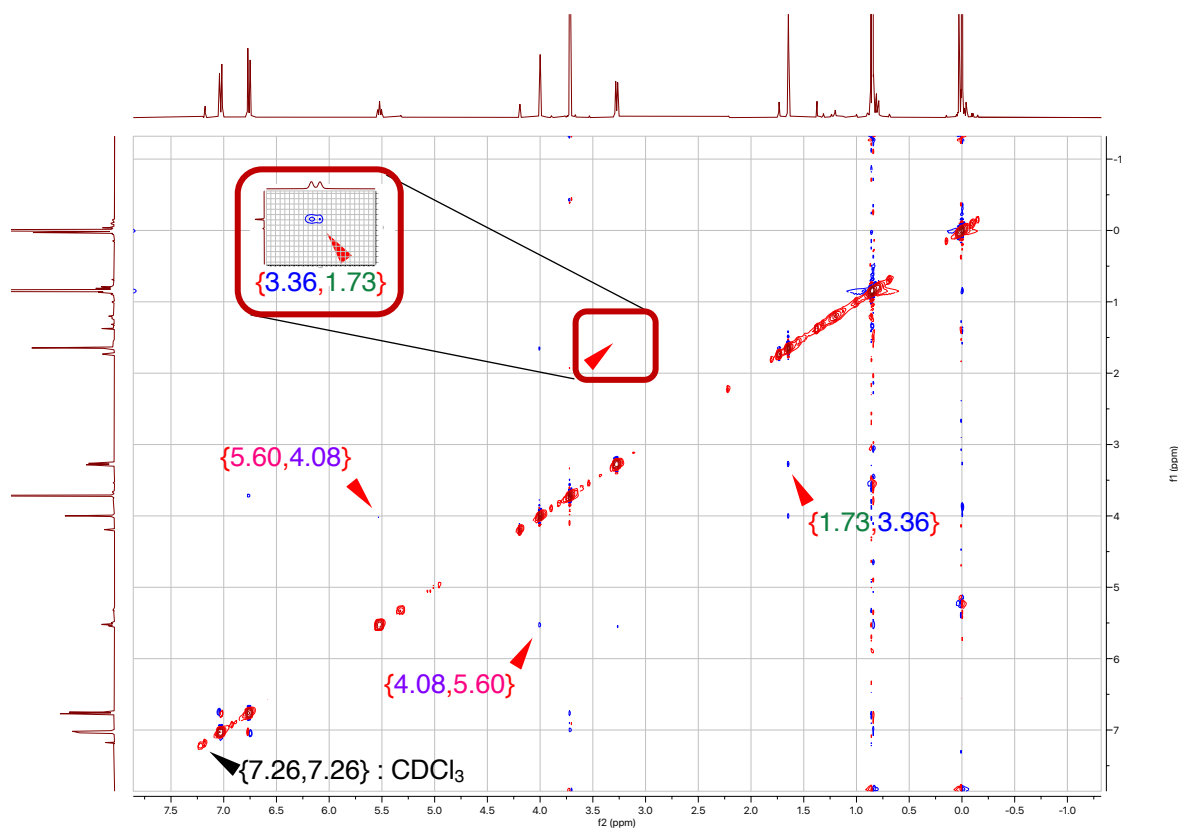
The sample used for this NOESY NMR contains a mixture of LC295-C E major isomer and LC295-C Z minor isomer.

**NOESY NMR of compound 2u (Major isomer E)**



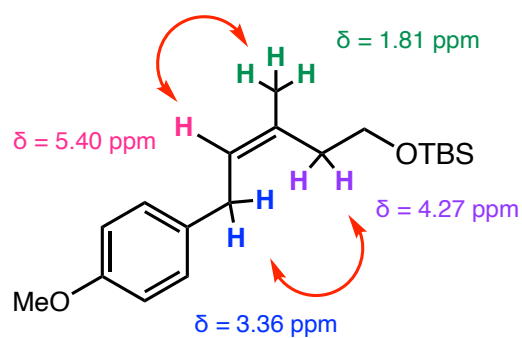
**E Major Isomer**

NOESY spectrum  
(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



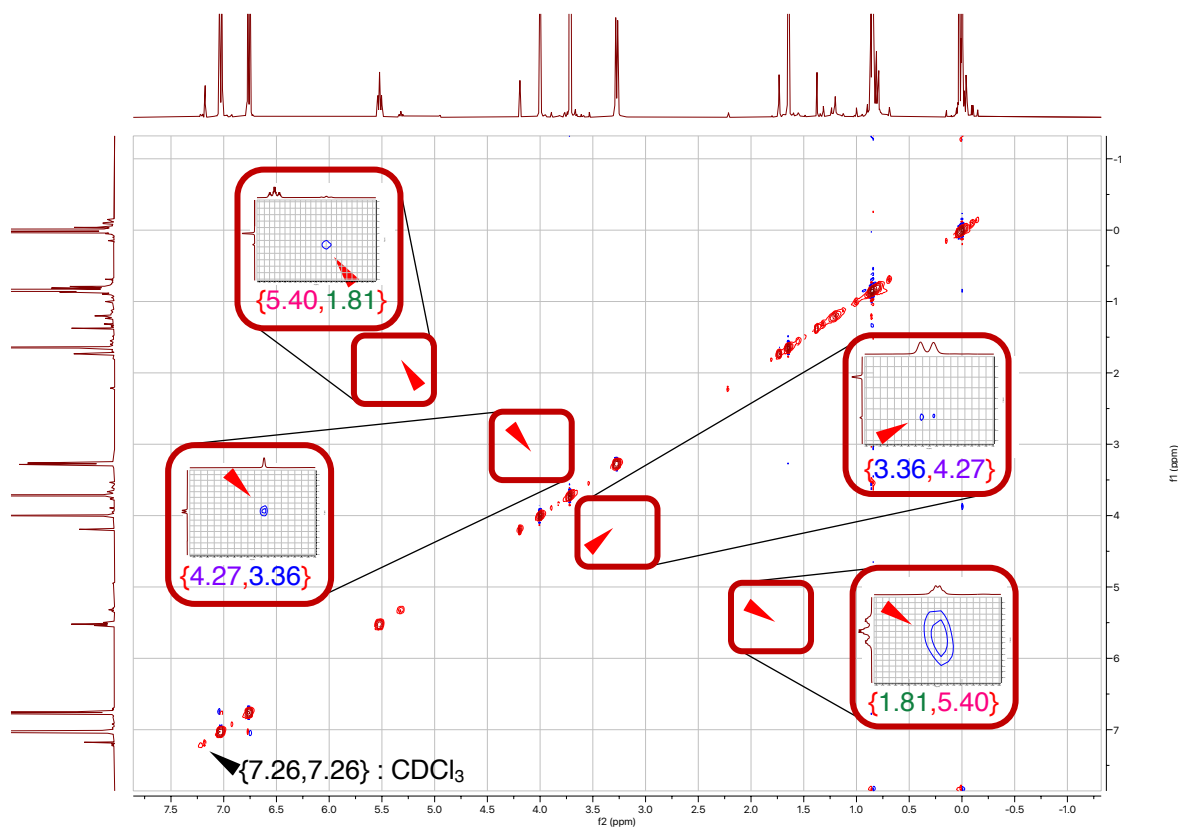
The sample used for this NOESY NMR contains traces of LC308 Z Minor Isomer.

NOESY NMR of compound 2u (Minor isomer Z)



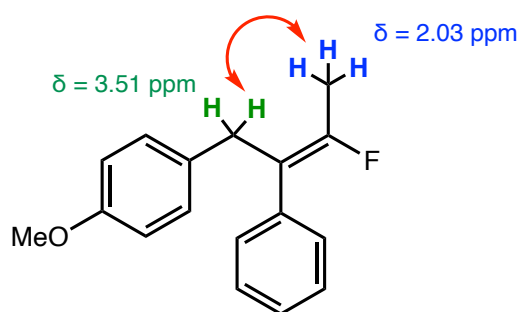
Z Minor Isomer

NOESY spectrum  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



The sample used for this NOESY NMR also contains LC308 E Major Isomer.

NOESY NMR of compound 2w (Major isomer Z)



NOESY spectrum  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



*This interaction was not observed on minor isomer E.*

### III. Experimental and Spectral data for Chapter III

#### III.1. General sequences and procedures

##### III.1.a. General procedure for the synthesis of allylboronates (GP1)

To a solution of the allylic nitroalkane (0.50 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (1 mL, 0.5 M) was added CuCN (4 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv.) and B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (254 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 5 min before MeOLi (38 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv.) was added in one portion. The reaction was stirred for 3 h at rt and quenched with an aqueous solution of HCl (0.01 M). The organic layer was extracted with 3 x 10 mL of EtOAc. The combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over borilylated silica gel (Hitosugi *et al.* *Chem. Lett.* **2012**, 41, 972-973) affording the desired allylboronate.

##### III.1.b. General procedure for the Sc(OTf)<sub>3</sub> catalyzed allylation of aldehydes (GP2)

To a solution of allylboronate (0.22 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (0.3 mL, 1 M) at 0 °C was added *p*-chlorobenzaldehyde (37 mg, 0.27 mmol, 1.2 equiv.) followed by scandium triflate (10 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.), and the reaction mixture was stirred for 24 h at rt or 40 h at 40 °C in the case of highly substituted allylboronate. The reaction was then quenched with water (3 mL) and the organic layer was extracted with 3 x 10 mL of Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was eventually purified by flash column chromatography over silica gel.

##### III.1.c. General procedure for the allylation of aldehydes with fluorinated allylboronates (GP3)

Procedure adapted from Akiyama *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 11998–12003.

In an oven-dried reaction vial, under argon atmosphere, a solution of allylboronate (0.33 mmol, 1.0 equiv.) in THF (3.3 mL, 0.1 M) was treated with *n*-BuLi in hexane (0.19 mL, 1.9 M, 0.36 mmol, 1.1 equiv.), added dropwise at –78 °C. The solution was allowed to stir for 15 min. Trifluoroacetic anhydride (0.05 mL, 0.39 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to the mixture and the reaction was allowed to stir for 30 min at –78 °C. Aldehyde (0.49 mmol, 1.5 equiv.) was then added at –78 °C and the mixture was allowed to stir for 2h and to slowly warm up to room temperature. The reaction was then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (3 mL). The organic layer was extracted with 3 x 10 mL Et<sub>2</sub>O, washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and solvent was removed in vacuo. The crude residue was purified by flash column chromatography affording the desired product.

### **III.1.d. General procedure for allylation of paraformaldehyde (GP4)**

Procedure adapted from Ozawa *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13865-13877.

To a solution of allylboronate (0.29 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.5 mL, 0.2 M) under an argon atmosphere was added paraformaldehyde (44 mg, 1.5 mmol, 5.0 equiv.). The reaction was stirred for 17 h at 65 °C with a reflux apparatus. After full conversion of the starting material (reaction monitored by TLC), PTSA was added (5 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv.) and the reaction was allowed to stir for an additional 7 h at the same temperature to allow complete lactonisation of the allylated product. The reaction was then quenched with water (3 mL). The organic layer was extracted with 3 x 10 mL Et<sub>2</sub>O and the combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was ultimately purified by flash column chromatography over silica gel to afford the desired lactone.

### **III.1.e. General procedure for the $\alpha$ -oxydation of allylboronate (GP5)**

Procedure adapted from Smith *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7721-7724.

A solution of allylboronate (0.22 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.5 mL) under argon atmosphere was treated with sodium perborate monohydrate (66 mg, 0.67 mmol, 3.0 equiv.), which was added in one portion. H<sub>2</sub>O (1.5 mL) was then added and the mixture was allowed to stir for 2 h at rt. The reaction was then quenched with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 mL). The organic layer was extracted with 3 x 10 mL Et<sub>2</sub>O, and the combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the desired product.

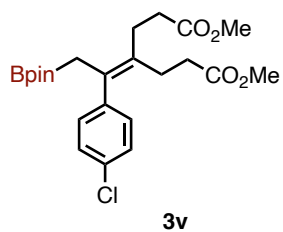
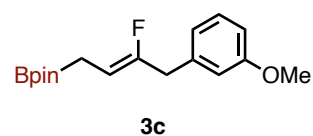
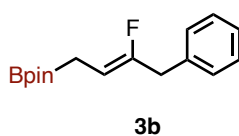
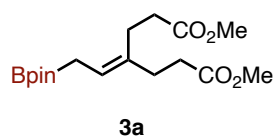
### **III.1.f. General procedure for the $\gamma$ -oxydation of allylboronate (GP6)**

To a solution of allylboronate (0.16 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (0.2 mL, 1 M) at 0 °C was added pivalaldehyde (0.02 mL, 0.19 mmol, 1.2 equiv.) followed by scandium triflate (8 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 64 h at 40 °C. The reaction was then quenched with water (3 mL). The organic layer was extracted with 3 x 10 mL Et<sub>2</sub>O and the combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the desired product.

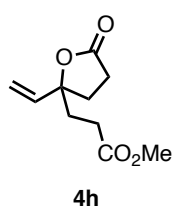
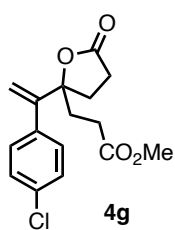
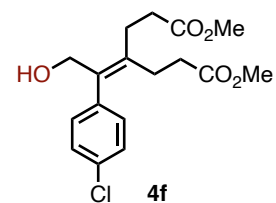
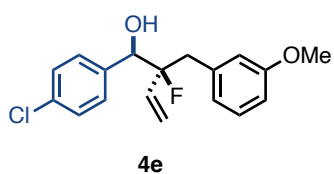
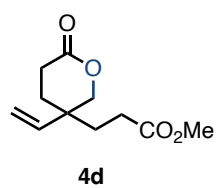
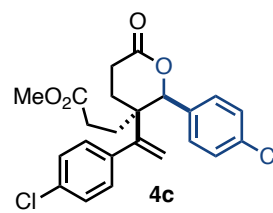
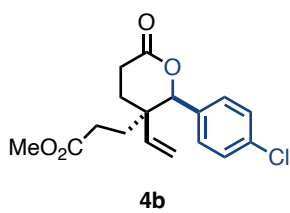
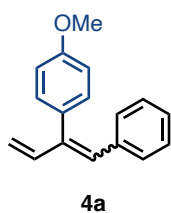
### **III.1.g. General procedure for the Suzuki/dehydrofluorination cascade (GP7)**

To a solution of allylboronate (0.33 mmol, 1.0 equiv.) in dioxane (3 mL) under an argon atmosphere was added Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv) and [PPh<sup>t</sup>Bu<sub>2</sub>H]BF<sub>4</sub> (15 mg, 0.05 mmol, 0.15 equiv.) followed by water (0.3 mL) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (160 mg, 0.49 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was then allowed to stir for 10 min before *p*-methoxyphenylbromide (0.049 mL, 0.39 mmol, 1.2 equiv.) was added, and the reaction was allowed to stir at 80 °C overnight. The reaction was then quenched with water (3 mL). The organic layer was extracted with 3 x 10 mL of Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography affording the desired product.

### III.2. List of allylboronates

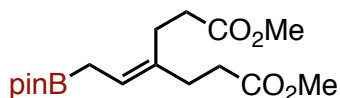


### III.3. List of application products



### III.4. Spectral data and experimental description

#### Dimethyl 4-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethylidene]heptanedioate (**3a**)



**MW (g/mol):** 340.22

**Molecular formula:** C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>BO<sub>6</sub>

Prepared following general sequence **GP1**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95:05 to 85:15) afforded **3a** as a colorless oil in 89% yield (152 mg, 0.45 mmol)

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 5:5) = 0.67.

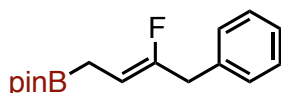
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 6H), 2.45-2.23 (m, 8H), 1.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.22 (d, *J* = 0.7 Hz, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.8, 135.4, 121.4, 83.2, 51.6, 33.1, 32.6, 31.6, 25.2, 24.7.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2975 (w), 2918 (w), 1746 (s), 1439 (w), 1363 (m), 1335 (s), 1274 (m), 1218 (m), 1133 (s), 1094 (w), 977 (m), 888 (m), 841 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>BO<sub>6</sub>]<sup>+</sup> = 340,2230, found: 179,0862.

#### (*Z*)-2-(3-Fluoro-4-phenylbut-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**3b**)



**MW (g/mol):** 276.16

**Molecular formula:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BFO<sub>2</sub>

Prepared following general sequence **GP1**. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/Et<sub>2</sub>O 100:00 to 98:02) afforded **2n** as a mixture of *E* and *Z* diastereoisomers in 96% yield (133 mg, 0.48 mmol)

##### Major isomer *Z*

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26-7.12 (m, 5H), 4.65 (dtt, *J* = 36.9, 7.9, 0.8 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 18.4 Hz, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.17 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.8 (d, *J* = 252.6 Hz), 137.1, 128.7, 128.4, 126.5, 102.0 (d, *J* = 16.2 Hz), 83.3, 38.6 (d, *J* = 28.9 Hz), 24.8.

##### Minor isomer *E*

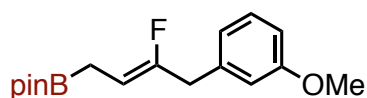
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26-7.12 (m, 5H), 5.18 (dt, *J* = 20.9, 8.4 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 23.4 Hz, 2H), 1.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.17 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7 (d, *J* = 244.7 Hz), 137.0, 128.5, 128.4, 126.5, 102.10 (d, *J* = 24.4 Hz), 83.50, 34.1 (d, *J* = 29.3 Hz), 24.8.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 3238 (w), 2978 (s), 1703 (s), 1496 (s), 1454 (s), 1326 (m), 1142 (s), 967 (s), 880 (m), 844 (s), 733 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BFLiO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 283,1853, found: 283,1851.

**(Z)-2-[3-Fluoro-4-(3-methoxyphenyl)but-2-en-1-yl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3c)**



**MW (g/mol):** 306.18

**Molecular formula:** C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Prepared following general sequence **GP1**. Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/Et<sub>2</sub>O 100:00 to 95:05) afforded **3c** as a mixture of *E* and *Z* diastereoisomers in 92% yield (141 mg, 0.46 mmol)

Major Isomer Z

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99-6.69 (m, 3H), 4.73 (ddd, *J* = 36.8, 8.2, 7.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (d, *J* = 18.5 Hz, 2H), 1.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.25 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.6, 157.6 (d, *J* = 252.6 Hz), 138.6, 129.3, 121.1, 114.3, 112.0, 102.1 (d, *J* = 16.2 Hz), 83.3, 55.1, 38.6 (d, *J* = 28.9 Hz), 24.7.

Minor Isomer E

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99-6.69 (m, 3H), 5.25 (dt, *J* = 20.8, 8.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 23.4 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.25 (s, 12H).

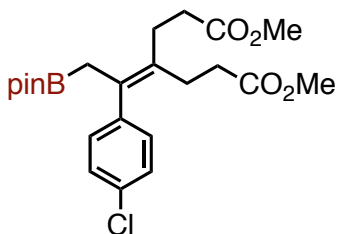
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7, 157.6 (d, *J* = 245.0 Hz), 138.5, 129.4, 120.9, 114.2, 111.9, 102.2 (d, *J* = 24.2 Hz), 83.5, 55.1, 34.1 (d, *J* = 29.3 Hz), 24.7.

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.69.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2975 (w), 1701 (w), 1615 (w), 1516 (s), 1461 (m), 1328 (s), 1242 (s), 1177 (m), 1140 (s), 1030 (m), 969 (m), 846 (m), 760 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> = 307,1875, found: 307,1883.

**Dimethyl-4-[1-(4-chlorophenyl)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethylidene]heptanedioate (3v)**



**MW (g/mol):** 450.76

**Molecular formula:** C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>BClO<sub>6</sub>

Prepared following general sequence **GP1**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95:05 to 85:15) afforded **3v** as a pale-yellow gum in 91% yield (205 mg, 0.46 mmol)

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 5:5) = 0.70.

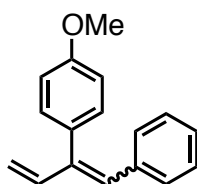
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.26 (s, 2H), 1.15 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.8, 173.4, 142.8, 134.4, 131.9, 131.3, 129.6, 128.3, 83.4, 51.6, 51.5, 33.1, 32.7, 27.7, 26.4, 24.7, 24.5.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2981 (w), 1741 (s), 1480 (w), 1438 (m), 1369 (m), 1344 (s), 1272 (m), 1161 (s), 1145 (s), 960 (w), 848 (w), 754 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>BClNaO]<sup>+</sup> = 473,1873, found: 473,1880.

**1-Methoxy-4-(1-phenylbuta-1,3-dien-2-yl) benzene (4a)**



**MW (g/mol):** 236.31

**Molecular formula:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O

Prepared following general sequence **GP7** starting from allylboronate **3b** Purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane:Et<sub>2</sub>O 100/0 to 95/05) afforded **4a** in 90% yield as an inseparable mixture of *E* and *Z* isomers (*E/Z* = 67:33).

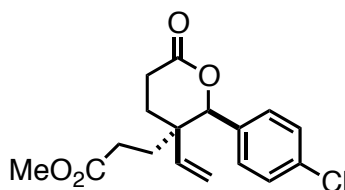
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.24 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.96 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.40 (dt, *J* = 10.8, 1.7 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 17.4, 1.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2, 158.9, 142.1, 141.5, 140.9, 137.6, 137.0, 135.1, 134.3, 131.6, 130.8, 130.4, 130.2, 130.0, 129.7, 129.5, 128.3, 128.1, 127.0, 126.9, 119.7, 116.4, 114.3, 113.6, 55.3..

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2929 (w), 1677 (w), 1605 (m), 1511 (s), 1450 (w), 1248 (s), 1176 (m), 1030 (m), 835 (w), 698 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O]<sup>+</sup> = 237.1274, found: 237.1271

**Methyl 3-[2-(4-chlorophenyl)-6-oxo-3-vinyltetrahydro-2H-pyran-3-yl]propanoate (4b)**



**MW (g/mol):** 322.78

**Molecular formula:** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GP2** starting from allylboronate **3a** and *p*-chlorobenzaldehyde. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE:Et<sub>2</sub>O 80/20) afforded **4b** in 72% yield as a separable mixture of *cis/trans* isomers (*cis/trans* = 55:45).

*Cis isomer*

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.55 (dd, *J* = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.85-2.69 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.72 (ddd, *J* = 13.7, 10.0, 6.4 Hz, 1H), 1.50 (ddd, *J* = 13.7, 10.4, 5.9 Hz, 1H).

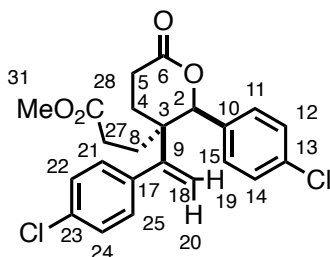
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.6, 170.9, 135.1, 134.7, 133.4, 129.6, 128.3, 119.0, 86.6, 51.9, 43.0, 31.8, 28.5, 27.1, 26.0.

*Trans isomer*

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.44 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 17.4, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.80 (ddd, *J* = 18.7, 7.2, 4.3 Hz, 1H), 2.67 (ddd, *J* = 18.7, 10.1, 7.2 Hz, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 1H).  
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.5, 170.3, 139.9, 134.5, 133.7, 129.3, 128.3, 117.5, 87.6, 52.0, 41.6, 28.4, 27.0, 25.9, 24.5.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2924 (w), 1736 (s), 1493 (w), 1436 (w), 1349 (w), 1196 (m), 1090 (w), 1057 (w), 1014 (w), 930 (w), 847 (w), 698 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 345.0864, found: 345.0856.

**Methyl-3-[2-(4-chlorophenyl)-3-(1-(4-chlorophenyl)vinyl)-6-oxotetrahydro-2H-pyran-3-yl]propanoate (4c)****MW (g/mol):** 433.32**Molecular formula:** C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GP2** starting from allylboronate **3v**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE:Et<sub>2</sub>O 70/30) afforded **4c** in 71% yield as a mixture of *cis/trans* isomers (*cis/trans* = 98:2).

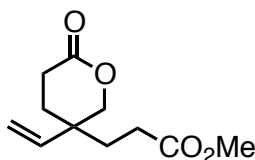
*Cis isomer***R<sub>f</sub>** (PE:Et<sub>2</sub>O 5:5) = 0.23.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>(22,24)</sub>), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>(12,14)</sub>), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>(21,25)</sub>), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>(11,15)</sub>), 5.36 (s, 1H, H<sub>(20)</sub>), 5.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>(2)</sub>), 5.25 (s, 1H, H<sub>(19)</sub>), 3.65 (s, 3H, H<sub>(31)</sub>), 2.85 – 2.68 (m, 2H, H<sub>(5)</sub>), 2.38 (ddd, *J* = 16.0, 11.4, 4.6 Hz, 1H, H<sub>(27)</sub>), 2.27 – 2.17 (m, 1H, H<sub>(27)</sub>), 2.06 (dddd, *J* = 14.2, 8.0, 4.0, 1.8 Hz, 1H, H<sub>(4)</sub>), 1.84 (ddd, *J* = 14.2, 11.4, 4.6 Hz, 1H, H<sub>(8)</sub>), 1.75 (dt, *J* = 14.6, 8.7 Hz, 1H, H<sub>(4)</sub>), 1.40 (ddd, *J* = 14.2, 11.4, 5.7 Hz, 1H, H<sub>(8)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.3 (C<sub>(28)</sub>), 170.0 (C<sub>(6)</sub>), 147.1 (C<sub>(9)</sub>), 138.9 (C<sub>(17)</sub>), 134.8 (C<sub>(13)</sub>), 134.6 (C<sub>(10)</sub>), 134.0 (C<sub>(23)</sub>), 130.1 (C<sub>(21,25)</sub>), 129.2 (C<sub>(11,15)</sub>), 128.7 (C<sub>(22,24)</sub>), 128.6 (C<sub>(12,14)</sub>), 121.6 (C<sub>(18)</sub>), 85.1 (C<sub>(2)</sub>), 52.0 (C<sub>(31)</sub>), 45.3 (C<sub>(3)</sub>), 28.9 (C<sub>(27)</sub>), 28.5 (C<sub>(8)</sub>), 27.4 (C<sub>(5)</sub>), 23.6 (C<sub>(4)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2917 (w), 2849 (w), 1779 (w), 1735 (s), 1489 (w), 1436 (w), 1373 (w), 1250 (w), 1175 (m), 1091 (w), 1059 (w), 1013 (w), 924 (w), 836 (w), 730 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 455.0787, found: 455.0802.

**Methyl 3-(6-oxo-3-vinyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)propanoate (4d)****MW (g/mol):** 212.24**Molecular formula:** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GP4** starting from allylboronate **3a** and *paraformaldehyde*. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE:Et<sub>2</sub>O 60/40) afforded **4d** in 84% yield as a pale yellow oil.

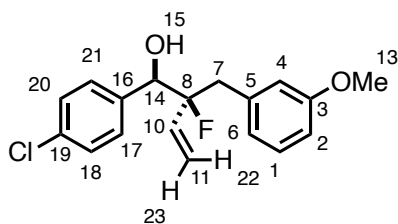
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 5:5) = 0.10.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.62 (dd, *J* = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.27 (ddd, *J* = 8.8, 7.0, 1.4 Hz, 2H), 1.92 (dtd, *J* = 13.8, 6.5, 2.1 Hz, 1H), 1.85-1.69 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.5, 170.6, 138.8, 117.4, 74.9, 52.0, 38.6, 31.8, 29.1, 28.7, 27.2.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2953 (w), 1730 (s), 1550 (w), 1437 (w), 1363 (w), 1256 (w), 1195 (m), 1169 (m), 1006 (w), 926 (w), 852 (w), 673 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 235.0941, found : 235.0928.

**1-(4-Chlorophenyl)-2-fluoro-2-(3-methoxybenzyl)but-3-en-1-ol (4e)****MW (g/mol):** 320.79**Molecular formula:** C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClFO<sub>2</sub>

Prepared following general sequence **GP3** starting from allylboronate **3c**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE:Et<sub>2</sub>O 100/0 to 90/10) afforded **4e** in 75% yield as an separable mixture of *syn/anti* isomers (major/minor = 68:32).

Major isomer**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.39

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (s, 4H, H<sub>(17,18,20,21)</sub>), 7.19 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H<sub>(1)</sub>), 6.81 – 6.75 (m, 3H, H<sub>(2,4,6)</sub>), 5.79 (ddd, *J* = 22.1, 17.3, 11.3 Hz, 1H, H<sub>(10)</sub>), 5.19 – 5.15 (m, 1H, H<sub>(23)</sub>), 5.14 (dd, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H, H<sub>(22)</sub>), 4.70 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H, H<sub>(14)</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>(13)</sub>), 3.24 (dd, *J* = 20.5, 14.4 Hz, 1H, H<sub>(7)</sub>), 2.83 (dd, *J* = 29.9, 14.4 Hz, 1H, H<sub>(7)</sub>), 2.39 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H<sub>(15)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.4 (C<sub>(3)</sub>), 137.3 (d, *J* = 2.6 Hz, C<sub>(5)</sub>), 137.0 (C<sub>(16)</sub>), 135.4 (d, *J* = 20.5 Hz, C<sub>(10)</sub>), 134.0 (C<sub>(19)</sub>), 129.4 (C<sub>(18/20)</sub>), 129.3 (C<sub>(18/20)</sub>), 129.1 (C<sub>(1)</sub>), 128.2 (C<sub>(17,21)</sub>), 123.3 (d, *J* = 1.4 Hz, C<sub>(2/4/6)</sub>), 117.2 (d, *J* = 11.5 Hz, C<sub>(11)</sub>), 116.6 (d, *J* = 1.5 Hz, C<sub>(2/4/6)</sub>), 112.2 (C<sub>(2/4/6)</sub>), 98.6 (d, *J* = 183.3 Hz, C<sub>(8)</sub>), 76.6 (d, *J* = 27.6 Hz, C<sub>(14)</sub>), 55.3 (C<sub>(13)</sub>), 40.8 (d, *J* = 20.9 Hz, C<sub>(7)</sub>).

Minor isomer**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.31.

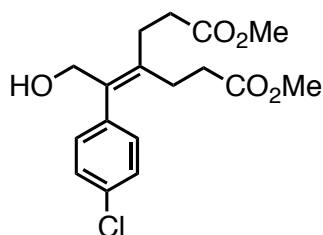
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (s, 4H), 7.18 (td, *J* = 15.4, 0.8 Hz, 1H). 6.81-6.76 (m, 3H), 5.77-5.62 (m, 1H), 5.19-5.09 (m, 1H), 4.76 (dd, *J* = 14.9, 3.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 3.00 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.4, 137.3 (d, *J* = 3.0 Hz), 136.8 (d, *J* = 3.7 Hz), 134.7 (d, *J* = 20.7 Hz), 129.5, 129.5, 129.0, 128.4, 123.3 (d, *J* = 1.2 Hz), 117.1 (d, *J* = 11.6 Hz), 116.6 (d, *J* = 2.3 Hz), 112.2, 99.2 (d, *J* = 184.4 Hz), 77.1 (d, *J* = 23.5 Hz), 55.3, 41.4 (d, *J* = 22.3 Hz).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 3466 (w), 2935 (w), 1601 (m), 1584 (m), 1489 (s), 1454 (w), 1438 (w), 1412 (w), 1263 (s), 1191 (w), 1155 (m), 1090 (m), 1047 (m), 1014 (m), 992 (w), 932 (w), 838 (w), 781 (w), 744 (w), 728 (w), 695 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClFNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 343.0872, found: 343.0877.

**Dimethyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethylidene)heptanedioate (4f)**



**MW (g/mol):** 340.80

**Molecular formula:** C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>5</sub>

Prepared following general sequence **GP5** starting from allylboronate **3v**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE:Et<sub>2</sub>O 60/40) afforded **4f** in 83% yield as a colorless oil.

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 5:5) = 0.22.

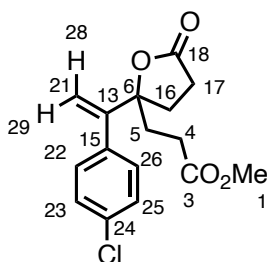
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 4H), 2.28-2.21 (m, 4H), 2.11 (br. s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9, 173.2, 139.6, 138.4, 136.6, 133.0, 130.2, 128.8, 63.2, 52.0, 51.8, 32.9, 32.8, 27.4, 25.6.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 3473 (w), 2952 (w), 1734 (s), 1488 (w), 1437 (w), 1261 (w), 1170 (m), 1090 (w), 1014 (w), 834 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClNaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> = 363.0970, found: 363.0969.

**Methyl 3-[2-(1-(4-chlorophenyl)vinyl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl]propanoate (4g)**



**MW (g/mol):** 308.76

**Molecular formula:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GP6** starting from allylboronate **3v**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE:Et<sub>2</sub>O 60/40 to 50/50) afforded **4g** in 57% yield as a colorless oil.

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 5:5) = 0.37.

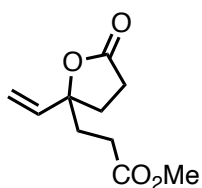
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.61-2.34 (m, 6H), 2.18-2.12 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.7, 173.3, 148.1, 137.6, 134.3, 129.6, 128.8, 117.5, 88.4, 52.0, 33.5, 32.9, 28.8, 28.5.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2952 (w), 1777 (s), 1733 (s), 1593 (w), 1490 (w), 1437 (w), 1394 (w), 1304 (w), 1170 (s), 1089 (w), 1054 (w), 1013 (w), 938 (w), 838 (w), 737 (w), 678 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 331.0708, found: 331.0708.

**Methyl 3-(5-oxo-2-vinyltetrahydrofuran-2-yl)propanoate (4h)**



**MW (g/mol):** 198.22

**Molecular formula:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GP6** starting from allylboronate **3a**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE:Et<sub>2</sub>O 60/40 to 50/50) afforded **4g** in 51% yield as a colorless oil.

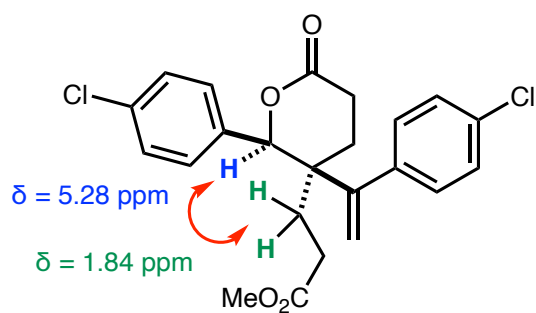
**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 5:5) = 0.30.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.74 (dd, *J* = 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 17.2, 0.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 10.9, 0.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.56 – 2.49 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.4, 173.5, 138.0, 115.5, 86.8, 51.9, 34.6, 33.0, 28.8, 28.2.

### III.5. NOESY NMR spectra

#### NOESY NMR of compound *cis*-4c



NOESY spectrum  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



### III.6. X-Ray crystallography of lithium(tetrahydrate) bis(pinacolato)borate

Suitable single crystals were grown from an MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution left for slow evaporation, selected and mounted on a STOE STADIVARI diffractometer. The crystals were kept at 150K during data collection.

Using Olex2<sup>[a]</sup>, the structure was solved with the SHELXT<sup>[b]</sup> structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the SHELXL<sup>[c]</sup> refinement package using Least Squares minimisation. Pictures of the compound structure were obtained using the MERCURY software. During the refinement steps, all atoms, except hydrogen atoms, were refined anisotropically. The positions of the hydrogen atoms were determined geometrically.

[a] O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

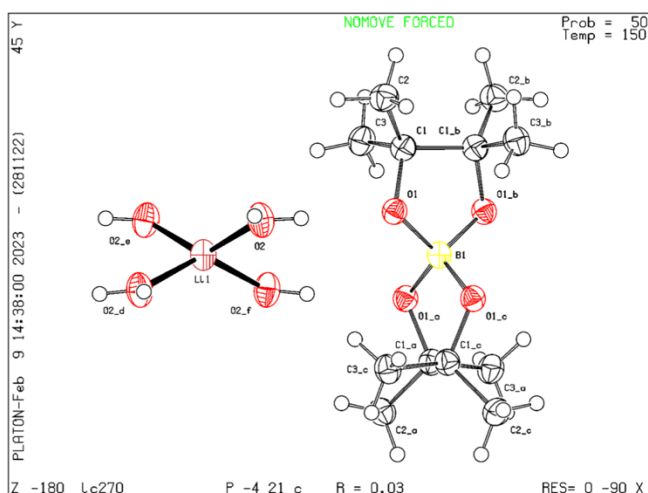
[b] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *A71*, 3-8.

[c] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3-8.

#### Lithium(tetrahydrate) bis(pinacolato)borate

The crystal structure of the compound was deposited on the Cambridge Crystallographic Data Centre under CCDC deposition number 2240976.

**Figure S1.** Ellipsoid plot of the compound, atom numbering.



**Table S1.** Crystal data and structure refinement for the compound.

Identification code	lc270
Empirical formula	C <sub>12</sub> H <sub>32</sub> BLiO <sub>8</sub>
Formula weight	322.12
Temperature/K	150
Crystal system	tetragonal
Space group	P-42 <sub>1</sub> c
a/Å	6.9928(2)
b/Å	6.9928(2)
c/Å	17.6788(7)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å <sup>3</sup>	864.48(6)
Z	2

$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.238
$\mu/\text{mm}^{-1}$	0.099
F(000)	352.0
Crystal size/ $\text{mm}^3$	0.42 x 0.32 x 0.15
Radiation	Mo K $\alpha$ ( $\lambda = 0.71073$ )
2 $\theta$ range for data collection/ $^\circ$	4.608 to 64.55
Index ranges	-6 $\leq h \leq 10$ , -10 $\leq k \leq 6$ , -25 $\leq l \leq 26$
Reflections collected	11038
Independent reflections	11038 [ $R_{\text{int}} = 0.0144$ , $R_{\text{sigma}} = 0.0077$ ]
Data/restraints/parameters	11038/1/56
Goodness-of-fit on $F^2$	1.119
Final R indexes [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0339$ , $wR_2 = 0.0952$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0350$ , $wR_2 = 0.0960$
Largest diff. peak/hole / e $\text{\AA}^{-3}$	0.19/-0.23
Flack parameter	1.2(11)

**Table S2.** Fractional Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for the compound.  $U_{\text{eq}}$  is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised  $U_{ij}$  tensor.

Atom	x	y	z	$U_{\text{eq}}$
O1	1663.2(10)	9768.0(11)	5516.1(4)	28.92(19)
O2	5133.0(14)	7567.6(13)	5413.6(5)	39.6(2)
C003	932.4(14)	9408.0(15)	6269.8(6)	30.0(2)
C004	2385.9(16)	10043(2)	6861.8(6)	36.0(2)
C005	550.4(17)	7267.1(16)	6351.5(7)	35.0(2)
B006	0	10000	5000	27.9(4)
Li00	5000	5000	5000	34.7(7)

**Table S3.** Anisotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for the compound. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O1	25.4(3)	30.3(4)	31.0(3)	0.9(3)	-0.2(2)	0.0(3)
O2	32.4(4)	30.8(4)	55.5(5)	-5.2(3)	1.1(4)	-0.7(3)
C003	28.1(4)	30.4(4)	31.4(4)	1.0(3)	0.0(3)	-1.0(3)
C004	31.5(4)	41.8(5)	34.8(4)	-0.3(4)	-3.3(4)	-1.9(5)
C005	36.0(5)	29.5(5)	39.5(5)	4.3(4)	-0.2(4)	-0.7(4)
B006	25.6(5)	25.6(5)	32.7(8)	0	0	0
Li00	30.2(10)	30.2(10)	43.7(18)	0	0	0

**Table S4.** Bond Lengths for the compound.

Atom	Atom	Length/ $\text{\AA}$
O1	C003	1.4491(13)
O1	B006	1.4871(7)
O2	Li00	1.9409
C003	C003 <sup>1</sup>	1.5446(19)
C003	C004	1.5249(14)
C003	C005	1.5276(15)

<sup>1</sup>-X,2-Y,+Z

**Table S5.** Bond Angles for the compound.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
<b>C003</b>	O1	B006	107.90(6)	O1 <sup>3</sup>	B006	O1 <sup>1</sup>	112.12(3)
<b>O1</b>	C003	C003 <sup>1</sup>	101.81(6)	O1 <sup>2</sup>	B006	O1 <sup>1</sup>	112.12(3)
<b>O1</b>	C003	C004	110.20(9)	O1	B006	O1 <sup>3</sup>	112.11(3)
<b>O1</b>	C003	C005	108.59(8)	O2	Li00	O2 <sup>4</sup>	98.2
<b>C004</b>	C003	C003 <sup>1</sup>	113.99(9)	O2 <sup>5</sup>	Li00	O2 <sup>6</sup>	98.2
<b>C004</b>	C003	C005	109.70(9)	O2	Li00	O2 <sup>5</sup>	135.74(6)
<b>C005</b>	C003	C003 <sup>1</sup>	112.19(11)	O2 <sup>4</sup>	Li00	O2 <sup>6</sup>	135.74(6)
<b>O1</b>	B006	O1 <sup>2</sup>	112.11(3)	O2 <sup>4</sup>	Li00	O2 <sup>5</sup>	98.2
<b>O1</b>	B006	O1 <sup>1</sup>	104.30(6)	O2	Li00	O2 <sup>6</sup>	98.2
<b>O1<sup>2</sup></b>	B006	O1 <sup>3</sup>	104.30(6)				

<sup>1</sup>-X,2-Y,+Z; <sup>2</sup>-1+Y,1-X,1-Z; <sup>3</sup>1-Y,1+X,1-Z; <sup>4</sup>1-Y,+X,1-Z; <sup>5</sup>1-X,1-Y,+Z; <sup>6</sup>+Y,1-X,1-Z

**Table S6.** Torsion Angles for the compound.

A	B	C	D	Angle/°
C003	O1	B006	O1 <sup>1</sup>	13.41(5)
C003	O1	B006	O1 <sup>2</sup>	134.95(5)
C003	O1	B006	O1 <sup>3</sup>	-108.12(5)
B006	O1	C003	C003 <sup>1</sup>	-32.96(11)
B006	O1	C003	C004	-154.26(8)
B006	O1	C003	C005	85.56(9)

<sup>1</sup>-X,2-Y,+Z; <sup>2</sup>1-Y,1+X,1-Z; <sup>3</sup>-1+Y,1-X,1-Z

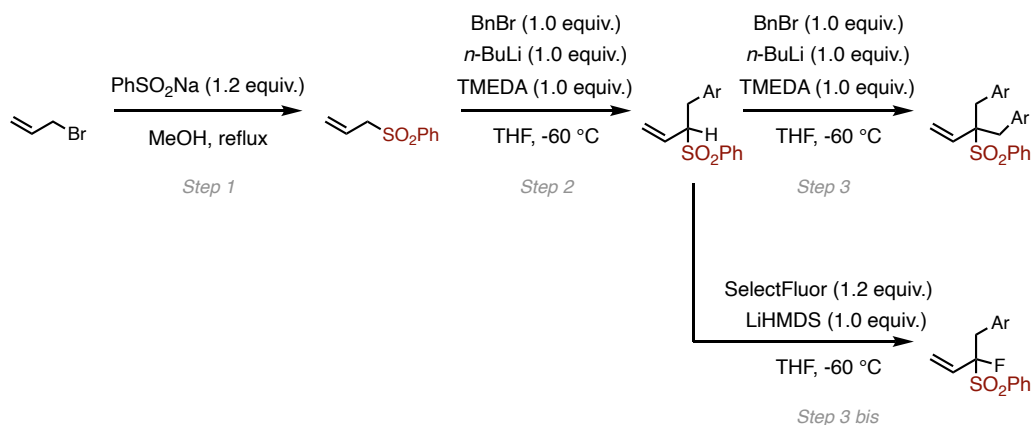
**Table S7.** Hydrogen Atom Coordinates ( $\text{\AA} \times 10^4$ ) and Isotropic Displacement Parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for the compound.

Atom	x	y	z	U(eq)
H2A	4191.01	8334.35	5432.73	59
H2B	6111.02	8279.16	5462.41	59
H00A	2765.31	11338.19	6762.39	54
H00B	3486.79	9224.69	6839.9	54
H00C	1820.53	9965.77	7355.67	54
H00D	143.48	6996.53	6858.97	52
H00E	1700.55	6568.7	6243.86	52
H00F	-432.89	6890.61	6003.05	52

## IV. Experimental and Spectral data for Chapter IV

## IV.1. General sequences and procedures

## IV.1.a. General sequence 5 (GS5)



**Step 1:** Procedure adapted from Uno *et al. J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9330–9338.

To a solution of  $\text{PhSO}_2\text{Na}$  (1970 mg, 12 mmol, 1.2 equiv.) in MeOH (30 mL, 0.3 M) was added allylbromide (0.87 mL, 10 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was heated to reflux for 2 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The mixture was then dissolved in 50 mL of  $\text{Et}_2\text{O}$ , washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The resulting transparent oil was used in the next step without further purification (1.804g, 99%) .

**Step 2:** Procedure adapted from Savoia *et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 123-125.

In a dry round bottom flask equipped with a magnetic stirrer and a septum under argon was added the allylic sulfone derivative (2.7 mmol, 1.0 equiv.) and TMEDA (0.41 mL, 2.7 mmol, 1.0 equiv.) in THF (5.4 mL, 0.5 M). A titrated solution of  $n\text{-BuLi}$  in hexane (1.5 mL, 1.88 M, 2.7 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise at  $-60^\circ\text{C}$ . After stirring for 30 min, a solution of benzylbromide in THF (508 mg, 2.7 mmol, 2.5 M, 1.0 equiv.) was added dropwise at  $-60^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at  $-60^\circ\text{C}$  then allowed to warm up to  $0^\circ\text{C}$ . It was finally quenched by pouring into ice water and transferred into a separatory funnel. The organic layer was extracted with 3 x 20 mL of  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography (PE: $\text{Et}_2\text{O}$  9:1) and the alkylated product was obtained as a white solid (544 mg, 76% yield).

### ***n*-BuLi titration**

To a solution of diphenylacetic acid (53 mg, 0.25 mmol) in 2 mL dry THF at room temperature was added *n*-BuLi (ca. 0.5 mL, ca. 2 M in hexane) dropwise with a syringe, taking careful note of the amount added. Upon addition of each drop, a yellow cloud formed which quickly dissipated. Towards the end of the titration, a white precipitate began to form. At the point when the yellow color persists, the titration was determined to be finished and the equivalence point reached.

**Step 3:** Procedure adapted from Savoia *et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 123-125.

In a dry round bottom flask equipped with a magnetic stirrer and a septum under argon was added the allylic sulfone derivative (2.7 mmol, 1.0 equiv.) and TMEDA (0.41 mL, 2.7 mmol, 1.0 equiv.) in THF (5.4 mL, 0.5 M). A titrated solution of *n*-Buli in hexane (1.5 mL, 1.88 M, 2.7 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise at -60 °C. After stirring for 30 min, a solution of benzylbromide in THF (508 mg, 2.7 mmol, 2.5 M, 1.0 equiv.) was added dropwise at -60 °C. The reaction mixture was stirred at -60°C then allowed to warm up to 0 °C. It was finally quenched by pouring into ice water and transferred into a separatory funnel. The organic layer was extracted with 3 x 20 mL of Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography (PE:Et<sub>2</sub>O 9:1) and the alkylated product was obtained as a white solid (544 mg, 76% yield).

### Fluorination

**Step 3 bis:** Fluorination reaction adapted from Prakash *et al. Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, 4.

In a dry round bottom flask equipped with a magnetic stirrer and a septum under argon was added the allylic sulfone derivative (1.0 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2 mL, 0.5 M). A fresh solution of LiHMDS in THF (1 mL, 1.0 M, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise at -60 °C. SelectFluor (461 mg, 1.3 mmol, 1.2 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred for 90 min at room temperature and then quenched with 10 mL of H<sub>2</sub>O. The mixture was transferred into a separatory funnel and the organic layer was extracted with 3 x 20 mL of Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography (PE:Et<sub>2</sub>O 95:5) and the alkylated product was obtained as a white solid (15 mg, 5% yield).

### **IV.1.b. General procedure for the synthesis of allylboronates : Conditions A (GP-CA)**

To a solution of the allylic sulfone (0.50 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (5 mL, 0.1 M) was added CuCN (4 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv.) and B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (381 mg, 1.50 mmol, 3.1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 5 min before *t*-BuOK (168 mg, 1.50 mmol, 3.0 equiv.) was added in one portion. The reaction was stirred for 2 h at rt and quenched with H<sub>2</sub>O. The organic layer was extracted with 3 x 10 mL of Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on a pad of borylated silica gel (Hitosugi *et al. Chem. Lett.* **2012**, 41, 972973) affording the desired allylboronate.

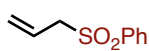
### IV.1.c. General procedure for the synthesis of allylboronates : Conditions B (GP-CB)

CuCl was prepared according to Armarego *et al.* *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, **2009**, p. 322.

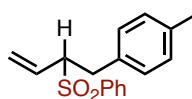
CuClXantPhos was prepared according to Van Vliet *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15240–15249.

To a solution of the allylic sulfone (0.50 mmol, 1.0 equiv.) in THF (5 mL, 0.1 M) was added CuClXantPhos (33 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv.) and B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (381 mg, 1.50 mmol, 3.1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 5 min before *t*-BuOK (168 mg, 1.50 mmol, 3.0 equiv.) was added in one portion. The reaction was stirred for 2 h at rt and quenched with H<sub>2</sub>O. The organic layer was extracted with 3 x 10 mL of Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on a pad of borylated silica gel (Hitosugi *et al.* *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 972-973) affording the desired allylboronate.

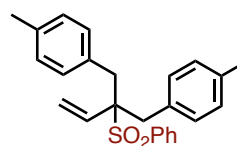
### IV.2. List of allylic sulfones



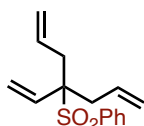
5a



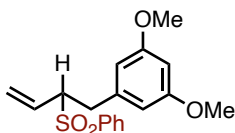
5b



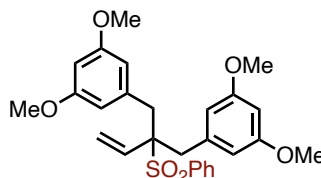
5c



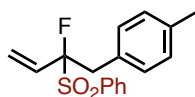
5d



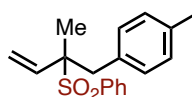
5e



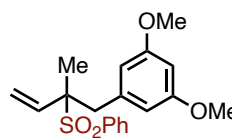
5f



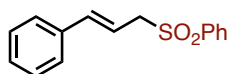
5g



5h

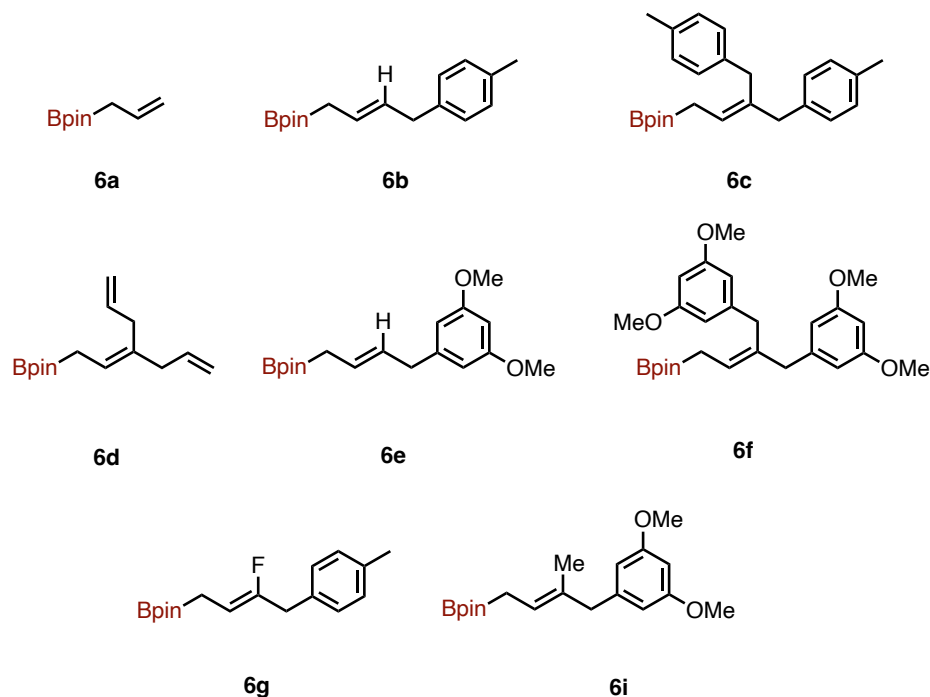


5i



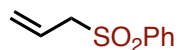
5j

### IV.3. List of allylboronates



### IV.4. Spectral data and experimental description

#### (allylsulfonyl)benzene (5a)



MW (g/mol) : 182.24

Molecular formula : C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S

Prepared following general sequence **GS5**. **5a** was isolated without further purification in 99% yield (1804 mg, 9.900 mmol).

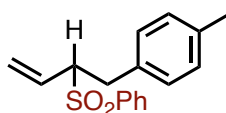
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.79 (ddt, *J* = 17.3, 10.2, 7.5 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 10.2, 1.1 Hz, 1H), 5.15 (dq, *J* = 17.3, 1.1 Hz, 1H), 3.81 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.1, 133.7, 129.0, 128.4, 124.5, 60.9.

The spectroscopic data of the product were identical with those reported in the literature<sup>[3]</sup>.

[3] N. Fukuda, T. Ikemoto *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 13, 4629–4631.

**1-methyl-4-(2-(phenylsulfonyl)but-3-en-1-yl)benzene (5b)**



**MW (g/mol) :** 286.39

**Molecular formula :** C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S

Prepared following general sequence **GS5**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **5b** in 76% yield (601 mg, 2.099 mmol).

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.33.

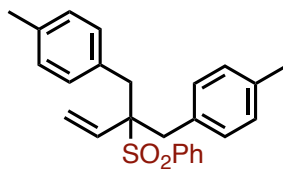
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.89 – 7.87 (m, 2H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.64 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 9.3 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 10.3, 1.0 Hz, 1H), 4.80 (dt, *J* = 17.1, 1.0 Hz, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 11.7, 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 14.0, 3.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 13.7, 11.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 137.4, 136.5, 133.9, 133.6, 129.8, 129.4, 129.4, 129.2, 129.0, 124.5, 71.5, 33.1, 21.2.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2921 (w), 1515 (w), 1446 (m), 1303 (s), 1143 (s), 1083 (m), 1022 (w), 998 (w), 931 (w), 793 (w), 757 (m), 712 (m), 687 (s).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup> 287.1100, found: 287.1103.

**4,4'-(2-(phenylsulfonyl)-2-vinylpropane-1,3-diyl)bis(methylbenzene) (5c)**



**MW (g/mol) :** 390.54

**Molecular formula :** C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>S

Prepared following general sequence **GS5**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **5c** in 62% yield (999 mg, 2.558 mmol).

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.4.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.03 (q, *J* = 8.2 Hz, 8H), 5.96 (dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.30 (s, 6H).

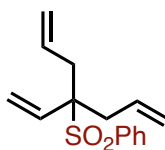
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 136.6, 136.4, 134.4, 133.6, 132.3, 131.4, 131.2, 128.8, 128.4, 121.7, 72.1, 36.9, 21.2.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 3023 (w), 2921 (w), 1514 (m), 1445 (m), 1299 (s), 1138 (s), 1081 (m), 931 (w), 808 (m), 758 (m), 731 (m), 709 (m), 690 (s), 607 (s), 553 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI+) : Calculated for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup> [M<sup>+</sup>]: 391.1726 ; Found: 391.1721.

**T<sup>fus</sup>** : (97±1)°C

**((4-vinylhepta-1,6-dien-4-yl)sulfonyl)benzene (5d)**



**MW (g/mol) :** 262.37

**Molecular formula :** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S

Prepared following general sequence **GS5**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **5d** in 14% yield (61 mg, 0.233 mmol).

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.42.

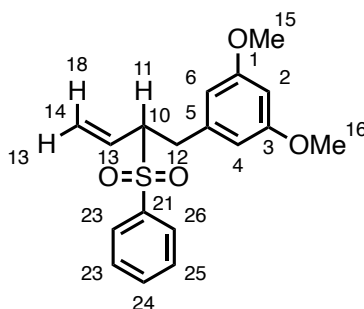
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.81 – 7.79 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 5.96 – 5.76 (m, 3H), 5.37 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.21 – 5.11 (m, 3H), 5.09 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.63 (dddt, *J* = 53.5, 14.7, 7.0, 1.4 Hz, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 135.5, 135.0, 133.8, 131.7, 130.9, 128.5, 121.0, 119.5, 69.4, 35.0.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 3076 (w), 1638 (w), 1446 (w), 1290 (s), 1142 (s), 1080 (m), 996 (w), 920 (m), 752 (w), 714 (m), 690 (s), 616 (s).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub>S]<sup>+</sup> = 285.0920, found: 285.0924.

**1,3-dimethoxy-5-(2-(phenylsulfonyl)but-3-en-1-yl)benzene (5e)**



**MW (g/mol) :** 332.41

**Molecular formula :** C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S

Prepared following general sequence **GS5**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **5e** in 56% yield (247 mg, 0.743 mmol).

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.15.

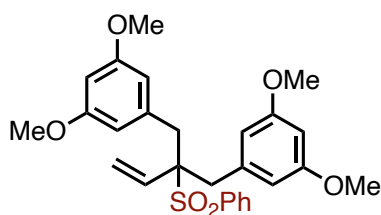
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.88 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H, H<sub>(22,26)</sub>), 7.68 – 7.62 (m, 1H, H<sub>(24)</sub>), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>(23,25)</sub>), 6.25 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H<sub>(4,6)</sub>), 6.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H<sub>(2)</sub>), 5.65 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 9.3 Hz, 1H, H<sub>(13)</sub>), 5.17 (dd, *J* = 10.3, 0.9 Hz, 1H, H<sub>(17)</sub>), 4.84 (dt, *J* = 17.1, 0.9 Hz, 1H, H<sub>(18)</sub>), 3.74 (s, 6H, H<sub>(15,16)</sub>), 3.73 – 3.70 (m, 1H, H<sub>(11)</sub>), 3.48 (dd, *J* = 13.6, 11.4 Hz, 1H, H<sub>(12)</sub>), 2.82 (dd, *J* = 13.6, 11.4 Hz, 1H, H<sub>(12)</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 160.8 (C<sub>(1,3)</sub>), 138.9, (C<sub>(5)</sub>) 137.2 (C<sub>(21)</sub>), 133.8 (C<sub>(24)</sub>), 129.6 (C<sub>(13)</sub>), 129.3 (C<sub>(22,26)</sub>), 128.9 (C<sub>(23,25)</sub>), 124.4 (C<sub>(14)</sub>), 107.3 (C<sub>(4)</sub>), 106.2 (C<sub>(2)</sub>), 98.6 (C<sub>(6)</sub>), 71.1 (C<sub>(10)</sub>), 55.3 (C<sub>(15,16)</sub>), 33.7 (C<sub>(12)</sub>).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2838 (w), 1593 (m), 1446 (w), 1288 (m), 1204 (m), 1142 (s), 1064 (m), 992 (w), 930 (w), 830 (w), 755 (w), 724 (m), 687 (m), 628 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> = 333.1155, found: 333.1154.

**5,5'-(2-(phenylsulfonyl)-2-vinylpropane-1,3-diyl)bis(1,3-dimethoxybenzene) (5f)**



**MW (g/mol) :** 482.59

**Molecular formula :** C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>S

Prepared following general sequence **GS5**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 80:20) afforded **5f** in 31% yield (104 mg, 0.216 mmol).

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.08.

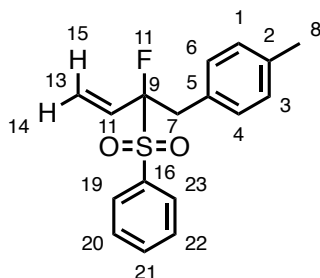
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 6.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 4H), 6.22 – 6.20 (m, 2H), 5.89 (dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 12H), 3.24 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 160.3, 137.5, 136.0, 134.9, 133.6, 131.3, 128.3, 121.8, 109.2, 99.1, 72.0, 55.2, 37.2

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2937 (w), 2837 (w), 1594 (s), 1461 (m), 1429 (m), 1291 (m), 1203 (m), 1147 (s), 1065 (m), 998 (w), 930 (w), 834 (w), 756 (w), 722 (w), 689 (m), 610 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>O<sub>6</sub>S]<sup>+</sup> = 483.1836, found: 483.1841.

**1-(2-fluoro-2-(phenylsulfonyl)but-3-en-1-yl)-4-methylbenzene (5g)**



**MW (g/mol) :** 304.38

**Molecular formula :** C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>2</sub>S

Prepared following general sequence **GS5**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **5g** in 5% yield (68 mg, 0.223 mmol).

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.45.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.91 (dt, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 2H, H<sub>(19,23)</sub>), 7.70 – 7.65 (m, 1H, H<sub>(21)</sub>), 7.57 – 7.52 (m, 2H, H<sub>(20,22)</sub>), 7.07 (s, 4H, H<sub>(1,3,4,6)</sub>), 5.96 (ddd, *J* = 22.2, 17.3, 11.2 Hz, 1H, H<sub>(11)</sub>), 5.23 (ddd, *J* = 11.2, 2.4, 0.5 Hz, 1H, H<sub>(14)</sub>), 4.97 (dd, *J* = 17.3, 0.7 Hz, 1H, H<sub>(15)</sub>), 3.59 – 3.35 (m, 2H, H<sub>(7)</sub>), 2.30 (s, 3H, H<sub>(8)</sub>).

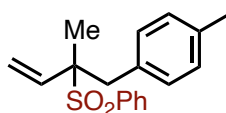
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 137.2 (C<sub>(2)</sub>), 134.5 (C<sub>(21)</sub>), 133.6 (C<sub>(16)</sub>), 131.0 (d, *J* = 1.4 Hz, C<sub>(19,23)</sub>), 130.7 (C<sub>(1,3)</sub>), 129.3 (C<sub>(5)</sub>), 129.1 (C<sub>(4,6)</sub>), 129.1 (d, *J* = 19.3 Hz, C<sub>(11)</sub>), 128.7 (C<sub>(20,22)</sub>), 122.4 (d, *J* = 10.3 Hz, C<sub>(13)</sub>), 108.7 (d, *J* = 225.5 Hz, C<sub>(9)</sub>), 36.7 (d, *J* = 19.5 Hz, C<sub>(7)</sub>), 21.2 (C<sub>(8)</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -158.78 (ddd, *J* = 35.3, 22.2, 12.3 Hz).

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2924 (w), 1514 (w), 1447 (w), 1322 (m), 1155 (s), 1085 (w), 936 (w), 818 (w), 753 (m), 724 (w), 712 (w), 688 (m), 631 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup> = 327.0825, found: 327.0823.

**1-methyl-4-(2-methyl-2-(phenylsulfonyl)but-3-en-1-yl)benzene (5h)**



**MW (g/mol) :** 300.42

**Molecular formula :** C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>S

Prepared following general sequence **GS5**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **5h** in 49% yield (115 mg, 0.383 mmol).

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.43.

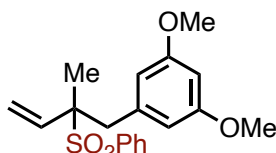
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.15 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 136.6, 135.3, 135.0, 133.7, 131.7, 130.9, 130.8, 128.7, 128.4, 121.1, 69.1, 38.4, 21.1, 16.2.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2926 (w), 1514 (w), 1446 (m), 1292 (s), 1142 (s), 1068 (m), 930 (w), 812 (w), 760 (m), 721 (m), 691 (m), 622 (m), 605 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>2</sub>S]<sup>+</sup> = 323.1076, found: 323.1079.

**1,3-dimethoxy-5-(2-methyl-2-(phenylsulfonyl)but-3-en-1-yl)benzene (5i)**



**MW (g/mol) :** 346.12

**Molecular formula :** C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>S

Prepared following general sequence **GS5**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **5i** in 49% yield (158 mg, 0.456 mmol).

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.17.

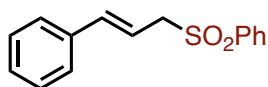
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 6.25 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.06 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 10.8, 0.5 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 17.5, 0.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.24 – 3.07 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 160.4, 137.2, 135.3, 135.2, 133.8, 131.0, 128.5, 121.3, 109.2, 98.9, 69.2, 55.4, 39.2, 16.3.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2938 (s), 2838 (s), 1594 (s), 1461 (m), 1430 (m), 1289 (s), 1204 (m), 1141 (s), 1065 (s), 999 (w), 931 (w), 835 (w), 758 (w), 722 (m), 689 (m), 622 (m).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> = 369.1131, found: 369.1134.

**(cinnamylsulfonyl)benzene (5j)**



**MW (g/mol) :** 258.34

**Molecular formula :** C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S

Prepared following general sequence **GS5**. Purification by flash column chromatography over silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) and subsequent washing with PE afforded **5j** in 42% yield (1095 mg, 4.239 mmol).

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.20.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.88 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 5H), 6.37 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.10 (dt, *J* = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 139.4, 138.5, 135.9, 133.9, 129.2, 128.8, 128.7, 126.7, 115.3, 60.6.

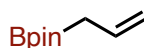
**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 3062 (w), 1722 (w), 1446 (w), 1305 (m), 1140 (s), 1081 (m), 996 (m), 884 (w), 746 (m), 686 (s).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>2</sub>S]<sup>+</sup> = 281.0607, found: 281.0611.

The spectroscopic data of the product were identical with those reported in the literature<sup>[4]</sup>.

[4] J. Aydin, J. M. Larsson, N. Selander, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2852–2854.

**2-allyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (6a)**



**MW (g/mol) :** 168.04

**Molecular formula :** C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>BO<sub>2</sub>

Prepared following general sequence **GP-CA**. Purification by flash column chromatography over borylated silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **6a** in 55% yield (73 mg, 0.435 mmol).

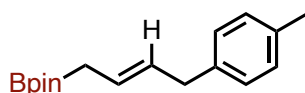
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 5.86 (ddt, *J* = 17.2, 10.0, 7.5 Hz, 1H), 5.00 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 4.96 – 4.91 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 134.2, 115.1, 83.4, 24.9.

The spectroscopic data of the product were identical with those reported in the literature<sup>[5]</sup>.

[5] K. Suzuki, Y. Nishimoto, M. Yasuda, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 3968–3973.

**4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-(*p*-tolyl)but-2-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane (6b)**



**MW (g/mol) :** 272.20

**Molecular formula :** C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BO<sub>2</sub>

Prepared following general sequence **GP-CA** and **GP-CB**. Purification by flash column chromatography over borylated silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **6b** as a mixture of *E* and *Z* diastereoisomers in 24% yield (21 mg, 0.77 mmol, *E/Z* = 41:59) with **conditions A (GP-CA)** ; in 93% yield (82 mg, 0.300 mmol, *E/Z* = 94:6) with **conditions B (GP-CB)**.

Major Isomer *E*

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.88.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.07 (s, 4H), 5.62 – 5.47 (m, 2H), 3.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.24 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 138.3, 135.3, 129.6, 129.0, 128.4, 126.6, 83.3, 38.8, 24.9, 21.1.

Minor Isomer *Z*

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.88.

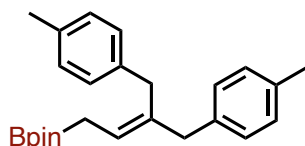
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.07 (s, 4H), 5.62 – 5.47 (m, 2H), 3.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 138.3, 135.2, 129.6, 129.0, 128.4, 126.6, 83.4, 38.8, 24.9, 21.1.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2977 (w), 2928 (w), 1447 (m), 1326 (s), 1141 (s), 982 (m), 849 (m), 804 (w), 725 (w), 673 (m), 583 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>BO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 273.2020, found: 273.2027.

**4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-(4-methylbenzyl)-4-(*p*-tolyl)but-2-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane (6c)**



**MW (g/mol) :** 376.35

**Molecular formula :** C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BO<sub>2</sub>

Prepared following general sequence **GP-CA** and **GP-CB**. Purification by flash column chromatography over borylated silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **6c** as a white solid in 99% yield (96 mg, 0.256 mmol) with **conditions A (GP-CA)** ; in 94% yield (91 mg, 243 mmol) with **conditions B (GP-CB)**.

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.87.

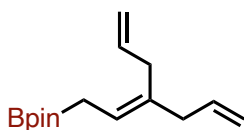
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.11 – 7.06 (m, 8H), 5.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.29 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 137.7, 137.4, 137.2, 135.3, 135.2, 129.0, 129.0, 128.9, 128.8, 122.8, 83.3, 42.7, 34.3, 25.0, 21.2.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> : 2977 (w), 1513 (w), 1371 (m), 1343 (s), 1272 (w), 1144 (s), 968 (w), 888 (w), 845 (w), 806 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI<sup>+</sup>) : Calculated for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>BO<sub>2</sub><sup>+</sup> [M<sup>+</sup>]: 377.2646 ; Found: 377.2643.

**2-(3-allylhexa-2,5-dien-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (6d)**



**MW (g/mol) :** 248.17

**Molecular formula :** C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>BO<sub>2</sub>

Prepared following general sequence **GP-CA**. Purification by flash column chromatography over borylated silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **6d** as a white solid in 99% yield (57 mg, 0.231 mmol).

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.90.

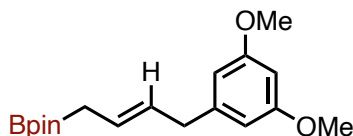
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 5.83 – 5.67 (m, 2H), 5.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 4H), 2.76 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (dq, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 2H), 1.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.23 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 137.5, 136.1, 135.1, 121.6, 115.7, 115.2, 83.3, 41.6, 34.4, 24.9.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2977 (w), 1636 (w), 1454 (w), 1371 (m), 1323 (s), 1274 (w), 1142 (s), 951 (w), 910 (w), 849 (w), 750 (w), 674 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>BO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 249.2020, found: 249.2011.

**(E)-2-(4-(3,5-dimethoxyphenyl)but-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (6e)**



**MW (g/mol) :** 318.22

**Molecular formula :** C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>BO<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GP-CA** and **GP-CB**. Purification by flash column chromatography over borylated silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **6e** as a mixture of *E* and *Z* diastereoisomers in 49% yield (108 mg, 0.339 mol, *E/Z* = 21:79) with **conditions A (GP-CA)** ; in 90% yield (198 mg, 0.623 mmol, *E/Z* = 70:30) with **conditions B (GP-CB)**.

Major Isomer E

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.86.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.30 – 6.27 (m, 1H), 5.62 – 5.46 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.25 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 160.9, 143.9, 128.6, 127.1, 106.6, 98.1, 83.1, 55.3, 39.5, 24.2.

Minor Isomer Z

**Rf** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.86.

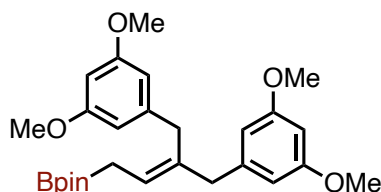
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.30 – 6.27 (m, 1H), 5.62 – 5.46 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.25 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 160.9, 143.9, 128.6, 127.1, 106.6, 98.1, 83.1, 55.3, 39.5, 24.2.

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup>: 2978 (m), 1596 (m), 1461 (m), 1371 (m), 1328 (m), 1205 (m), 1146 (s), 1066 (w), 951 (w), 850 (w), 692 (w).

**HRMS** *m/z* (ESI+) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>BO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 319.2075, found: 319.2082.

**2-(3-(3,5-dimethoxybenzyl)-4-(3,5-dimethoxyphenyl)but-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (6f)**



**MW (g/mol) :** 468.40

**Molecular formula :** C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>BO<sub>6</sub>

Prepared following general sequence **GP-CA**. Purification by flash column chromatography over borylated silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **6f** in 99% yield (100 mg, 0.214 mmol).

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.36.

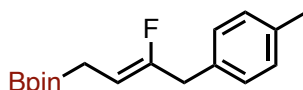
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.34 – 6.32 (m, 4H), 6.31 – 6.28 (m, 2H), 5.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 12H), 3.14 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.25 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 160.83, 160.74, 143.2, 142.7, 136.4, 123.8, 107.2, 107.0, 98.1, 98.0, 83.4, 43.6, 35.2, 24.9.

**IR (neat) cm<sup>-1</sup> :** 2936 (w), 2836 (w), 1595 (s), 1462 (m), 1429 (w), 1343 (m), 1323 (m), 1205 (s), 1154 (s), 1067 (m), 831 (w).

**HRMS *m/z*** (ESI+) calculated for [C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>BO<sub>6</sub>]<sup>+</sup> = 469.2756, found: 469.2763.

**(Z)-2-(3-fluoro-4-(*p*-tolyl)but-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (6g)**



**MW (g/mol) :** 290.19

**Molecular formula :** C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BFO<sub>2</sub>

Prepared following general sequence **GP-CA**. Purification by flash column chromatography over borylated silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **6g** as a mixture of *E* and *Z* diastereoisomers in 92% yield (59 mg, 0.205 mmol, *E/Z* = 73:27).

Major Isomer *E*

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.19 (dt, *J* = 8.4 Hz, *J<sub>F</sub>* = 21.0 Hz, 1H), 3.47 (d, *J<sub>F</sub>* = 23.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.22 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 158.0 (d, *J* = 244.4 Hz), 136.1, 134.0 (d, *J* = 12.3 Hz), 129.2, 128.5, 101.9 (d, *J* = 24.4 Hz), 83.6, 33.8 (d, *J* = 29.5 Hz), 24.8, 21.1.

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -103.71 (m, 1F).

Minor Isomer *Z*

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.67 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J<sub>F</sub>* = 36.8 Hz, 1H), 3.39 (d, *J<sub>F</sub>* = 18.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.22 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 158.0 (d, *J* = 244.4 Hz), 136.1, 134.0 (d, *J* = 12.3 Hz), 129.2, 128.5, 101.8 (d, *J* = 16.1 Hz), 83.4, 38.3 (d, *J* = 28.8 Hz), 24.8, 21.1.

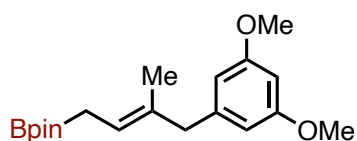
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -109.54 (m, 1F).

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.92.

**IR (neat) cm<sup>-1</sup> :** 2978 (w), 2926 (w), 1698,54 (w), 1515 (w), 1448 (m), 1328 (s), 1143 (s), 967 (w), 846 (m), 791 (w), 674 (w).

**HRMS *m/z*** (ESI+) calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BFO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 291.1926, found: 291.1953.

**2-(4-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-methylbut-2-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (6i)**



**MW (g/mol) :** 332.25

**Molecular formula :** C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>BO<sub>4</sub>

Prepared following general sequence **GP-CA**. Purification by flash column chromatography over borylated silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 90:10) afforded **6i** as a mixture of *E* and *Z* diastereoisomers in 29% yield (44 mg, 0.132 mmol, *E/Z* = 39:61).

Major Isomer Z

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.87.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.34 – 6.33 (m, 2H), 6.31 – 6.30 (m, 1H), 5.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.30 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 15.5, 1H), 1.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.22 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 160.9, 142.8, 133.8, 121.2, 106.5, 97.8, 83.6, 55.3, 37.9, 24.8, 16.3.

Minor Isomer E

**R<sub>f</sub>** (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) = 0.87.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.34 – 6.33 (m, 2H), 6.31 – 6.30 (m, 1H), 5.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.30 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 15.5, 1H), 1.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.22 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 160.9, 142.8, 133.8, 121.2, 106.5, 97.8, 83.6, 55.3, 37.9, 24.8, 16.3.

**HRMS *m/z*** (ESI+) calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>BO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 333.2232, found: 333.2235.







**Titre :** Chimie des dérivés nitrés et sulfonylés pour de nouvelles substitutions allyliques catalysées au cuivre

**Mots clés :** nitro, sulfone, substitution allyliques, catalyse, cuivre

**Résumé :** Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux dérivés nitrés allyliques ainsi qu'aux dérivés sulfonylés allyliques et à leur réactivité en présence de cuivre. Ce travail est constitué de trois études.

La première étude est consacrée au développement d'une nouvelle méthodologie de substitution allylique catalysée au cuivre avec la spécificité d'utiliser comme substrats de départ des dérivés nitrés allyliques. Les réactifs de Grignard y sont employés comme nucléophiles afin de permettre la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone. La diversité des dérivés nitrés engagés dans cette réaction permet de montrer son excellente tolérance fonctionnelle et d'accéder à la formation d'alcènes hautement substitués.

La deuxième étude s'attache à explorer les applications permettant de valoriser les produits

borylés allyliques synthétisés dans le laboratoire à partir de dérivés nitrés allyliques, par catalyse au cuivre. Outre les applications classiques de couplage et d'allylation, une nouvelle séquence oxydative complexe a été découverte. Elle permet formellement d'oxyder des dérivés borylés allyliques en position  $\gamma$ . Cette oxydation a été utilisée pour la synthèse de lactones et son mécanisme a été étudié.

La troisième étude met en lumière le développement d'une nouvelle réaction de borylation allylique catalysée au cuivre, en utilisant comme substrats des sulfones allyliques. Deux méthodologies différentes ont été optimisées, donnant accès à deux diastéréosélectivités opposées. Une librairie de sulfones allyliques a été synthétisée, montrant notamment la tolérance de la réaction aux substrats fluorés.

**Title :** Chemistry of nitro and sulfonyl derivatives for novel copper-catalyzed allylic substitutions

**Keywords :** nitro, sulfone, allylic substitution, catalysis, copper

**Abstract :** In this thesis, we focused on allylic nitro derivatives and allylic sulfonated derivatives and their reactivity in the presence of copper. This work consists of three studies.

The first study is devoted to the development of a new copper-catalyzed allylic substitution methodology with the specificity of using allylic nitro derivatives as starting substrates. Grignard reagents are used as nucleophiles to enable the formation of a new carbon-carbon bond. The diversity of nitro derivatives used in this reaction demonstrates its excellent functional tolerance and enables the formation of highly substituted alkenes.

The second study is aimed at exploring applications for adding value to the allylic borylated products synthesized in the laboratory from allylic nitro derivatives, using

copper catalysis. In addition to the classical applications involving coupling and allylation, a new complex oxidative sequence was discovered. This makes it possible to formally oxidize borylated allylic derivatives at the  $\gamma$  position. This oxidation has been used to synthesize lactones and its mechanism has been studied.

The third study highlights the development of a new copper-catalyzed allylic borylation reaction, using allylic sulfones as substrates. Two different methodologies have been optimized, giving access to two opposite diastereoselectivities. A library of allylic sulfones was synthesized, demonstrating in particular the tolerance of the reaction to fluorinated substrates.