

Université de Montréal

**Synthèse et fonctionnalisation de borocyclopropanes
et
développement d'un procédé de synthèse de diazoalcane
non-stabilisés en utilisant la technologie en débit continu**

Par

Guillaume Benoit

Département de Chimie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en Chimie

Décembre 2017

© Guillaume Benoit, 2017

Résumé

Ce manuscrit résume les travaux qui ont été réalisés dans le cadre de deux thématiques phares du laboratoire du Pr. Charette qui sont la synthèse et la fonctionnalisation de dérivés cyclopropaniques ainsi que la synthèse de composés diazoïques et leur utilisation dans des réactions subséquentes.

Il est à noter que l'utilisation de motifs cyclopropaniques est de plus en plus accrue tant dans les composés d'intérêt pharmaceutique que dans les composés destinés à l'agrochimie. De ce fait, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse de cyclopropanes diversement substitués et de leur fonctionnalisation sont pertinents.

Afin d'accéder efficacement à des cyclopropanes diversement substitués, il a été choisi de s'orienter vers le développement d'une réaction de borocyclopropanation de type Simmons-Smith *via* l'utilisation d'un carbénoïde de zinc portant une fonction ester boronique de pinacol. Les borocyclopropanes ainsi synthétisés peuvent être engagés dans des réactions subséquentes permettant de créer de nouvelles liaisons C-C et C-O. Par cette approche divergente, il est possible d'obtenir de nouveaux composés cyclopropaniques substitués à partir d'un intermédiaire commun créant ainsi de la diversité structurale. Différentes séries de borocyclopropanes dérivés d'éther allyliques et de styrènes ont pu être synthétisées. Néanmoins, les borocyclopropanes dérivés de styrènes ont été obtenus avec des rendements moyens et des diastéréosélectivités faibles.

Ces derniers résultats ont conduit à l'élaboration d'une seconde génération de borocyclopropanation employant cette fois-ci un procédé photochimique induit par un rayonnement UVA en utilisant la technologie de synthèse en débit continu. La mise au point de ce procédé a permis une amélioration significative des rendements pour ce type de transformation.

Pour finir, la dernière partie de ce manuscrit est consacrée au développement d'un procédé sécuritaire et efficace de synthèse de diazoalcane non-stabilisés utilisant également la technologie de synthèse en débit continu. Ce procédé est basé sur l'oxydation d'hydrazones non-protégées par un oxydant métallique immobilisé dans une colonne de verre. Les

diazoalcanes ainsi générés sont directement consommés à la sortie du réacteur dans des réactions subséquentes. L'utilisation de la technologie en débit continu prend tout son sens en limitant l'exposition de l'opérateur à des substances très réactives et toxiques que sont les composés diazoïques.

Mots-clés : Simmons-Smith, borocyclopropane, carbénoïde de zinc, photochimie, débit continu, composé diazoïque

Abstract

This manuscript summarizes the work realized in the context of two major topics in Pr. Charette laboratory which are the synthesis and the functionalization of cyclopropane derivatives as well as the synthesis of diazo compounds and their utilization in subsequent reactions.

The cyclopropane motif has been increasingly used in pharmaceuticals as well as in agrochemical compounds. Thereby, developments of new synthetic methodologies as well as functionalization of highly substituted cyclopropanes are relevant.

To efficiently access highly substituted cyclopropanes, the development of a Simmons-Smith type borocyclopropanation using a zinc carbenoid bearing pinacol boronate function has been selected. Those borocyclopropanes can be engaged in subsequent reactions allowing the formation of new substituted cyclopropane derivatives from a common intermediate; thus creating structural diversity. Different series of borocyclopropanes coming from allylic ether and styrene derivatives have been synthesized. Nevertheless, borocyclopropanes derived from styrenes were obtained in lower yields as well as lower diastereoselectivities.

Those last results have led to elaborate of a second generation of borocyclopropanation reaction, harnessing a UVA-light mediated photochemical process using continuous flow technology. This chemical process has allowed a significant improvement of yields for this transformation.

Finally, the last part of this manuscript is dedicated to the development of a safe and easy access to non-stabilized diazoalkanes using continuous flow technology. This process is based on oxidation of unprotected hydrazones by an immobilized metallic oxidant in a glass column. Those diazoalkanes are directly consumed at the reactor output in subsequent reactions. Herein, the use of continuous flow technology is highly relevant by minimizing operator exposure to highly reactive as well as toxic materials such as diazo compounds.

Keywords: Simmons-Smith, borocyclopropane, zinc carbenoid, photochemistry, continuous flow, diazo compound

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	viii
Liste des schémas.....	xi
Remerciements.....	xx
Chapitre 1 : Introduction.....	1
1.1 Cyclopropanes 1,2,3-substitués	1
1.1.1 Cyclopropanes 1,2,3-substitués dans la nature	1
1.1.2 Cyclopropanes 1,2,3-substitués dans les composés d'intérêt pharmaceutique.....	2
1.2 Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués	4
1.2.1 Cyclisation <i>via</i> une séquence d'addition-élimination	4
1.2.2 Utilisation de carbènes métalliques	8
1.2.3 Utilisation de carbénoïdes.....	10
1.2.4 Fonctionnalisation de cyclopropènes.....	16
1.2.5 Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués par réaction de Kulinkovich	18
1.3 Objectifs de recherche.....	19
Chapitre 2 : Développement d'une réaction de borocyclopropanation diastéréosélective	21
2.1 Synthèse de borocyclopropanes : état de l'art.....	21
2.1.1 Cyclopropanation de boronates vinyliques.....	21
2.1.2 Fonctionnalisation de cyclopropènes / cyclopropanes.....	24
2.1.3 Borocyclopropanation directe	28
2.1.4 Synthèse de borocyclopropanes, précédents dans le groupe du Pr. Charette	29
2.1.5 Présentation et objectifs du projet.....	31
2.2 Préparation du précurseur de carbénoïde	32
2.2.1 Synthèse du réactif 2	33
2.2.2 Synthèse des réactifs 3a , 3b et 3c	34

2.2.3 Synthèse du réactif 4.....	35
2.2.4 Conclusion	36
2.3 Étude et développement d'une réaction de boro-cyclopropanation.....	36
2.3.1 Optimisation de la réaction de borocyclopropanation	36
2.3.2 Étendue réactionnelle de la réaction de borocyclopropanation	44
2.3.3 Considérations mécanistiques et états de transition postulés.....	49
2.3.4 Conclusion	51
2.4 Fonctionnalisation de borocyclopropanes.....	52
2.4.1 Couplage croisé de Suzuki-Miyaura.....	52
2.4.2 Hydroxydéboronation	56
2.4.3 <i>O</i> -Arylation de borocyclopropanes par couplage de Chan-Lam-Evans	57
2.4.4 Amination de borocyclopropanes	60
2.4.5 Conclusion	62
2.5 Efforts réalisés en vue d'une version asymétrique	63
2.5.1 Tentatives de cyclopropanations de l'alcool cinnamylique avec le dioxaborolane. 63	
2.5.2 Synthèse de précurseurs de carbénoïdes chiraux et tentative de borocyclopropanation	64
2.6 Conclusion	69
Chapitre 3 : Mise au point d'une réaction de borocyclopropanation photochimique.....	71
3.1 Cyclopropanation photochimique, état de l'art.....	72
3.1.1 Cyclopropanations réalisées sous irradiations UV	72
3.1.2 Cyclopropanation par catalyse photorédox en présence de lumière visible	74
3.2 Développement d'une réaction de borocyclopropanation en utilisant la catalyse photorédox	78
3.2.1 Optimisation de la réaction en <i>batch</i>	78
3.2.2 Premiers essais de réactions en utilisant la chimie en débit continu.....	85
3.2.3 Conclusion	89
3.3 Développement d'une réaction de borocyclopropanation en chimie en débit continu induite par des rayons ultraviolets	90

3.3.1 Optimisation de la réaction de borocyclopropanation induite par de la lumière UV	90
3.3.2 Conclusion	94
3.4 Conclusion et perspectives	95
Chapitre 4 : Développement d'un procédé simple et sécuritaire de synthèse de diazoalcanes non-stabilisés utilisant la technologie en débit continu	97
4.1 Généralités sur les composés diazoïques et synthèse de ces espèces en débit continu	98
4.1.1 Généralités sur les composés diazoïques	98
4.1.2 Synthèse de composés diazoïques en débit continu	100
4.2 Développement d'un procédé en débit continu permettant l'accès à des diazoalcanes non-stabilisés	102
4.2.1 Synthèse de diazoalcanes non-stabilisés, précédents dans la littérature	102
4.2.2 Approche envisagée	104
4.2.3 Synthèse d'hydrazones libres en débit continu	106
4.2.4 Synthèse de diazoalcanes non-stabilisés en débit continu	109
4.2.5 Conclusion	117
4.3 Potentiel synthétique des diazoalcanes non-stabilisés	117
4.3.1 Estérification	117
4.3.2 Cyclopropanation	119
4.3.3 Cycloaddition [3+2] entre des diazoalcanes non-stabilisés et des alcynes ou des alcènes	121
4.3.4 Montée en échelle, réaction sur 1 g	123
4.3.5 Conversion photochimique de pyrazolénines en cyclopropènes	124
4.4 Conclusion	125
Conclusion générale et perspectives	127
Partie expérimentale	135
Bibliographie	xix
Annexe 1 : experimental section of Chapter 2	xxxiii
Annexe 2 : experimental section of Chapter 3	lxxxix

Annexe 3 : experimental section of Chapter 4.....xci

Liste des tableaux

Tableau 1. Résultats préliminaires de borocyclopropanation	37
Tableau 2. Optimisation de l'additif	39
Tableau 3. Criblage de contre-anions sur l'atome de zinc.....	41
Tableau 4. Détermination des conditions réactionnelles optimales.....	42
Tableau 5. Criblage de groupements protecteurs.....	44
Tableau 6. Travaux séminaux concernant les couplages de Suzuki-Miyaura mettant en jeu des borocyclopropanes	53
Tableau 7. Criblage de conditions réactionnelles permettant de réaliser un couplage de Suzuki-Miyaura.....	55
Tableau 8. Criblage de ligands	59
Tableau 9. Criblage de bases	60
Tableau 10. Essais d'amination du borocyclopropane 10a	62
Tableau 11. Essais de borocyclopropanation de l'alcool cinnamylique en présence du dioxaborolane.....	64
Tableau 12. Synthèse des dichlorométhylboronates 21 à 27	66
Tableau 13. Synthèse des précurseurs de carbénoïdes chiraux 15 à 17	67
Tableau 14. Essais de borocyclopropanation utilisant les précurseurs de carbénoïdes chiraux	68
Tableau 15. Résultats préliminaires et réactions contrôles.....	80
Tableau 16. Effet du photocatalyseur et de l'additif.....	82
Tableau 17. Effet de la concentration sur la réaction	83
Tableau 18. Effet de la base sur la réaction	84
Tableau 19. Influence du solvant.....	85

Tableau 20. Effet du temps de résidence sur la réaction	88
Tableau 21. Influence de la base.....	92
Tableau 22. Influence de la stœchiométrie	93
Tableau 23. Influence de la concentration.....	94
Tableau 24. Tests qualitatifs en <i>batch</i> des différents paramètres réactionnels.....	114

Liste des figures

Figure 1. Exemples des produits naturels contenant un motif cyclopropanique 1,2,3-substitué	
Figure 2. Exemple de molécules biologiquement actives possédant un motif cyclopropanique 1,2,3-substitué.....	4
Figure 3. Précurseurs de carbénoïdes envisagés	32
Figure 4. Cliché de diffraction des rayons-X du réactif 2.....	33
Figure 5. Cliché de diffraction des rayons-X du borocyclopropane 10a	38
Figure 6. Liste des différents carbénoïdes de zinc ayant été testés dans la réaction de borocyclopropanation	40
Figure 7. Cliché de diffraction des rayons-X du borocyclopropane 10u	47
Figure 8. Molécules d'intérêt pharmaceutiques possédant un motif cyclopropyloxyaryle	57
Figure 10. Cliché de diffraction des rayons-X du diiodométhylboronate chiral 16	67
Figure 11. Montage photochimique utilisé	79
Figure 12. Structure chimique du photocatalyseur 4CzIPN	80
Figure 13. Représentation schématique simplifiée d'un montage de chimie en débit continu	86
Figure 14. Montage utilisé pour la réaction photoredox de borocyclopropanation en débit continu.....	87
Figure 15. Montage utilisé pour la réaction de borocyclopropanation en débit continu. Image reproduite avec la permission de l'auteur ; Piras, H. (2016). Synthèse de sulfilimines et de sulfoximines catalysée par les métaux de transition (Thèse de doctorat, Université de Montréal).....	91
Figure 16. Classement des composés diazoïques en fonction de leur stabilité relative.....	99
Figure 17. Montage utilisé pour la synthèse d'hydrazones en débit continu	106
Figure 18. Montage utilisé pour la synthèse de diazoalcanes en débit continu	110

Liste des schémas

Schéma 1. Analogue peptidique inhibiteur de la protease du VIH-1 contenant deux cyclopropanes 1,2,3-substitués	3
Schéma 2. Préparation de cyclopropanes 1,2,3-substitués via l'utilisation d'un ylure de tellure	7
Schéma 3. Cyclopropanations intramoléculaires utilisant un organocatalyseur	8
Schéma 4. Réaction générale de cyclopropanation utilisant la décomposition de composés diazoïques	9
Schéma 5. Schéma général de la réaction de Simmons-Smith	11
Schéma 6. Synthèse d'halocyclopropanes via une séquence réactionnelle d'addition énantiosélective-cyclopropanation.....	13
Schéma 7. Zinciocyclopropanation d'éthers allyliques di-protégés.....	14
Schéma 8. Synthèse d'un cyclopropanol par carbocupration oxydante d'un cyclopropène énantioenrichi.....	17
Schéma 9. Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués via une carbozincation énantiosélective	17
Schéma 10. Travaux antérieurs de cyclopropanation par le groupe Charette	20
Schéma 11. Cyclopropanation de boronates vinyliques par le groupe du Pr. Walsh.....	24
Schéma 12. Hydroboration et aminoboration développées par le groupe du Pr. Tortosa.....	25
Schéma 13. Borocyclopropanation one-pot de Talbot à d'éthers silylés propargyliques	29
Schéma 14. Synthèse de cyclopropyl trifluoroborates par la méthode de Charette-Mathieu ..	30
Schéma 15. Synthèse de cyclopropylborinates énantioenrichis par la méthode de Charette-Zimmer	31
Schéma 16. Stratégie de borocyclopropanation envisagée	32
Schéma 17. Synthèse du réactif 2.....	33

Schéma 18. Synthèse des réactifs 3a , 3b et 3c	35
Schéma 19. Synthèse du réactif 4	36
Schéma 20. Synthèse de borocyclopropanes dérivés d'alcools cinnamyliques.....	45
Schéma 21. Synthèse de borocyclopropanes dérivés d'alcools allyliques substitués par des groupements alkyles.....	46
Schéma 22. Synthèse de borocyclopropanes dérivés d'alcools allyliques protégés par des groupements silylés.....	47
Schéma 23. Évaluation de la chimiosélectivité.....	48
Schéma 24. Borocyclopropanation sur des dérivés de styrènes.....	49
Schéma 25. États de transition postulés.....	50
Schéma 26. Couplages de Suzuki-Miyaura réalisés sur les borocyclopropanes 10a et 10u	56
Schéma 27. Approche de borocyclopropanation photochimique envisagée.....	71
Schéma 28. Synthèse de cyclopropanes par le groupe du Pr. Kropp.....	73
Schéma 29. Mécanisme de cyclopropanation par irradiation UV calculé par DFT.....	73
Schéma 30. Cycles catalytiques de désactivation oxydante et réductrice du Ru(bpy) ₃ ²⁺	74
Schéma 32. Schéma récapitulatif illustrant le potentiel synthétique des composés diazoïques.....	98
Schéma 33. Schéma synthétique compilant les différentes approches utilisées pour la synthèse de composés diazoïques en débit continu.....	101
Schéma 34. Schéma synthétique compilant les différentes approches utilisées pour la synthèse de diazoalcanes non-stabilisés.....	104
Schéma 35. Approche envisagée pour la synthèse de diazoalcanes en débit continu.....	105
Schéma 36. Synthèse d'hydrazones en débit continu, étendue de la réaction.....	108
Schéma 37. Bis-alkyl-diazoalcanes et mono-alkyl-diazoalcanes, étendue réactionnelle.....	112
Schéma 38. Aryl-alkyl-diazoalcanes, étendue réactionnelle.....	116

Schéma 39. Estérification utilisant des diazoalcanes non-stabilisés	118
Schéma 42. Synthèse du diazoalcane 33q sur une échelle de 8,5 mmol (1 g)	124
Schéma 43. Conversion photochimique de pyrazolénines en cyclopropènes	125
Schéma 44. Post-fonctionnalisations de borocyclopropanes	129
Schéma 45. Synthèse de diazoalcanes non-stabilisés par oxydation d'hydrazones et fonctionnalisations subséquentes	132
Schéma 46. Oléfination borylative utilisant le réactif (2)	133
Schéma 47. Synthèse de borocyclopentène via utilisation de la catalyse photorédox	134

Liste des sigles et des abréviations

4CzIPN : 1,3-Benzenedicarbonitrile, 2,4,5,6-tetra-9*H*-carbazol-9-yl

$[\alpha]_D^{25}$: rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm) à 25 °C

Ac : acétyle

aq. : aqueux

Ar : groupement aryle

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

bp : point d'ébullition (*boiling point*)

br : large (*broad*)

BPR : régulateur de pression en retour (*Back Pressure Regulator*)

Bu : butyle

°C : degré Celsius

cat : catalyseur

Calcd. : calculé

C-H : carbone-hydrogène

C-N : carbone-azote

C-O : carbone-oxygène

Cy : cyclohexyl

δ : déplacement chimique

d : doublet

DBL : dioxaborolane

DCE : 1,2-dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

DME : 1,2-diméthoxyéthane

DIPEA : diisopropyléthylamine

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

d.r : ratio diastéréoisomérique

ee : excès énantiomérique

e.g. : *exempli gratia*

équiv : équivalent(s)

e.r. : ratio énantiomérique

ESI : *Electron Spray Ionization*

Et : éthyle

FEP : *Fluorinated Ethylene Propylene*

g : gramme(s)

GEA : groupement électroattracteur

h : heure(s)

HRMS : spectre de masse à haute résolution (*High-Resolution Mass Spectrum*)

Hz : Hertz

i : iso

i.e. : *id est*

IR : spectroscopie infrarouge (*InfraRed*)

J : constante de couplage

L : ligand

λ_{\max} : longueur d'onde d'absorption maximale

m : *meta*

m : multiplet

M : concentration molaire (mol.L⁻¹)

[M] : complexe métallique

Me : méthyle

MeCN : acétonitrile

mg : milligramme(s)

MHz : mégahertz

min : minute(s)

MIRC : *Michael-Induced Ring Closing*

mL : millilitre(s)

MLCT : transfert de charge du métal vers le ligand (*metal ligand charge transfert*)

mmHg : millimètres de mercure

mmol : millimole(s)

mol % : pourcentage molaire

m.p. : point de fusion (*melting point*)

NHPI : *N*-hydroxyphthalimide

nm : nanomètre(s)

o : *ortho*

OAc : acétate

p : *para*

PC : photocatalyseur

PFA : *PerFluoroAlkoxy*

Ph : phényle

ppm : partie par million

Pr : propyle

Pyr : pyridine

q : quadruplet

R : groupement général

R : *Rectus*

rac : racémique

R_f : rapport frontal

RMN/NMR : résonance magnétique nucléaire

s : singulet

S : *Sinister*

sat. : saturée

SET : transfert monoélectronique (*single electron transfert*)

SST : santé et sécurité du travail

t : triplet

t : *tert*

T : température

t.a. : température ambiante

t-Bu : *tert*-butyle

tfa : trifluoroacétate

TFA : acide trifluoroacétique

TFAA : anhydride trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

Tol : toluène

t_R : temps de résidence

UV : ultra-violet

W : watt

A mes Parents,

Remerciements

Je souhaite tout d'abord exprimer ma profonde reconnaissance au Pr. André Charette pour m'avoir accueilli au sein de son groupe de recherche et de m'avoir permis de réaliser cette thèse de doctorat. Au cours de ces cinq années, il m'a laissé le libre arbitre quant aux projets sur lesquels je souhaitais travailler. Je tiens également à le remercier pour ses conseils avisés qui m'ont permis d'avancer tout au long de mes études graduées.

Je tiens également à remercier Barbara Bessis pour sa patience et son efficacité ainsi que son aide précieuse dans tout ce qui a trait à la gestion des tracas administratifs.

Je tiens à remercier les Prs. Hélène Lebel, Davit Zargarian et Sylvain Canesi. Je leur suis reconnaissant d'avoir accepté d'évaluer ce manuscrit et de faire partie du jury de cette thèse.

Je remercie sincèrement le personnel du laboratoire de RMN ainsi que celui du laboratoire de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal pour leur disponibilité et leur aide. Je tiens à adresser mes remerciements à Vanessa Kairouz, du centre de chimie en débit continu pour m'avoir appris à appréhender cette formidable technologie.

Je souhaite également adresser mes remerciements à tous mes collègues du groupe Charette qui ont contribué à rendre ces cinq années stimulantes et enrichissantes. Je tiens plus particulièrement à remercier Éric Lévesque et Pauline Rullière avec qui j'ai eu la chance de partager le Lab C et le Lab B par la suite. A vos côtés, j'ai énormément appris et ce dans la bonne humeur chaque jour, pour tout ceci un gros merci. Je tiens également à remercier les différentes personnes avec qui j'ai eu grand plaisir à travailler et à interagir dans et en dehors du laboratoire : Guillaume Pelletier, Léa Constantineau-Forget, Jérémy Zimbron, Nicolas Diercxsens, Samuel Aspin, Sophie Reigner, Jean-Baptiste Rouchet, Morgane Sayes, Amandine Pons, Maxence Bos, Simon Laporte et Simon Vanier.

Je veux également adresser mes remerciements aux membres des groupes Collins, Lebel et Hanessian avec qui j'ai eu plaisir à interagir tout au long de ces cinq ans. Une mention toute particulière à mes collègues et amis du groupe Lebel, Henri Piras et Clément

Audubert, sans qui cette aventure chimique et personnelle n'aurait pas été la même ; merci d'avoir été présents !

Je remercie profondément mes parents pour leur soutien inconditionnel tout au long de ma scolarité, et plus particulièrement au cours de ces cinq dernières années. Malgré la distance, ils m'ont toujours soutenu de façon indéfectible dans les bons moments comme dans les plus difficiles. Ils m'ont toujours encouragé à persévérer dans la voie que j'avais choisie. Pour tout ceci, du fond du cœur merci ; vous savez la considération que j'ai à votre égard et je vous dédie cette thèse. Je remercie également mes grands-parents, qui, malgré la distance, ont toujours eu une pensée bienveillante à mon endroit.

Pour finir, je souhaite remercier ma petite Morgane pour tout son soutien au cours de cette dernière année et pour avoir relu patiemment ce manuscrit. Merci de partager ma vie !

Chapitre 1 : Introduction

1.1 Cyclopropanes 1,2,3-substitués

Les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués sont depuis longtemps le sujet de nombreuses études dans la communauté chimique. En effet, ces composés possèdent trois centres stéréogéniques contigus et, malgré la tension de cycle inhérente à leur structure moléculaire, ces composés possèdent une stabilité inattendue ainsi que des propriétés physiques, chimiques et électroniques uniques. Ces dérivés cyclopropaniques 1,2,3-substitués sont présents dans de nombreux produits naturels ainsi que dans des composés purement synthétiques. Ses propriétés intrinsèques singulières en font également un intermédiaire de choix dans la synthèse de molécules complexes. De plus, du fait de leurs rigidités, de leur architecture tridimensionnelle et de leur forte stabilité métabolique, ces *building blocks* sont de plus en plus incorporés dans des composés d'intérêt pharmaceutique.

1.1.1 Cyclopropanes 1,2,3-substitués dans la nature

De nombreux produits naturels comportant un motif cyclopropanique 1,2,3-substitué ont été isolés dans la nature. Certains de ces composés possèdent des activités biologiques intéressantes ; on peut citer par exemple la (+)-ambruticine S (antifongique isolé de myxobacterium *Polyangium cellulorum*),¹ le (+)-acide chrysanthémique (insecticide isolé de *Chrysanthemum cinerariaefolium*),² la hamavellone B (antipaludique et cytotoxique isolé du champignon *Hamigera avellanea*)³ et la faraunatine (cytotoxique isolé de coraux *Xenia faraunensis*)⁴ (Figure 1).

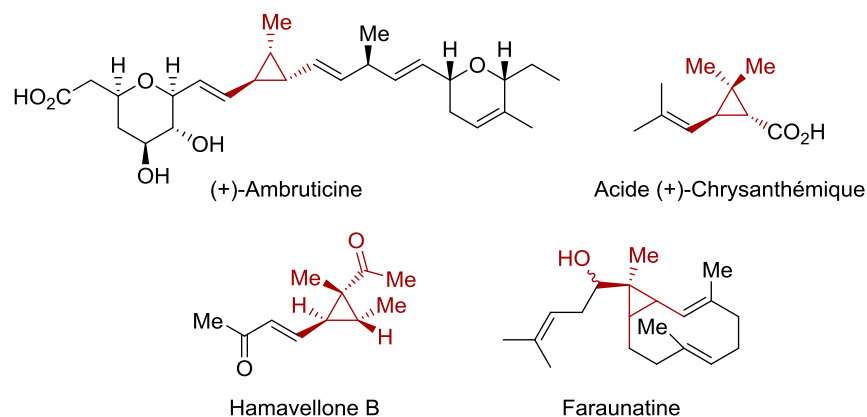


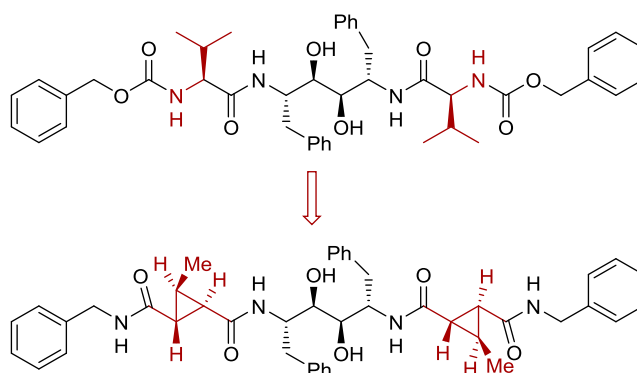
Figure 1. Exemples des produits naturels contenant un motif cyclopropanique 1,2,3-substitué

1.1.2 Cyclopropanes 1,2,3-substitués dans les composés d'intérêt pharmaceutique

Dû à sa géométrie singulière et ses propriétés particulières, le motif cyclopropanique est devenu au fil des ans un motif incontournable dans les molécules d'intérêt pharmaceutique.⁵ Il a été montré en 2014 par Taylor *et al* que le cyclopropane était le 10^{ème} cycle le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique et il est maintenant incorporé de manière routinière dans les études de relation structure-activité (SAR).⁶ En effet, la rigidité et l'architecture tridimensionnelle du cyclopropane permet de figer les substituants dans une conformation spécifique ayant pour résultat une modulation, et le plus souvent, une amélioration de l'activité biologique de ces composés. Ce carbocycle est utilisé en tant que bioisostère de groupements *gem*-diméthyle, aryle ou de double liaison.^{7,8}

Une application intéressante de l'emploi d'un motif cyclopropanique dans des molécules biologiquement actives est la synthèse de peptidomimétique par le groupe du Pr. Martin. Leur travail a consisté en la synthèse d'analogues de peptides d'intérêt en modifiant un ou plusieurs acides aminés par rigidification de la chaîne latérale en incorporant un cyclopropane 1,2,3-substitué. Cela permet de fixer le peptide dans sa conformation bioactive et d'évaluer l'influence sur l'activité biologique (Schéma 1).⁹

Schéma 1. Analogue peptidique inhibiteur de la protéase du VIH-1 contenant deux cyclopropanes 1,2,3-substitués



L'incorporation d'un cyclopropane sur une molécule biologiquement active permet également l'amélioration de son profil pharmacocinétique. En effet, il a été montré que la métabolisation par les cytochromes P450 est ralentie ce qui permet une augmentation du temps de demi-vie *in vivo* de ces composés.¹⁰

Les cyclopropanes 1,2,3-substitués sont présents dans la plupart des classes de molécules bioactives ayant des activités diverses. On peut citer par exemple des composés ayant une activité contre le virus de l'hépatite C (HCV),¹¹ des inhibiteurs de kinase à visée anti-cancéreuse,¹² des inhibiteurs de l'enzyme HDAC (maladie de Huntington)^{13,14} ou des agonistes du récepteur sphingosine-1-phosphate (sclérose en plaque).¹⁵ Quatre exemples de ces molécules possédant un cyclopropane 1,2,3-substitué sont présentés ci-dessous afin d'illustrer ce propos (Figure 2).

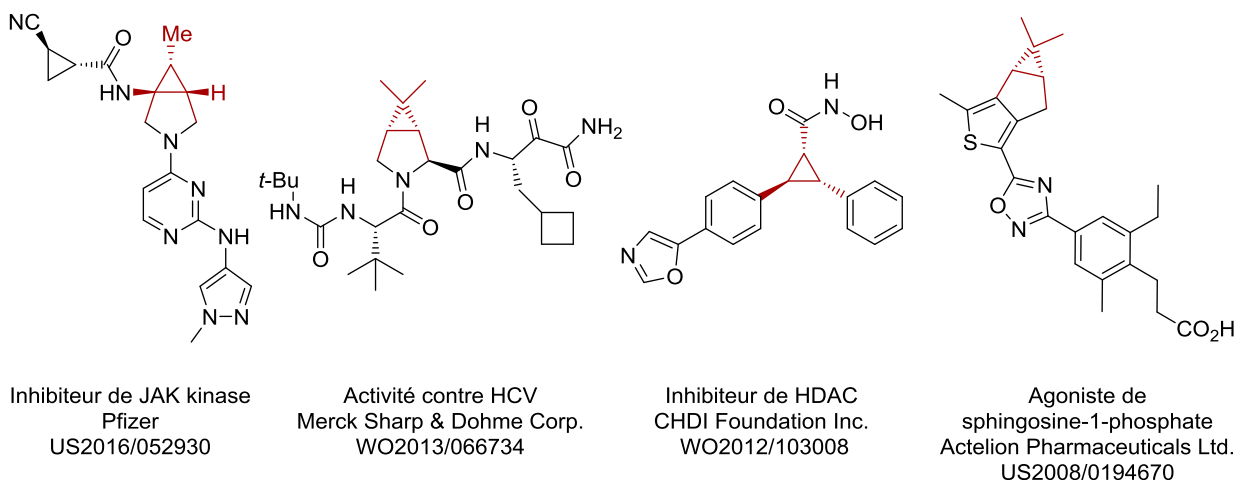


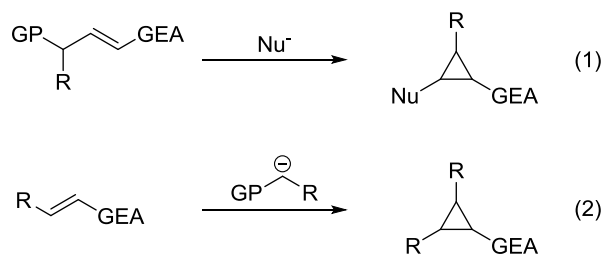
Figure 2. Exemple de molécules biologiquement actives possédant un motif cyclopropanique 1,2,3-substitué

1.2 Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués

L'importance de ces motifs cyclopropaniques ayant été mise en lumière, il convient de s'intéresser dans cette présente partie aux différentes stratégies de synthèse qui ont été développées jusqu'à présent, afin d'accéder de manière efficace à ces unités structurales d'intérêt.¹⁶⁻¹⁸ Quatre grandes classes de transformations chimiques permettent de préparer ces cyclopropanes 1,2,3-substitués. La première consiste en des réactions de cyclisation *via* une séquence d'addition-élimination. La seconde est l'utilisation de carbènes ou de carbénoïdes en présence d'oléfines afin de réaliser des réactions de type cycloadditions [2+1]. La troisième est la fonctionnalisation de cyclopropènes, cette méthodologie suppose une préparation préalable du carbocyle. Enfin la quatrième est la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués par réaction de Kulinkovich.

1.2.1 Cyclisation *via* une séquence d'addition-élimination

Cette réaction est connue sous le nom de « fermeture de cycle initiée par une addition de Michael » (*Michael Initiated Ring Closure*, MIRC); elle consiste en l'addition d'un nucléophile sur un accepteur de Michael portant un groupe partant. Le carbanion stabilisé ainsi généré procède à la fermeture de cycle par déplacement du groupe partant créant le cyclopropane (éq. 1). La version la plus utilisée de cette réaction est lorsque le groupe partant est placé sur le nucléophile lui-même (éq. 2).

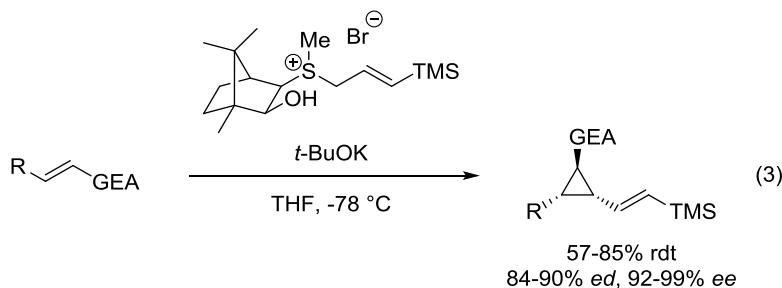


Le deuxième type de MIRC est directement dérivé de la réaction de Corey-Chaykovsky où le nucléophile est le méthylènediméthylsulfoxonium.^{19,20} De manière générale, les nucléophiles utilisés pour ce type de réactions sont des ylures dérivés d'hétéroatomes. Les ylures de soufre²¹ sont les plus populaires dans ce type de transformations. Cependant d'autres systèmes utilisent des ylures de phosphore,²² d'arsenic,²³ de tellure²⁴ mais également de pyridinium²⁵ et d'azétidinium.²⁶ Quant aux accepteurs de Michael, les esters, les cétones et les amides sont les électrophiles les plus récurrents.²¹

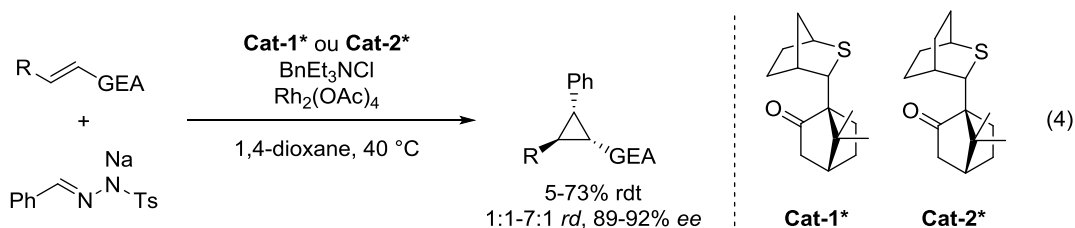
Ce type de réactions donne accès à des cyclopropanes 1,2,3-substitués avec de bonnes diastéréosélectivités mais n'est pas stéréospécifique. En effet, la diastéréosélectivité n'est pas dictée par la géométrie de la double liaison de l'accepteur de Michael mais par des interactions stériques lors de la fermeture de cycle.

Différentes méthodes ont été développées afin d'obtenir des cyclopropanes 1,2,3-substitués énanti enrichis. Il est possible d'utiliser des auxiliaires chiraux directement liés à l'accepteur de Michael.²⁷⁻²⁹ Les oxazolidinones, auxiliaires chiraux d'Evans, en présence d'acide de Lewis ont montré une bonne efficacité pour ce type de réactions donnant les cyclopropanes correspondants avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités.³⁰

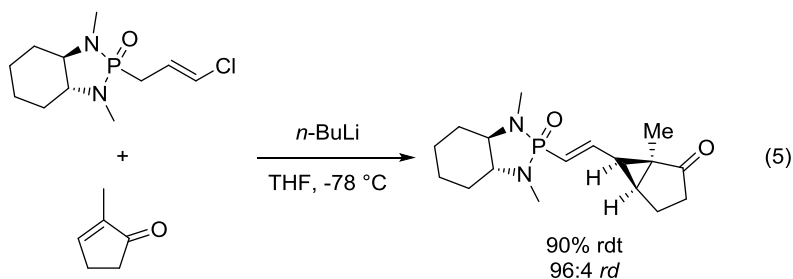
L'emploi de nucléophiles chiraux est quant à lui plus nettement répandu. En effet, les résultats obtenus par cette approche sont meilleurs en termes de rendements, diastéréosélectivités et énantiosélectivités. Notamment le groupe du Pr. Tang a développé une méthodologie utilisant un ylure de soufre dérivé du camphre. Cet ylure est additionné sur différents systèmes α,β -insaturés pour donner des cyclopropanes 1,2,3-substitués avec de bons rendements, d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités (éq. 3)³¹



Le groupe du Pr. Aggarwal a également développé une méthodologie basée sur l'emploi d'ylures de soufre chiraux. La génération de ces ylures est réalisée à partir de la formation *in situ* de phényldiazométhane lui-même généré *in situ* à partir du sel de tosylhydrazone. Le phényldiazométhane est dégradé en présence d'un dimère de rhodium (II) pour former le carbène de rhodium correspondant qui est alkylé par le composé soufré (présent en quantité substoichiométrique) afin de former l'ylure de soufre. La réaction de MIRC avec cet ylure ainsi formé sur des accepteurs de Michael variés, donnent des cyclopropanes 1,2,3-substitués avec des rendements allant de modérés à bons, des diastéréosélectivités moyennes mais de bonnes énantiosélectivités (éq. 4).³²

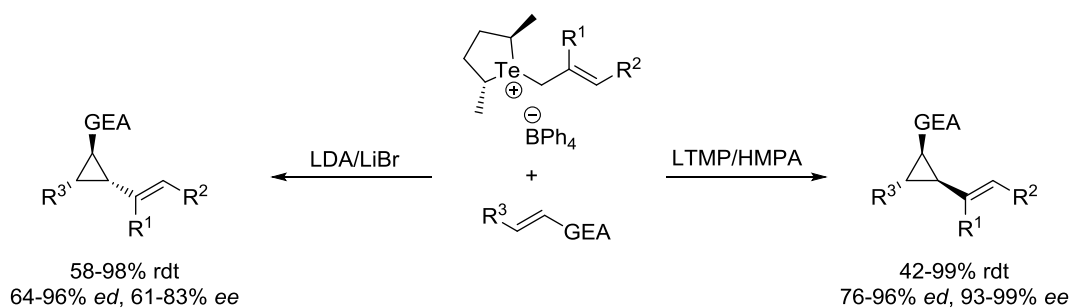


Le groupe du Pr. Hanessian a également apporté sa contribution dans ce domaine. En effet, il a développé un réactif de type *trans*-chloroallyl phosphonamide qui une fois déprotoné par du *n*-butyllithium forme un ylure de phosphore. Cet ylure effectue une addition conjuguée sur un accepteur de Michael, ce qui génère un carbanion stabilisé qui déplace le chlorure pour ainsi former le cycle cyclopropanique avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités. Après quelques manipulations de groupements fonctionnels, l'auxiliaire chiral peut être clivé par ozonolyse (éq. 5).^{33,34}



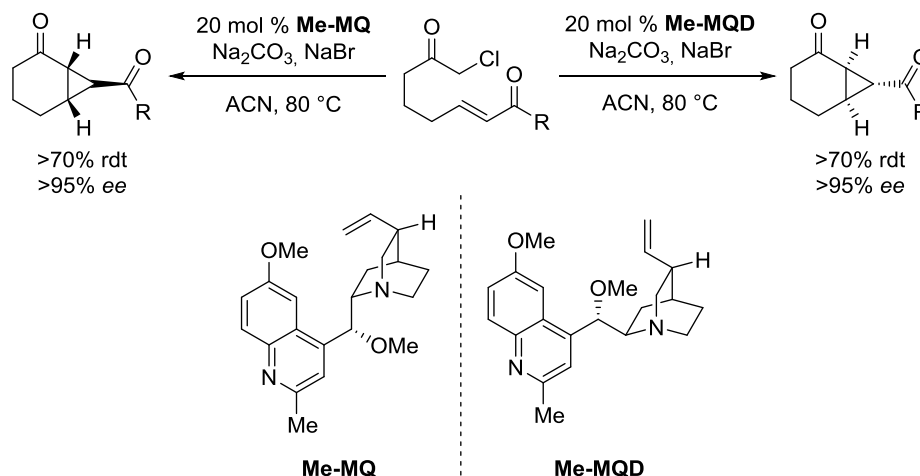
Pour finir avec les auxiliaires chiraux, le groupe du Pr. Tang a développé une méthode complémentaire afin d'accéder aux cyclopropanes en utilisant un réactif de type allyltellurium chiral. Il est intéressant de noter que le choix de la base dans ce système est important pour la diastéréosélectivité. Cette méthodologie permet l'accès à deux isomères 1,2,3-substitués avec de bons rendements, de bonnes dia- et énantiosélectivités (Schéma 2).³⁵

Schéma 2. Préparation de cyclopropanes 1,2,3-substitués *via* l'utilisation d'un ylure de tellure

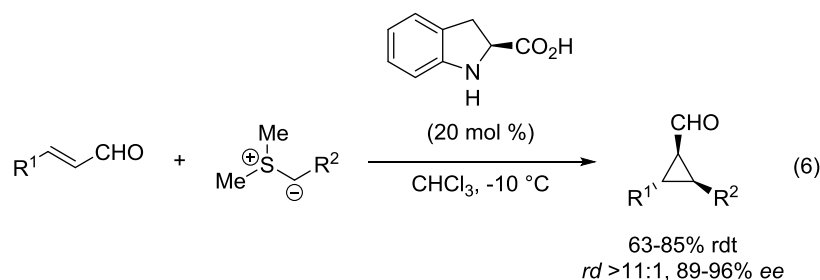


Les précédentes méthodologies énumérées ci-dessus sont robustes et efficaces. Cependant, elles emploient une quantité stœchiométrique de matériel chiral, à l'exception de la réaction développée par le groupe du Pr. Aggarwal. D'autres méthodes utilisant une stratégie basée sur l'emploi d'organocatalyseurs chiraux ont vu le jour. Ainsi, le groupe du Pr. Gaunt a développé une réaction de cyclopropanation intramoléculaire utilisant des dérivés d'alcaloïdes de cinchona en tant qu'organocatalyseurs ; cette transformation est réalisée avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités (Schéma 3).^{36,37}

Schéma 3. Cyclopropanations intramoléculaires utilisant un organocatalyseur



Le groupe du Pr. MacMillan a quant à lui réalisé une cyclopropanation intermoléculaire organocatalysée par l'acide (*S*)-2-dihydroindolique en présence d'aldéhydes α,β -insaturés et d'un ylure de soufre. Cette réaction donne de bons rendements et d'excellentes dia- et énantiosélectivités (éq 6).³⁸



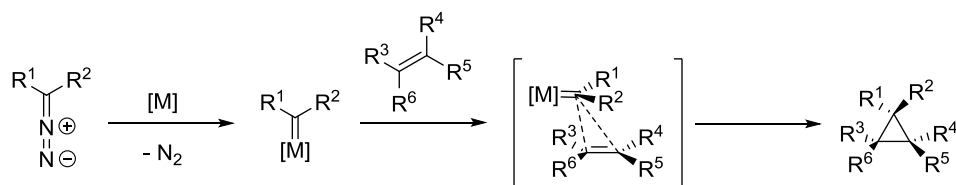
Par la suite, d'autres analogues de cet organocatalyseur ont été utilisés pour cette même transformation sans pour autant égaler les performances de celui du Pr. MacMillan.^{39,40}

1.2.2 Utilisation de carbènes métalliques

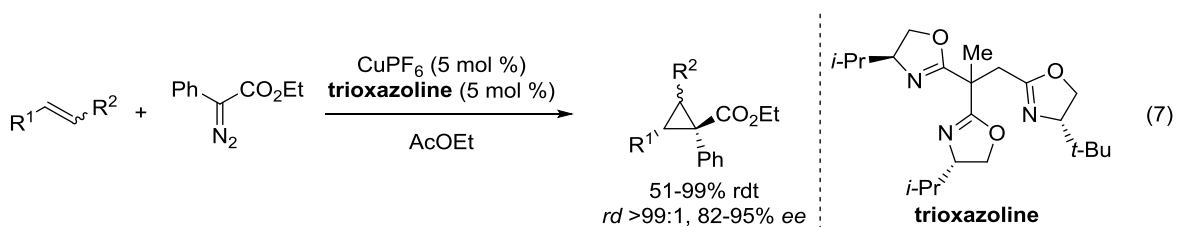
Dans cette section, uniquement la décomposition de composés diazoïques sera abordée en vue de la préparation de cyclopropanes 1,2,3-substitués. Ne seront abordés ni l'utilisation de carbènes de Fischer⁴¹⁻⁴³ ni l'utilisation de carbènes d'or.^{44,45} En effet, malgré leur intérêt académique élevé, il n'en demeure pas moins que leur utilité synthétique quotidienne est cependant limitée.

La décomposition de composés diazoïques en présence d'oléfines pour la formation de cyclopropanes est connue depuis de nombreuses décennies et est réalisée le plus souvent en présence d'un métal de transition (palladium, cuivre, rhodium, ruthénium, fer, cobalt, ...) pour générer *in situ* un carbène métallique qui réagit avec l'alcène par une cycloaddition [2+1] (Schéma 4).¹⁶⁻¹⁸

Schéma 4. Réaction générale de cyclopropanation utilisant la décomposition de composés diazoïques

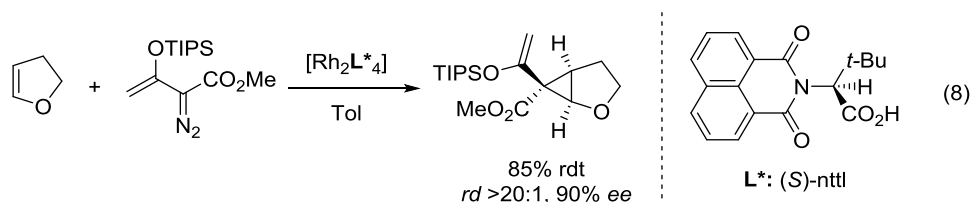


Ce type de réaction a été étudié de façon exhaustive tant au niveau du design des ligands que pour les types de composés diazoïques utilisés dans ces systèmes. Dans la plupart des cas, des oléfines mono- ou 1,1-disubstituées (dérivées de styrènes) sont utilisées pour former des cyclopropanes 1,2-disubstitués avec de bons rendements et de bonnes dia- et énantiosélectivités. Or pour obtenir des cyclopropanes 1,2,3-substitués, le substrat doit être 1,2-substitué et le composé diazoïque doit comporter un ou deux substituants, le plus souvent un groupement carbonylé (ex : le diazoacétate d'éthyle, EDA). Néanmoins, cette combinaison pâtit d'un manque certain de diastéréosélectivité malgré une bonne réactivité et énantiosélectivité. Cependant quelques exemples font exception; le groupe du Pr. Tang a développé un système catalytique à base de cuivre (I) complexé par une trioxazoline. Cette réaction donne de bons rendements ainsi que d'excellentes dia- et énantiosélectivités (éq. 7).⁴⁶

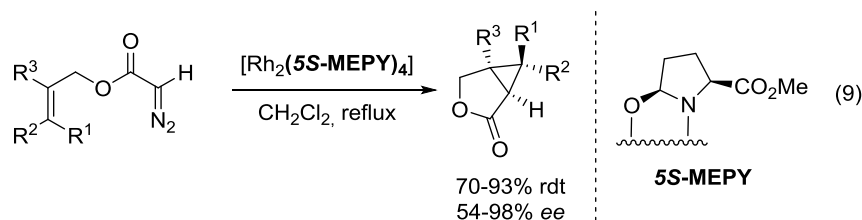


La diastéréosélectivité de ce type de réactions peut également être augmentée en prenant comme substrat une oléfine cyclique figeant ainsi la conformation. Le groupe du Pr. Müller a employé cette stratégie en utilisant un dimère de rhodium (II) comme catalyseur.

Cette transformation donne de bons rendements ainsi que d'excellentes dia- et énantiosélectivités (éq. 8).^{47,48}



La manière de contrer la faible sélectivité de ces cyclopropanations est d'utiliser une version intramoléculaire, celle-ci étant diastéréospécifique. Le groupe du Pr. Doyle, *via* l'emploi de diazoacétates allyliques ou homoallyliques a pu synthétiser des cyclopropylactones avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités. Cette réaction est réalisée en présence d'un dimère carboxamide de rhodium (II) qui joue le rôle de catalyseur (éq. 9).⁴⁹



1.2.3 Utilisation de carbénoïdes

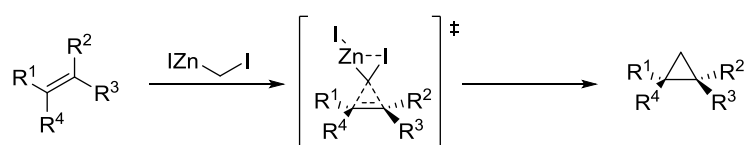
Par définition, un carbénoïde est une espèce organométallique réactive constitué d'un carbone à la fois lié à un métal et à un groupe partant. Leurs propriétés et caractères divergent en fonction de la nature du métal auquel le carbone est lié. Un métal alcalin ou alcalino-terreux lui conférera un caractère basique et nucléophile et diminuera sa stabilité tandis qu'un métal comme le zinc lui conférera un caractère électrophile et le rendra plus « stable » que le précédant lui permettant de faire des réactions de cyclopropanation de Simmons-Smith auxquelles cette section est majoritairement consacrée.

1.2.3.1 Utilisation de carbénoïdes de zinc, réaction de Simmons-Smith

Simmons et Smith ont démontré pour la première fois en 1958 que les carbénoïdes de zinc avaient une réactivité singulière en présence d'oléfinés et que cela conduisait à la formation de cycles cyclopropaniques. La réaction originale utilise un carbénoïde de type

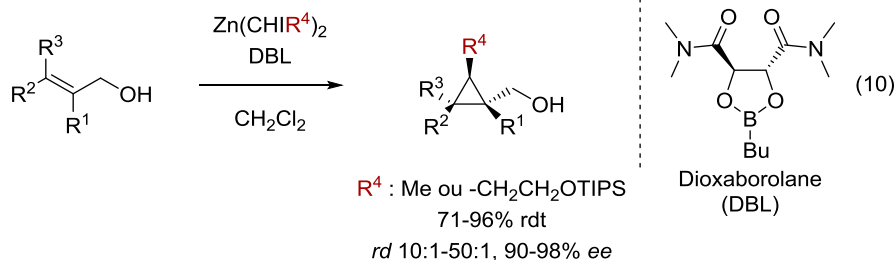
IZnCH_2I (dénommé carbénoïde de Simmons-Smith) qui est généré à partir de diiodométhane et du couple Zn/Cu. Des décennies d'études approfondies de cette réaction ont permis une meilleure compréhension de celle-ci et ont permis d'y apporter diverses modifications au niveau de la structure même du carbénoïde afin de moduler sa réactivité vis-à-vis de tout type d'oléfines. Il est à noter que cette réaction passe par un état de transition dit « papillon » et est stéréospécifique ; la stéréochimie de l'oléfine est conservée dans le cyclopropane formé : une oléfine (*E*) donne un cyclopropane *trans* (Schéma 5).⁵⁰

Schéma 5. Schéma général de la réaction de Simmons-Smith

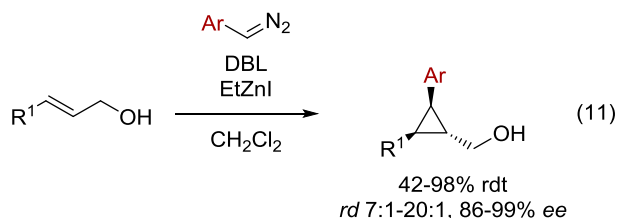


En ce qui concerne la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués, la réaction de Simmons-Smith est une méthode de choix et requiert l'utilisation de carbénoïdes α -substitués. Les premiers travaux portant sur la préparation de ce type de motif ont été réalisés dans les années 1960 avec du 1,1-diiodoéthane et 1,1-diiodométhylbenzène. Malheureusement, la diastéréosélectivité résultante de ces réactions est relativement faible.^{51,52}

Il est connu que dans ce type de cyclopropanations, la présence d'un groupement base de Lewis proximal améliore significativement l'efficacité de la cyclopropanation ceci dû à la complexation du carbénoïde sur le substrat qui a pour effet de rapprocher les deux partenaires.⁵³ Le groupe du Pr. Charette a mis au point au début des années 1990 un auxiliaire chiral, le dioxaborolane (ester boronique de l'acide butylboronique et de l'acide *N,N,N,N*-tetraméthyltartrique diamide, DBL), qui est très efficace pour les réactions de Simmons-Smith sur des dérivés d'alcools allyliques ; les rendements et les énantiosélectivités sont excellents.⁵⁴ Cette stratégie a également été employée avec des carbénoïdes α -substitués avec succès pour la première fois en 1997 par Jacinthe Lemay lors de ses travaux de maîtrise dans notre groupe de recherche. Cette réaction donne d'excellents rendements, dia- et énantiosélectivités (éq 10).⁵⁵ En 2010, une cyclopropanation de Simmons-Smith intramoléculaire (IMSS) a également été développée par le Dr. James Bull, stagiaire post-doctoral au sein du groupe du Pr. Charette, permettant l'accès à des motifs cyclopropaniques de type bicyclo[*n*.1.0]alcane.⁵⁶



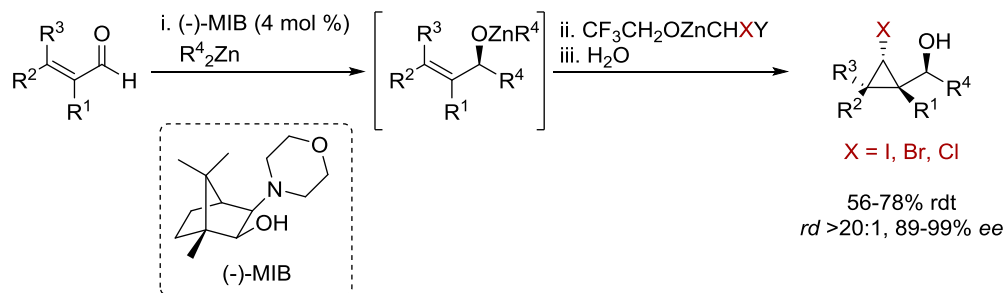
Bien que les résultats du précédent exemple soient excellents, l'accès aux précurseurs de carbénoïdes α -substitués n'est pas toujours aisée et les carbénoïdes correspondants doivent être suffisamment stables pour cyclopropaner efficacement. En effet, il a été démontré que pour ce type de carbénoïdes substitués par un alkyle, la migration d'hydrure 1,2 était compétitive à la réaction de cyclopropanation. Lorsque l'on souhaite préparer des cyclopropanes substitués par un groupement aryle, cela suppose d'utiliser le diiodométhylbenzène qui possède une faible stabilité tout comme le carbénoïde correspondant. Afin de contrer ces différents problèmes, une autre voie d'accès aux carbénoïdes α -arylés a été développée par Sébastien Goudreau lors de ses études doctorales. Le carbénoïde de zinc a été généré à partir d'aryldiazométhane en présence d'iodure de zinc ; le carbénoïde ainsi préparé peut réagir avec diverses oléfines dérivées d'alcools allyliques pour donner des cyclopropanes arylés avec d'excellents rendements dia- et énantiosélectivités (éq 11).⁵⁷ Dans un deuxième temps les travaux de thèse d'Éric Lévesque ont amélioré cette réaction en développant un système catalytique en zinc permettant également la cyclopropanation de dérivés d'alcools allyliques protégés ou non et de dérivés de styrènes.⁵⁸



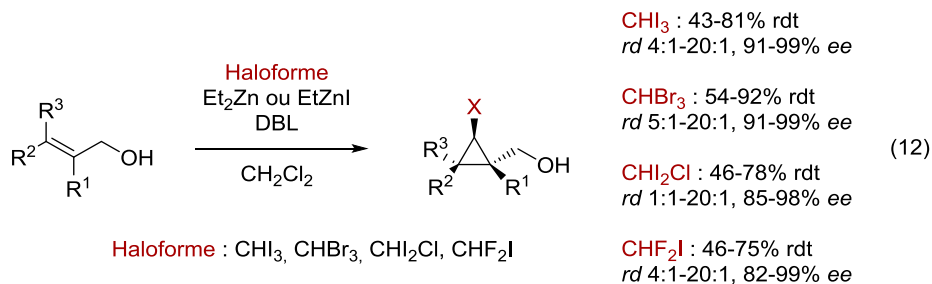
D'autres types de carbénoïdes ont été développés afin d'accéder à des cyclopropanes 1,2,3-substitués. Un travail exhaustif a été réalisé de manière à préparer des halocyclopropanes ; le groupe de Walsh a développé une méthodologie *one-pot* permettant la synthèse de iodo-, bromo- et chlorocyclopropanes *via* une séquence addition énantiosélective d'un organozincique sur un aldéhyde suivi d'une cyclopropanation diastéréosélective dirigée

par l'alcoolate de zinc chiral. Cette réaction donne de bons résultats en termes de rendements, dia- et énantiosélectivités (Schéma 6).^{59,60}

Schéma 6. Synthèse d'halocyclopropanes *via* une séquence réactionnelle d'addition énantiosélective-cyclopropanation



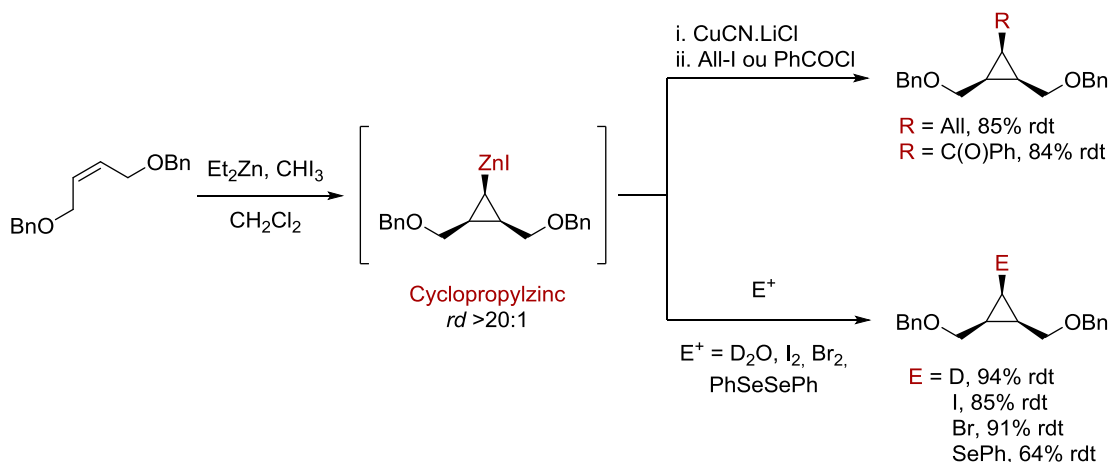
Dans la même période, le groupe du Pr. Charette a utilisé sa stratégie de cyclopropanation de Simmons-Smith en employant le dioxaborolane en tant qu'auxiliaire chiral pour synthétiser efficacement des iodo-,^{61,62} bromo-,⁶³ chloro-⁶² et fluorocyclopropanes⁶⁴ avec d'excellents rendements dia- et énantiosélectivités (éq 12). De plus, les iodo- et bromocyclopropanes synthétisés de cette manière ont pu être fonctionnalisés par la suite, de manière à augmenter leurs complexités moléculaires.



Les précédents exemples décrits ci-dessus, excepté celui du Pr. Walsh, ont pour caractéristique que le substituant porté par le cyclopropane est *trans* par rapport à la chaîne du groupement directeur quels que soient les carbénoïdes employés. Ceci contraste avec les observations qu'ont faites Alexandre Gagnon et Jean-François Fournier, au cours de leurs études doctorales respectives, lors du développement d'une zinciocyclopropanation en utilisant un carbénoïde *gem*-dizincique. En effet, l'atome de zinc du zinciocyclopropane obtenu est *cis* par rapport la chaîne du groupement directeur. Cette méthodologie, bien que limitée par l'emploi d'oléfines (*Z*) di-protégées, est très intéressante du fait de sa stratégie divergente. En effet, le cyclopropylzinc peut être piégé par différents électrophiles donnant

ainsi accès à une bibliothèque de composés cyclopropaniques diversement substitués (Schéma 7).⁶⁵

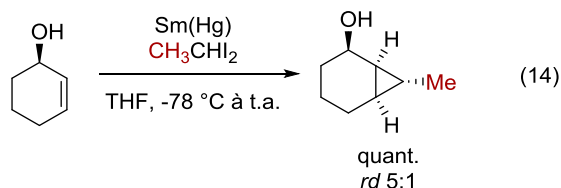
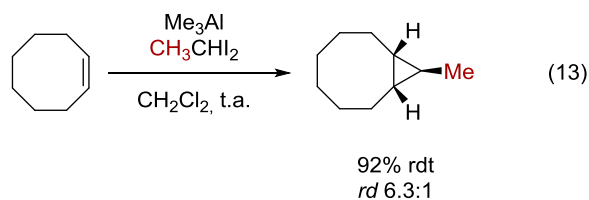
Schéma 7. Zinciocyclopropanation d'éthers allyliques di-protégés



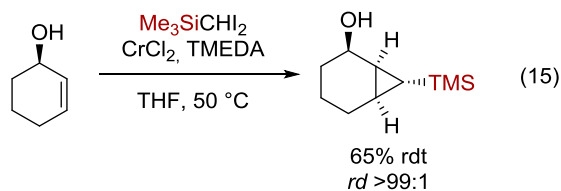
Quelques années plus tard, Jean-François Fournier a mis au point cette même réaction sur des dérivés d'alcools allyliques chiraux, permettant ainsi d'obtenir des cyclopropylzincs énantioenrichis.⁶⁶

1.2.3.2 Utilisation d'autres carbénoïdes

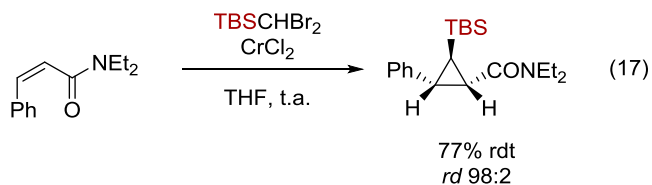
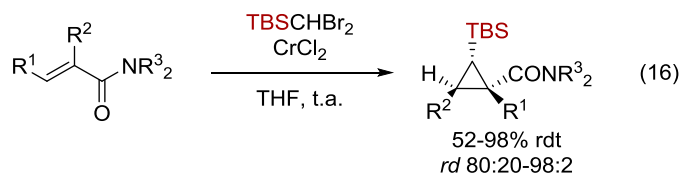
L'utilisation de carbénoïdes de zinc pour synthétiser des cyclopropanes est la méthode la plus répandue. Cependant d'autres alternatives avec différents métaux ont également été développées. Le groupe du Pr. Yamamoto a utilisé des carbénoïdes d'aluminium ; ces carbénoïdes sont sélectifs des doubles liaisons dites non-activées ou sans groupement directeur proximal. Bien que les rendements soient bons, les diastéréosélectivités sont moyennes (éq 13).⁶⁷ Par la suite le groupe du Pr. Molander a décrit une méthodologie de cyclopropanation employant des carbénoïdes de samarium en présence de sels de mercure. Ces carbénoïdes sont très sélectifs pour les dérivés d'alcools allyliques. Les rendements obtenus avec cette méthode sont bons, cependant les diastéréosélectivités sont également moyennes (éq 14).^{68,69}



Des méthodologies utilisant des carbénoïdes α -substitués à base de chrome ont également été développées pour synthétiser des cyclopropanes 1,2,3-substitués. Le groupe du Pr. Takai a utilisé le triméthyle diiodométhylsilane (TMSCHI_2) comme précurseur de carbénoïde qui, en présence de sels de chrome (II) et de TMEDA comme ligand, procède à la cyclopropanation de diverses oléfines avec de bons rendements et des diastéréosélectivités moyennes. Cependant, lorsque le 2-cyclohexen-1-ol est utilisé comme substrat, la cyclopropanation est dirigée par le groupement proximal et permet l'obtention du cyclopropylsilane correspondant avec une diastéréosélectivité parfaite (éq 15).⁷⁰



Quelques temps après, des conditions modifiées de cyclopropanation élaborées par Takai ont été utilisées sur une autre classe de substrat de type accepteur de Michael. En effet, le groupe du Pr. Concellón a mis au point une silylcyclopropanation d'amides α,β -insaturés (*E*) et (*Z*). Il est à noter que dans le cas des substrats (*E*), les diastéréoisomères *cis* sont les produits majoritaires tandis que pour les substrats (*Z*), les diastéréoisomères *trans* sont les produits majoritaires (éq 16 et 17).⁷¹

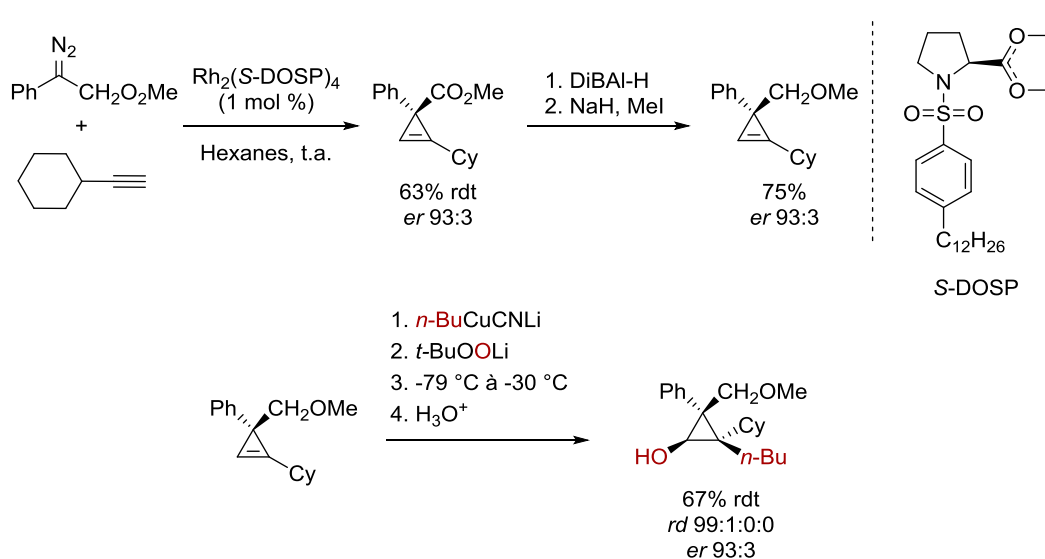


1.2.4 Fonctionnalisation de cyclopropènes

Une autre stratégie pour obtenir des cyclopropanes 1,2,3-substitués est de fonctionnaliser des cyclopropènes. Ceci implique d'avoir le cycle à trois chaînons déjà construit (ces cyclopropènes sont facilement accessibles *via* la chimie du rhodium) puis de dériver la double liaison présente.⁷² Cette stratégie est très efficace et permet l'accès à des cyclopropanes substitués qui ne sont pas accessibles par d'autres voies synthétiques. Bon nombre de transformations chimiques ont été réalisées sur les cyclopropènes ; on peut citer de manière non-exhaustive : l'hydroméallation,^{73,74} la carboméallation,⁷⁵⁻⁷⁷ l'hydroformylation,⁷⁸ les cycloadditions [3+2]⁷⁹ et la réaction de Pauson-Khand.⁸⁰

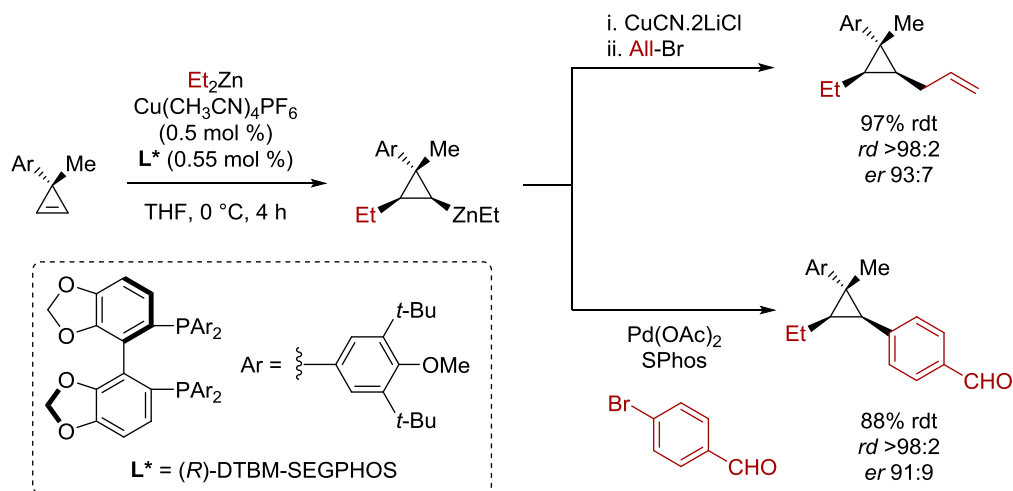
La fonctionnalisation de cyclopropènes sera illustrée par deux exemples récents de carboméallations du groupe du Pr. Marek. Le premier est une carbocupration oxydante diastéréosélective à partir d'un cyclopropène énantiométrique permettant la préparation de cyclopropanols chiraux avec de bons rendements, une diastéréosélectivité parfaite et une conservation de l'énantiosélectivité au cours de la réaction (Schéma 8).⁸¹

Schéma 8. Synthèse d'un cyclopropanol par carbocupration oxydante d'un cyclopropène énantioenrichi



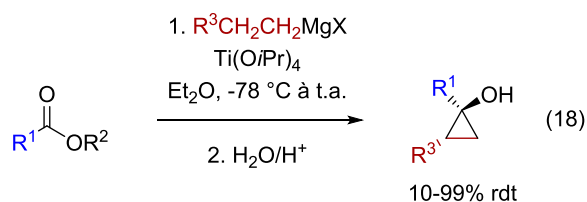
Le second exemple est une carbozincation énantiosélective catalysée par des sels de cuivre ; le cyclopropylzinc intermédiaire ainsi formé peut être engagé dans plusieurs réactions, dans des réactions de S_N2 après transmétallation avec du cuivre ou dans des couplages croisés de Negishi. Ce type de transformation est très puissant, cela permet de préparer des cyclopropanes 1,2,3-substitués avec d'excellents rendements, dia- et énantiosélectivités (Schéma 9).⁸¹

Schéma 9. Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués *via* une carbozincation énantiosélective

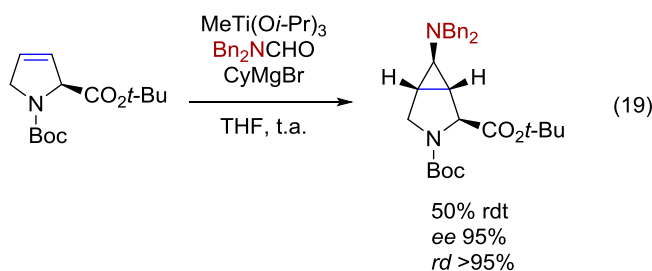


1.2.5 Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués par réaction de Kulinkovich

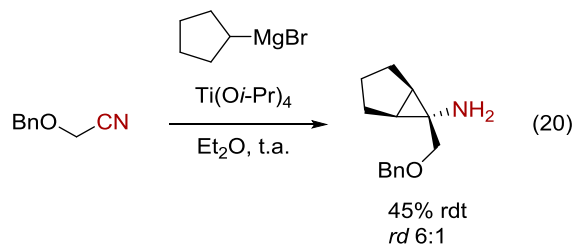
La réaction de Kulinkovich est une réaction très intéressante qui, dans sa version originale, permet de synthétiser des cyclopropanols (éq 18). Cette réaction est réalisée à l'aide d'un réactif de Grignard en présence d'isopropoxide de titane, d'un ester et quelques fois d'une oléfine ce qui permet d'obtenir des cyclopropanes 1,2,3-substitués.⁸²



Des modifications de cette réaction comme celle du Pr. de Meijere remplace l'ester par un amide ou un formamide. Cette substitution de réactif permet d'obtenir un aminocyclopropane protégé au lieu d'un cyclopropanol. Cette variante a été utilisée avec un dérivé de proline énantiométrique comme alcène en présence de *N,N*-dibenzylformamide comme partenaire de réaction. Il en résulte un aminocyclopropane 1,2,3-substitué synthétisé avec 50% de rendement, une diastéréosélectivité excellente et une conservation de l'énantiosélectivité (éq 19).⁸³



Il est également possible de substituer l'ester ou le (form-)amide par un nitrile, selon la variante développée par le Pr. Szymoniak ; cette modification de réactif permet d'obtenir l'amino cyclopropane libre à la fin de la réaction. Il est à noter que suivant les cas, l'ajout d'un acide de Lewis est parfois nécessaire à la réaction. Les rendements ainsi que les diastéréosélectivités obtenus pour cette transformation sont moyens (éq 20).^{84,85}

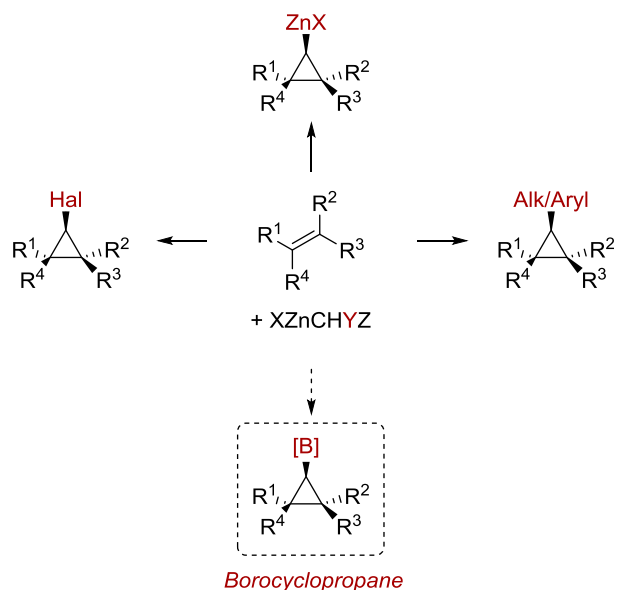


1.3 Objectifs de recherche

Au cours de cette introduction, l'utilité des cyclopropanes 1,2,3-substitués a été mise en lumière. Ces unités moléculaires sont présentes dans les produits naturels mais sont également de plus en plus incorporés dans des molécules d'intérêt pharmaceutique ou agrochimique du fait de leurs propriétés singulières. Les grandes stratégies de synthèses permettant d'accéder à ces motifs cyclopropaniques ont été également détaillées en soulignant les forces et limitations de celles-ci.

Les objectifs de recherche de cette thèse s'inscrivent dans la continuité d'une des thématiques phares de notre groupe de recherche qui est le développement de nouvelles stratégies de cyclopropanation. En effet, cette introduction a permis d'énumérer une partie des contributions scientifiques du groupe du Pr. Charette sur l'étude et l'amélioration de la réaction de Simmons-Smith pour la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués : alkyles-, aryles-, zinciés et halogénés (Schéma 10).

Schéma 10. Travaux antérieurs de cyclopropanation par le groupe Charette



Les travaux présentés au chapitre 2 de ce manuscrit porteront sur le développement de nouveaux réactifs (précurseurs de carbénoïdes) ainsi que leur utilisation dans la mise au point d'une réaction de type Simmons-Smith afin de synthétiser des cyclopropanes 1,2,3-substitués portant une fonction dérivée d'acide boronique. Des fonctionnalisations de ces *building blocks* seront également présentées.

De nos jours, le développement de procédés chimiques plus sécuritaires et ayant un impact environnemental limité est plus que jamais un enjeu primordial ; c'est pourquoi les jalons d'une borocyclopropanation sans métaux de 2^{ème} génération ainsi que les résultats préliminaires seront donnés dans le chapitre 3 de ce manuscrit. Cette réaction est réalisée en conditions photochimiques en utilisant la technologie en débit continu.

Le dernier chapitre sera quant à lui dédié à un tout autre sujet à savoir la synthèse de diazoalcanes non-stabilisés en utilisant la technologie en débit continu. Ce projet est en collaboration avec le Dr. Pauline Rullière et fera l'objet d'une introduction à part entière au chapitre 4 de cet ouvrage.

Chapitre 2 : Développement d'une réaction de borocyclopropanation diastéréosélective

Le chapitre 2 de ce manuscrit est consacré au développement d'une réaction de borocyclopropanation diastéréosélective d'éthers allyliques en utilisant un carbénoïde de type borométhylzinc. La première partie de ce chapitre a pour but de résumer l'état de l'art en ce qui concerne la synthèse de borocyclopropanes et d'y exposer l'approche qui a été choisie afin d'aborder ce sujet. La seconde partie est dédiée à la préparation du précurseur de carbénoïde. La troisième est quant à elle consacrée à l'étude et au développement de cette réaction ; y seront abordées l'optimisation, l'étendue de la réaction ainsi que les fonctionnalisations qui ont été réalisées avec ces nouveaux composés.

2.1 Synthèse de borocyclopropanes : état de l'art

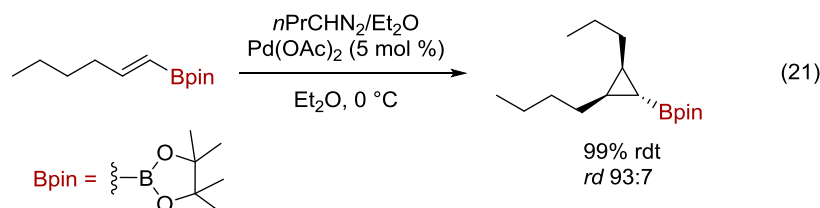
Il est possible de classer les stratégies de synthèse permettant de préparer des borocyclopropanes en trois catégories. La première consiste en la cyclopropanation d'une oléfine possédant directement la fonction dérivée d'acide boronique sur celle-ci. La seconde stratégie est lorsque la fonction dérivée d'acide boronique est apportée par un des réactifs ; cela suppose que le cycle à trois chaînons soit déjà formé et une fonctionnalisation de celui-ci permet d'introduire le boronate. La dernière stratégie consiste en l'introduction de la fonction dérivée d'acide boronique simultanément à la construction du cycle cyclopropanique ; cette dernière stratégie sera dénommée borocyclopropanation directe.

2.1.1 Cyclopropanation de boronates vinyliques

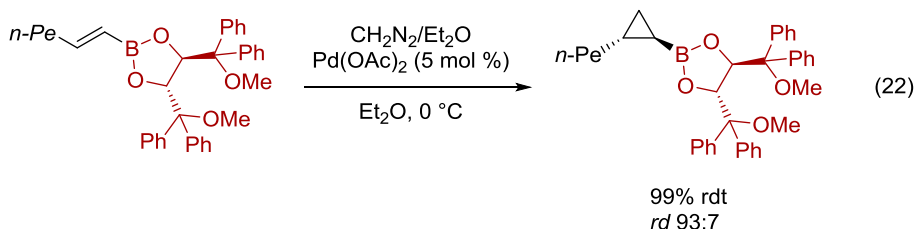
2.1.1.1 Cyclopropanation de boronates vinyliques par décomposition de composés diazoïques

La cyclopropanation de boronates vinyliques est très utilisée pour la synthèse de borocyclopropanes. La cyclopropanation de ce type de substrats est réalisée par décomposition d'une solution étherée de diazométhane en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium. Le carbène de palladium formé au cours de la réaction réagit avec la double liaison pour former le cyclopropane correspondant avec, en général, des rendements allant de bons à

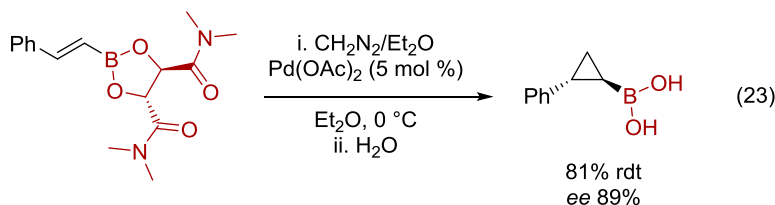
excellents. Il est à noter qu'un excès de diazométhane est requis pour cette transformation.^{86,87} Le groupe du Pr. Marko a également montré qu'il était possible d'utiliser des diazoalcane substitués pour réaliser cette transformation avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (éq 21).⁸⁸



Des modifications au niveau du diol ont été effectuées afin de rendre cette transformation asymétrique. Le groupe du Pr. Pietruszka a notamment introduit un diol dérivé du tartrate de diméthyle sur l'atome de bore. La cyclopropanation du boronate vinylique correspondant avec du diazométhane est réalisée avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités. Cependant, ce type de boronates étant très stable, non sujet à hydrolyse, un couplage de Suzuki-Miyaura est impossible sur ce genre de composés ; il est nécessaire de cliver ce diol par action de LAH suivi d'une hydrolyse acide afin de récupérer l'acide boronique libre correspondant rendant ainsi le couplage possible (éq 22).^{89,90}

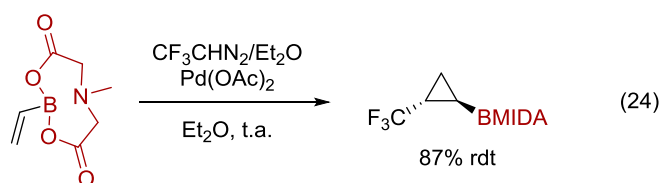


Le groupe du Pr. Deng a quant à lui utilisé le *N,N,N',N'*-tétraméthyltartramide (TMTA) en tant qu'auxiliaire chiral sur le bore. L'ester boronique est hydrolysé directement après la cyclopropanation pour donner l'acide boronique libre avec 81% de rendement et un excès énantiomérique de 89% (éq 23).⁹¹



Ces conditions de cyclopropanation sont également applicables sur les boronates vinyliques de type MIDA (acide *N*-méthyliminodiacétique), développés par le groupe du Pr. Burke avec d'excellents rendements.⁹²

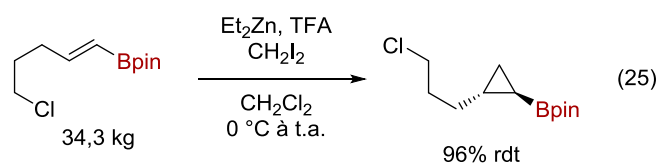
Par extension, le MIDA-vinylboronate a été cyclopropané par le groupe Pr. Duncton avec du (trifluorométhyl)diazométhane donnant ainsi le borocyclopropane trifluorométhylé correspondant avec 87% de rendement. Il est à noter que seul le diastéréoisomère *trans* est formé au cours de cette réaction (éq 24).⁹³



Bien que très efficace, ce type de cyclopropanations est rarement applicable sur grosse échelle dû à la manipulation de diazoalcanes instables, ceux-ci étant extrêmement toxiques et explosifs.

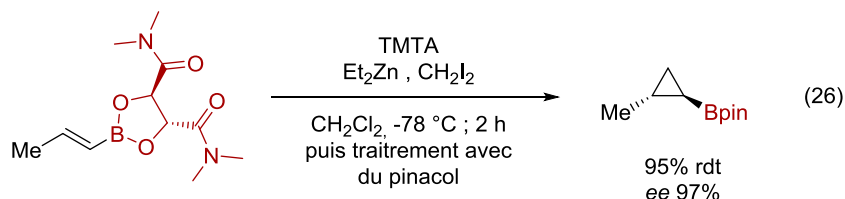
2.1.1.2 Cyclopropanation de boronates vinyliques par réaction de Simmons-Smith

La cyclopropanation de boronates vinyliques en utilisant la réaction de Simmons-Smith est une autre manière d'obtenir des borocyclopropanes avec de très bons rendements. Différentes méthodologies sont décrites dans la littérature pour accéder à ces unités structurales possédant des substitutions diverses. La cyclopropanation de vinylboronates simples par un carbénoïde de zinc est très efficace et peut être conduite à l'échelle de plusieurs grammes ou kilogrammes (éq 25).^{94,95}



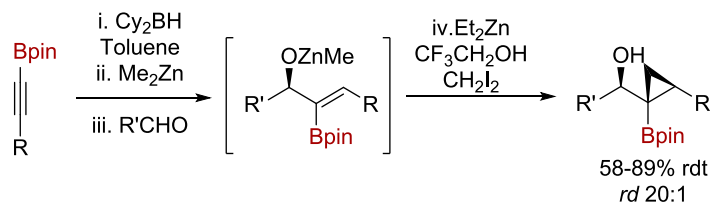
Le pinacol peut également être substitué par un diol chiral afin d'obtenir des borocyclopropanes optiquement actifs. Le groupe du Pr. Krauss, inspiré par les conditions du Pr. Deng précédemment mentionnées, a utilisé le *N,N,N',N'*-tétraméthyltartramide en tant qu'auxiliaire chiral. La réaction est réalisée à l'aide d'un carbénoïde de zinc standard ; le

borocyclopropane formé est par la suite trans-estérifié *in situ* par du pinacol et est obtenu avec un rendement global de 95%. Néanmoins, il a été montré que l'ajout de 50 mol % de TMTA supplémentaires était nécessaire afin d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités (éq 26).⁹⁶



Le groupe du Pr. Walsh a développé une stratégie élégante permettant de préparer des borocyclopropanes tertiaires avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités. Cette stratégie débute par l'hydroboration d'un alcynylboronate par du dicyclohexylborane ; puis par action du diméthylzinc, s'en suit un échange bore-zinc qui génère une espèce borovinylzinc. Cette espèce est ensuite additionnée sur un aldéhyde de façon à générer un alcoolate de zinc allylique qui est finalement cyclopropané dans des conditions modifiées de Simmons-Smith (schéma 11).⁹⁷

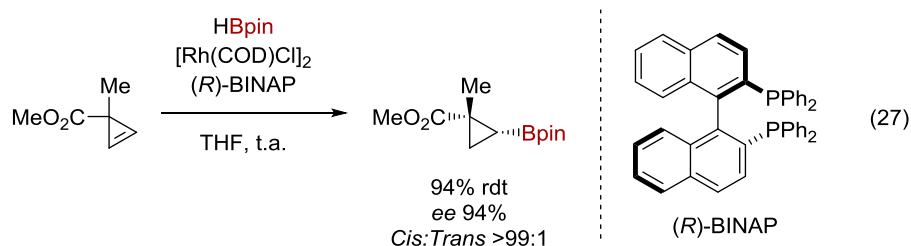
Schéma 11. Cyclopropanation de boronates vinyliques par le groupe du Pr. Walsh



2.1.2 Fonctionnalisation de cyclopropènes / cyclopropanes

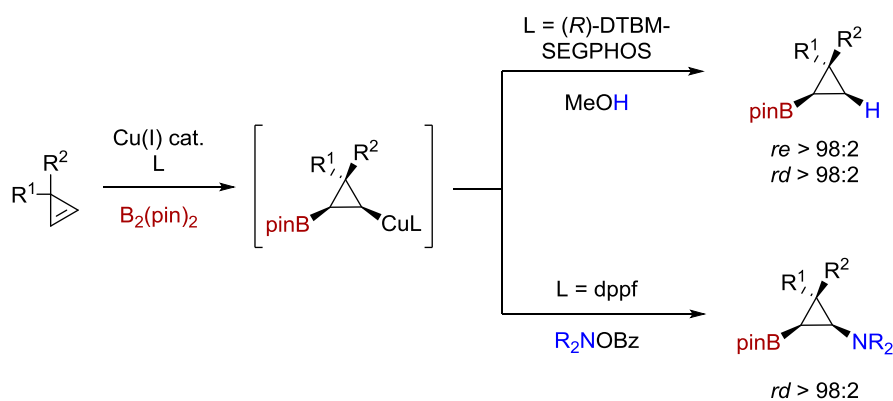
2.1.2.1 Hydroboration de cyclopropènes

Au début des années 2000, le groupe du Pr. Gevorgyan a mis au point une réaction d'hydroboration énantiosélective de cyclopropènes catalysée par un complexe de rhodium-(*R*)-BINAP en présence de pinacol borane. Les borocyclopropanes correspondants sont isolés avec d'excellents rendements, dia- et énantiosélectivités. Néanmoins, les esters boroniques de pinacol ont besoin d'être clivés en acides boroniques avant de pouvoir être engagés dans des réactions de Suzuki-Miyaura (éq 27).⁹⁸



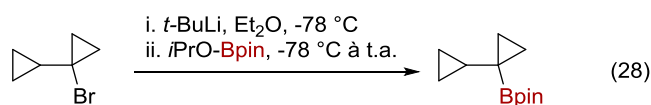
Plus récemment, le groupe du Pr. Tortosa a publié une réaction d'hydroboration dia- et énantiosélective de cyclopropènes catalysée par du cuivre (I). Selon les conditions utilisées (ligand et solvant), il est possible d'obtenir uniquement le produit d'hydroboration ; tandis que si le milieu réactionnel contient une hydroxylamine *O*-benzoylée, le produit d'aminoboration est obtenu (schéma 12).⁹⁹

Schéma 12. Hydroboration et aminoboration développées par le groupe du Pr. Tortosa



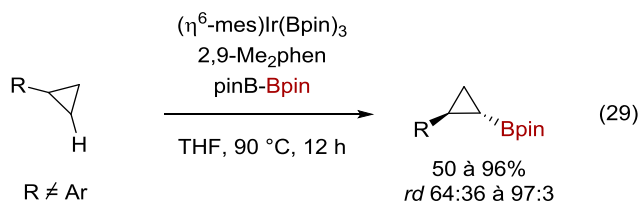
2.1.2.2 Échange halogène-métal

Bien que moins populaire, l'échange halogène-métal sur des cyclopropanes est une méthode efficace. Cela suppose que le iodo- ou bromocyclopropane soit préalablement synthétisé. Généralement, l'échange halogène-métal est réalisé par action du *tert*-butyllithium à $-78\text{ }^\circ\text{C}$; le cyclopropyllithium ainsi généré est ensuite piégé par une source de bore : $\text{B}(\text{OMe})_3$ ou $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$ qui après hydrolyse acide, donne l'acide boronique correspondant ou par *i*PrO-Bpin qui donne directement le pinacol boronate (éq 28).¹⁰⁰

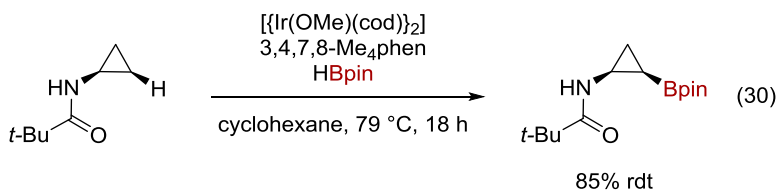


2.1.2.3 Borylation de cyclopropanes par fonctionnalisation de liaisons C-H

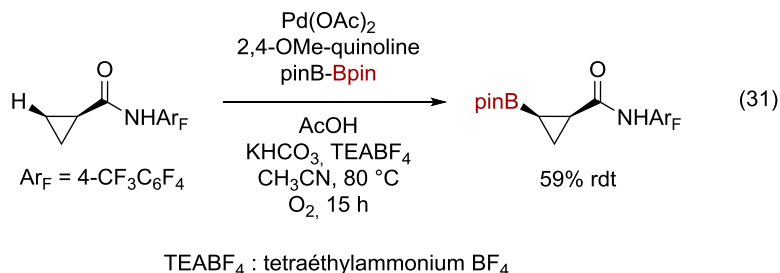
Depuis plusieurs années, la fonctionnalisation de cyclopropanes par activation de liaisons C-H n'a cessé de prendre de l'ampleur. Différentes méthodes de borylation catalysées par des métaux de transition comme de l'iridium ou du palladium ont été développées. Le groupe du Pr. Hartwig a été le premier à publier une méthodologie efficace de borylation par activation de liaison C-H catalysée par un complexe d'iridium trisbory/2,9-diméthylphénanthroline en présence de bis(pinacolato)dibore. La réaction produit préférentiellement le borocyclopropane *trans* avec des rendements allant de moyens à bons de même que pour les diastéréosélectivités. Il est à noter qu'aucun exemple de cyclopropanes substitués par un groupement aromatique n'est présent dans la publication ce qui constitue la limitation principale de cette méthodologie (éq 29).¹⁰¹



Le groupe du Pr. Itami a rapporté par la suite une extension de la méthodologie de borylation précédente en utilisant un aminocyclopropane protégé sous forme de tert-butylamide comme substrat. La réaction est réalisée en présence de pinacol borane et d'un système catalytique à base d'iridium ; la borylation est dirigée par le groupement amide ce qui a pour effet de produire préférentiellement le borocyclopropane *cis* (éq 30).¹⁰²

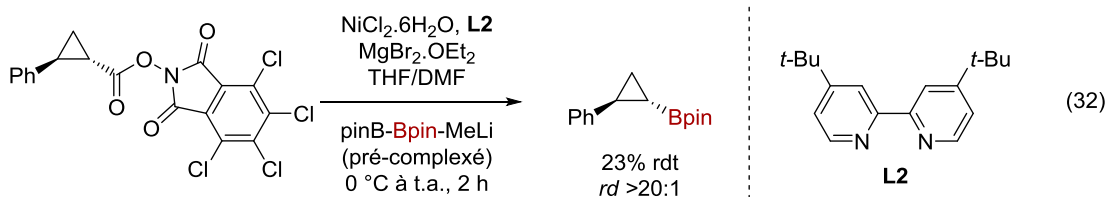


Pour finir le groupe du Pr. Yu a développé une borylation directe de cyclopropanes dirigée par un groupement amide catalysée par un complexe de palladium et en présence de 2,4-diméthoxyquinoléine en tant que ligand. Cette réaction produit également de façon préférentielle le diastéréoisomère *cis* avec des rendements moyens (éq 31).¹⁰³

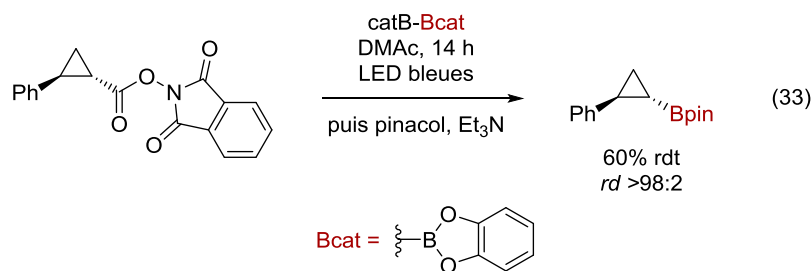


2.1.2.4 Borylation décarboxylante de cyclopropanes

Très récemment, le groupe du Pr. Baran a publié une méthodologie de borylation décarboxylante d'esters activés (esters de *N*-hydroxyphthalimide, NHPI). Cette réaction emploie un système catalytique à base de nickel complexé par une bipyridine ; une exemplification exhaustive a été réalisée dans cet article incluant deux exemples de cyclopropanes. Néanmoins, le cas présenté dans l'équation 32 requiert l'emploi d'un ester de tétrachloro- *N*-hydroxyphthalimide (TCNHPI) et la réaction donne un rendement très modéré malgré une excellente conservation de la diastéréosélectivité. Cet exemple relève plus de la preuve de concept en tant que tel que d'une méthodologie réellement applicable (éq 32).¹⁰⁴



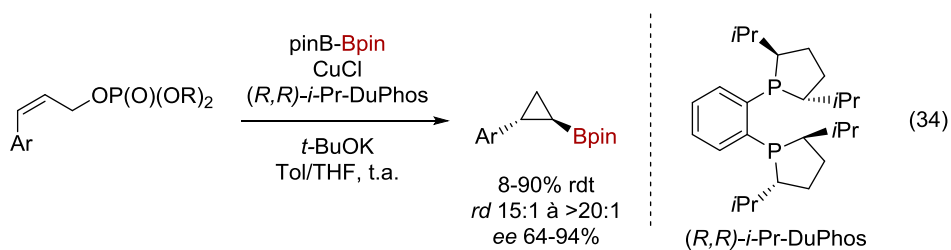
Quasi simultanément, le groupe du Pr. Aggarwal a publié une méthodologie connexe très élégante de borylation décarboxylante photochimique partant également d'un ester activé de *N*-hydroxyphthalimide. Cette méthodologie ne requiert aucun catalyseur ni photosensibilisateur ; seule une irradiation par des LED (diode électroluminescente) bleues en présence de Bis(cathécolato)dibore en tant que source de bore. L'ester boronique de catéchol obtenu après réaction est par la suite trans-estérifié *in situ* par du pinacol donnant l'ester boronique de pinacol. Une exemplification exhaustive a été réalisée dans cet article incluant trois exemples de cyclopropanes dont celui présenté dans l'équation 33 ; pour ce substrat la réaction donne un rendement de 60% en conservant une excellente diastéréosélectivité (éq 33).¹⁰⁵



2.1.3 Borocyclopropanation directe

2.1.3.1 Borocyclopropanation catalysée par un métal de transition

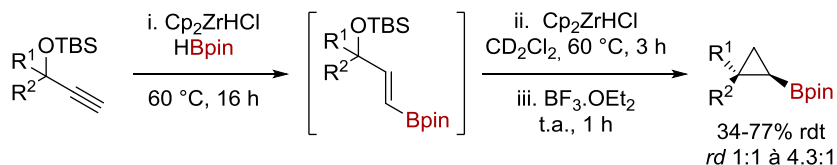
Le groupe du Pr. Ito a développé une méthodologie de borocyclopropanation énantiosélective catalysée par du cuivre (I). Cette réaction utilise des phosphates allyliques (*Z*) comme substrats et du bis(pinacolato)dibore comme source de bore. La réaction débute par une borocupration de l'oléfine ; l'organocuvreux intermédiaire procède à la fermeture de cycle par substitution nucléophile en éliminant le phosphate. Les rendements de cette réaction vont de moyens à bons, les dia- et énantiosélectivités sont bonnes; il est à noter que le produit majoritaire est le diastéréoisomère *trans* (éq 34).¹⁰⁶



Récemment, le groupe du Pr. Talbot a décrit une méthodologie de borocyclopropanation *one-pot* utilisant un éther silylé propargylique comme substrat. La triple liaison subit une hydroboration catalysée par le réactif de Schwartz pour générer un intermédiaire boronate vinylique (*E*). L'addition d'un excès de réactif de Schwartz sur ce boronate vinylique permet de réaliser une hydrozirconation ; l'organozirconium α -borylé ainsi généré entreprend une fermeture de cycle par substitution nucléophile intramoléculaire en éliminant l'éther silylé préalablement activé par du trifluorure de bore étheré. Les rendements de cette réaction vont de moyens à bons. Cependant, les diastéréosélectivités sont faibles ; la

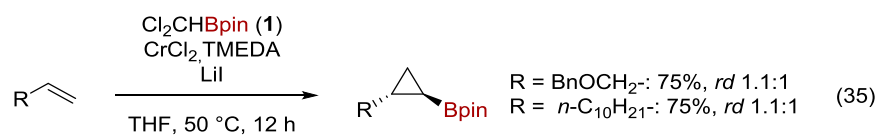
réaction semble néanmoins produire préférentiellement le diastéréoisomère *cis* (Schéma 13).¹⁰⁷

Schéma 13. Borocyclopropanation *one-pot* de Talbot à d'éthers silylés propargyliques



2.1.3.2 Utilisation d'un carbène / carbénoïde de chrome

Le groupe du Pr. Takai a publié deux exemples de borocyclopropanation à partir d'oléfines terminales. Cette réaction utilise le 2-(dichlorométhyl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane (**1**) en tant que réactif de borocyclopropanation ; la réaction est réalisée en présence d'une quantité super-stœchiométrique de chrome et de *N,N*-tétraméthyléthylène diamine (TMEDA) comme de ligand. Au cours de cette réaction, le réactif **1** réagit avec les sels de chrome pour former un carbène de chrome ou un carbénoïde de chrome qui réagit avec la double liaison pour donner un borocyclopropane. Les rendements pour les deux exemples sont de 75% mais les diastéréosélectivités sont médiocres. Cette réaction est conceptuellement très intéressante du fait qu'elle permet d'accéder de manière très simple à des borocyclopropanes en utilisant le réactif **1** bien connu et une oléfine simple. Néanmoins l'utilisation d'une quantité super-stœchiométrique de chrome lors de cette réaction est un inconvénient majeur du fait de la toxicité inhérente à ce métal (éq 35).⁷⁰



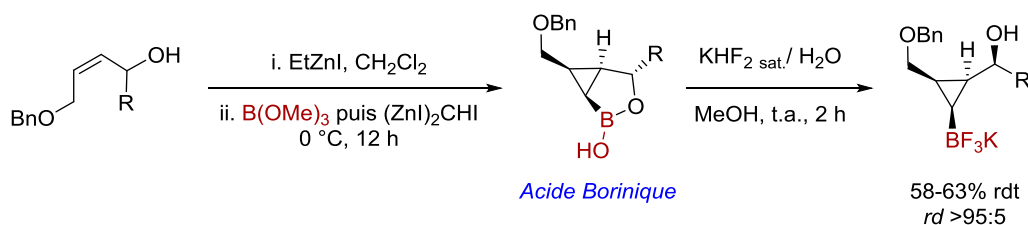
2.1.4 Synthèse de borocyclopropanes, précédents dans le groupe du Pr. Charette

2.1.4.1 Synthèse de cyclopropyl trifluoroborates, méthode de Charette-Mathieu

Le groupe du Pr. Charette, *via* les travaux de maîtrise de Simon Mathieu, a également apporté une contribution dans le domaine de la synthèse de borocyclopropanes. En effet, en

prenant pour base la réaction développée par Alexandre Gagnon et Jean-François Fournier permettant d'accéder à des zinciocyclopropanes, il a été possible de piéger cette espèce zinciée avec du borate de triméthyle. Ce borate de triméthyle est pré-complexé à l'alcool allylique dirigeant la cyclopropanation ; après formation du zinciocyclopropane, cette espèce réalise un échange zinc-bore afin de donner un acide borinique après hydrolyse acide. S'en suit un traitement par une solution aqueuse saturée de KHF_2 dans du méthanol pour former le cyclopropyl trifluoroborate de potassium correspondant. Cette réaction est réalisée avec des substrats possédant un alcool allylique secondaire permettant d'obtenir des cyclopropyl trifluoroborates avec une excellente diastéréosélectivité. Néanmoins, seule l'utilisation d'oléfines (*Z*) est tolérée et les rendements sont moyens. Il est intéressant de noter que dans ce cas-ci, tous les substituants présents sur le cyclopropane se trouvent en *cis* les uns par rapport aux autres. Ces composés ont été engagés par la suite dans des couplages croisés de Suzuki-Miyaura (Schéma 14).¹⁰⁸

Schéma 14. Synthèse de cyclopropyl trifluoroborates par la méthode de Charette-Mathieu

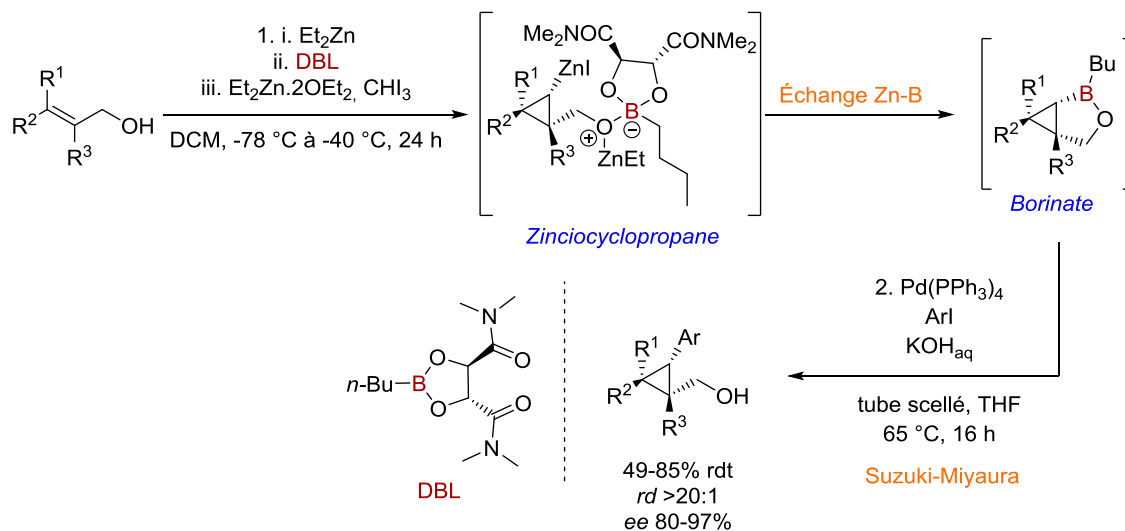


2.1.4.2 Synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués via un couplage de Suzuki-Miyaura sur un cyclopropylborinate énanti enrichi, méthode de Charette-Zimmer

Les travaux de thèse de Lucie Zimmer ont permis l'élaboration d'une variante de la réaction précédente ; à la différence près, que la source de bore n'est autre que l'auxiliaire chiral (DBL). En effet, la première étape de cette réaction consiste en une zinciocyclopropanation énantiosélective, rendue possible par l'utilisation du DBL ; puis s'en suit un échange zinc-bore pour former une espèce de type cyclopropylborinate cyclique. Ce borinate n'étant pas stable, il est directement engagé dans un couplage croisé de Suzuki-Miyaura afin de donner un cyclopropane 1,2,3-substitué avec de bons rendements ainsi que d'excellentes dia- et énantiosélectivités. Il est à noter que la zinciocyclopropanation peut être réalisée sur des oléfines (*E*) contrairement au cas précédent et que l'atome de bore du borinate

intermédiaire est également *cis* par rapport à la chaîne portant le groupement directeur (Schéma 15).¹⁰⁹

Schéma 15. Synthèse de cyclopropylborinates énantioenrichis par la méthode de Charette-Zimmer



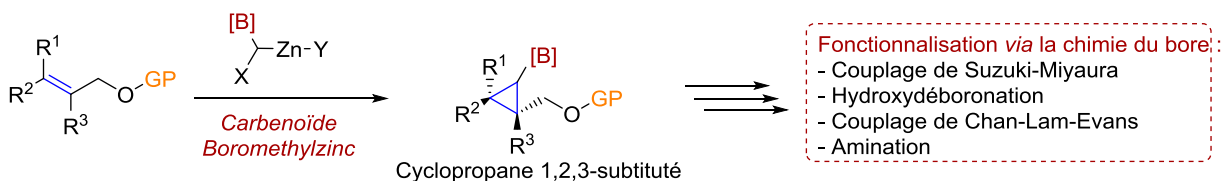
2.1.5 Présentation et objectifs du projet

Les différentes méthodologies de synthèse de borocyclopropanes ainsi que les contributions du groupe du Pr. Charette ayant été énumérées et détaillées dans les sections précédentes, il convient d'exposer l'approche qui a été la nôtre afin de développer une nouvelle méthodologie qui serait innovante et complémentaire à celles déjà existantes.

Le groupe du Pr. Charette possédant une forte expertise en ce qui concerne la réaction de Simmons-Smith, il a été naturel de s'engager dans cette voie. En effet, cette réaction permet la synthèse de cyclopropanes en utilisant des substrats faciles d'accès en présence de précurseurs de carbénoïde de zinc, le plus souvent *gem*-diiodés. Comme il a été décrit précédemment, des carbénoïdes substitués ont été utilisés afin de préparer des cyclopropanes portant un substituant ; l'idée première de ce projet étant d'introduire une fonction dérivée d'acide boronique sur le précurseur de carbénoïde. Ce composé permettra, après cyclopropanation de type Simmons-Smith, d'accéder directement à des borocyclopropanes 1,2,3-substitués à partir de substrats simples en une seule étape de synthèse. Ces composés étant relativement stables, il serait donc possible de les isoler et de réaliser des

fonctionnalisations subséquentes en utilisant tout le potentiel qu'offre la chimie des organoborés, à savoir divers couplages croisés de Suzuki-Miyaura et Chan-Lam-Evans, l'hydroxydéboronation ou l'homologation de Matteson (Schéma 16).

Schéma 16. Stratégie de borocyclopropanation envisagée



2.2 Préparation du précurseur de carboïde

Trois types de composés ont été envisagés pour remplir le rôle de précurseur de carboïde (Figure 3). Ces composés sont mono-iodés ou *gem*-diiodés afin de pouvoir subir l'insertion de l'atome de zinc dans la liaison C-I. En ce qui concerne la fonction dérivée de l'acide boronique, le composé **2** est protégé sous la forme d'un ester de pinacol choisi pour son bon équilibre entre stabilité, solubilité et réactivité dans différentes réactions impliquant des organoborés. Les composés **3a**, **3b** et **3c** sont protégés sous la forme d'un dérivé de MIDA boronate choisi pour leur très grande stabilité du fait que la lacune électronique du bore soit comblée par coordination intramoléculaire de l'atome d'azote. La présence de lacune électronique sur l'atome de bore peut potentiellement être dommageable lors de la formation du carboïde en présence d'organozinciques. Le composé **4** est quant à lui protégé par de la *N*-méthyl-diéthanolamine ; ce groupement a été choisi pour les mêmes raisons que les dérivés de MIDA boronates. De plus, l'absence des deux groupements carbonyles pourrait également influencer sur la solubilité de ce composé.

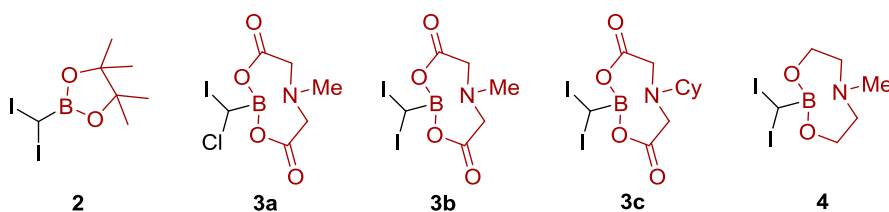


Figure 3. Précurseurs de carboïdes envisagés

2.2.1 Synthèse du réactif 2

Le réactif **2** n'étant pas connu, il a fallu développer une stratégie de synthèse simple et efficace afin de pouvoir accéder facilement à ce précurseur de carbénoïde. Une séquence réactionnelle de trois étapes a pu être élaborée. Le dichlorométhane est déprotoné par du *n*-butyllithium dans du THF à -100 °C, le lithien ainsi formé est piégé par le borate de triméthyle suivi par une hydrolyse acide permettant d'obtenir l'acide boronique du dichlorométhane **5** avec un rendement de 85%. Ce composé est directement engagé dans une réaction d'estérification en présence de pinacol et de sulfate de magnésium servant d'agent déshydratant ; le composé **1** est isolé par distillation fractionnée avec 88% de rendement. La réaction de double Finkelstein est réalisée en présence d'un léger excès d'iodure de sodium au reflux de l'acétone pendant 48 heures pour donner le réactif **2** avec 94% de rendement sous la forme d'un solide beige cristallin. La structure de ce composé a pu être confirmée par diffraction des rayons X (Figure 4). Il est à noter que le réactif **2** est stable pendant des mois s'il est conservé à l'abri de la lumière (Schéma 17).¹¹⁰

Schéma 17. Synthèse du réactif 2

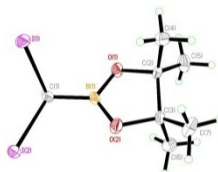
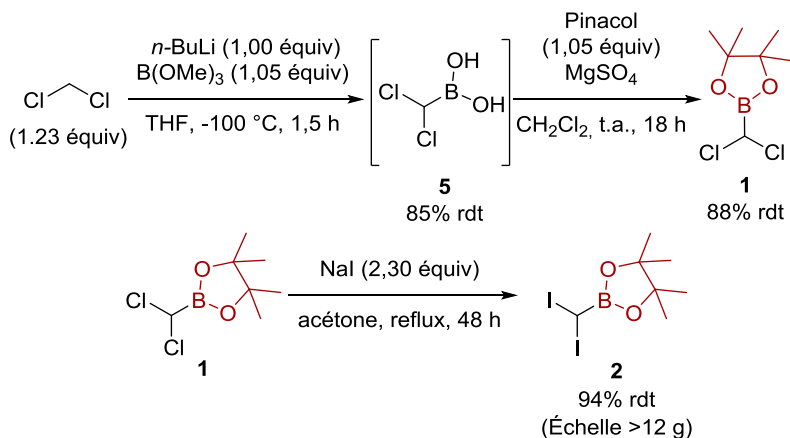


Figure 4. Cliché de diffraction des rayons-X du réactif **2**

2.2.2 Synthèse des réactifs **3a**, **3b** et **3c**

Comme il a été énoncé précédemment, les réactifs **3a**, **3b** et **3c** sont des dérivés de MIDA boronates ; leurs synthèses débutent par l'installation du dérivé de MIDA sur l'acide boronique du dichlorométhane (Schéma 18). Cette réaction est effectuée dans un mélange toluène:DMF (19:1) et à l'aide d'un appareil de Dean-Stark afin d'évacuer l'eau résultante du procédé de condensation du di-acide carboxylique sur l'acide boronique **5**. Le composé **6** a été obtenu par condensation de l'acide *N*-méthyliminodiacétique avec 39% de rendement. A partir de ce moment, il a été facile d'entrevoir une très faible probabilité pour que les composés **3a** et **3b** soient de bons candidats pour le développement de la réaction de borocyclopropanation étant donné la très faible solubilité du composé **6**, même si la présence de deux atomes d'iodes apporte en général un peu plus de lipophilie.

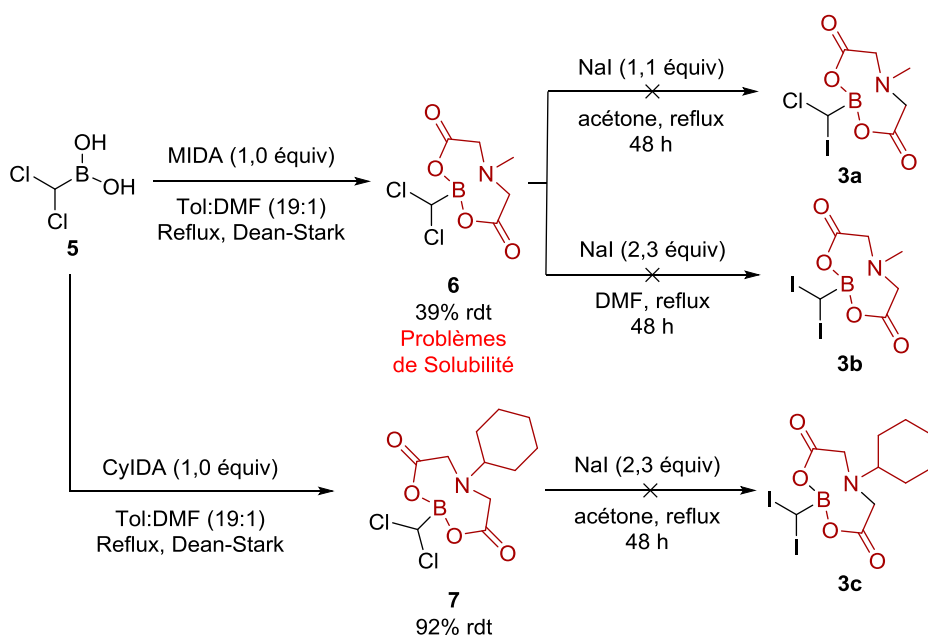
Le composé **6** a été engagé dans une réaction de Finkelstein en présence d'un léger excès d'iodure de sodium au reflux de l'acétone afin d'obtenir le composé mono-iodé. Cependant, aucune réaction n'a été observée ; seul le composé **6** est retrouvé inchangé. Cela peut être expliqué d'une part par l'absence de solubilisation du substrat dans l'acétone et d'autre part par la difficulté d'effectuer la réaction en l'absence de l'orbitale vide du bore. En effet, la réaction est très efficace et favorisée dans le cas du composé **1** car un iodure vient se placer sur le bore, générant un complexe-ate, qui subit un réarrangement-1,2 intramoléculaire ce qui déplace un des chlorures.

Un second essai a été réalisé en changeant l'acétone pour du DMF en présence d'un excès d'iodure de sodium dans l'espoir d'obtenir le composé diiodé **3b**. Bien que la réaction ait été chauffée à reflux pendant 48 heures, aucun produit désiré n'a pu être obtenu ; seule la décomposition complète du substrat a été observée.

La solubilité du composé **6** étant un des problèmes dans la synthèse des composés **3a** et **3b**, il a été décidé de modifier la structure de l'iminodiacide en remplaçant le méthyle par un cyclohexyle (*N*-cyclohexyliminodiacétique, CyIDA) afin d'apporter plus de lipophilie et donc de solubilité dans les solvants organiques. Des conditions réactionnelles identiques à celles précédemment décrites sont appliquées pour donner le composé **7** avec 92% de rendement. Il est à noter que le composé **7** est parfaitement soluble dans les solvants usuels. Néanmoins,

lorsque le composé **7** a été engagé dans la réaction de Finkelstein, aucune réaction n'a été observée ; seul le composé **7** est retrouvé inchangé en fin de réaction. La voie des dérivés de MIDA boronates a donc été stoppée à ce stade dû à l'impossibilité d'obtenir les composés diiodés.

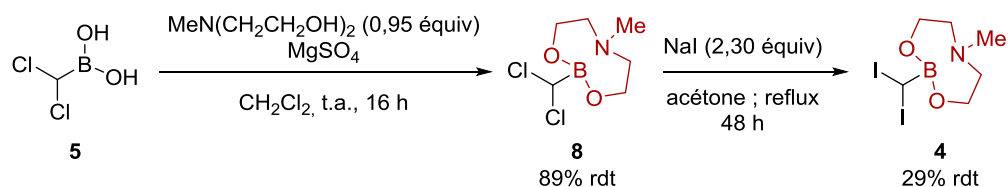
Schéma 18. Synthèse des réactifs **3a**, **3b** et **3c**



2.2.3 Synthèse du réactif **4**

Les dérivés de MIDA boronates n'ayant pu être synthétisés, il a été envisagé qu'un boronate protégé par de la *N*-méthyl-diéthanolamine pourrait être une alternative valable. La lacune électronique du bore est également comblée par complexation intramoléculaire par l'azote de la diéthanolamine, de ce fait ce composé devrait se comporter de manière similaire aux MIDA boronates. L'acide boronique **5** a donc été complexé par de la *N*-méthyl-diéthanolamine pour donner le composé **8** avec 89% de rendement qui a été par la suite engagé dans la réaction de Finkelstein avec un excès d'iodure de sodium. Malheureusement le réactif **4** n'a été isolé qu'avec 29% de rendement et ce produit possède une très faible solubilité dans le dichlorométhane (solvant usuel dans la réaction de Simmons-Smith) ce qui n'en fait pas un bon candidat pour développer la réaction de borocyclopropanation (Schéma 19).

Schéma 19. Synthèse du réactif 4



2.2.4 Conclusion

Les réactifs **3a**, **3b** et **3c** n'ayant pu être synthétisés et le réactif **4** ne possédant pas une solubilité suffisante dans le dichlorométhane, le réactif **2** a donc été sélectionné pour être le précurseur de carbénoïde dans le développement de la réaction de borocyclopropanation.

2.3 Étude et développement d'une réaction de borocyclopropanation

Pour débiter l'étude de la réaction de borocyclopropanation, l'alcool cinnamylique protégé par un groupement benzyle **9a** a été choisi comme substrat modèle. Le dichlorométhane a été choisi arbitrairement comme solvant à l'instar des autres réactions de Simmons-Smith développées dans le groupe du Pr. Charette.

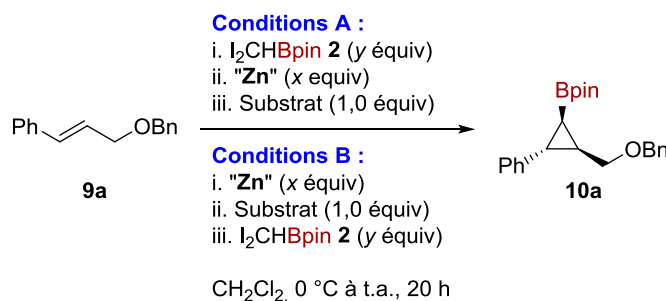
2.3.1 Optimisation de la réaction de borocyclopropanation

2.3.1.1 Premiers essais, résultats préliminaires

Le premier essai de borocyclopropanation a été réalisé en prenant du diéthylzinc (Et_2Zn , 1,1 équivalents) comme source de zinc en présence de 2 équivalents du réactif **2** dans les **conditions A** afin de former un carbénoïde de type Furukawa (Tableau 1). Malgré la conversion complète du réactif **1**, aucun produit désiré **10a** n'a pu être observé (Tableau 1, entrée 1). Cette première réaction a permis de confirmer que le réactif **2** réagissait bien avec un dialkylzinc. Cependant, l'espèce formée a sûrement été dégradée dans les conditions réactionnelles avant même de pouvoir réagir avec l'oléfine. La seconde réaction a donc été réalisée dans les **conditions B**. Le substrat est préalablement mélangé au diéthylzinc suivi de

l'addition du réactif **2** ; de cette façon le carbénoïde formé peut réagir directement avec l'oléfine présente dans le milieu réactionnel permettant ainsi de limiter la dégradation de l'espèce réactive. Malheureusement, seules des traces de produit désiré ont pu être observées malgré la conversion complète du réactif **2** (Tableau 1, entrée 2). Le premier succès est venu avec l'utilisation d'iodoéthylzinc en tant que source de zinc en présence du réactif **2** en quantité équimolaire. La réaction a été réalisée dans les **conditions B** selon lesquelles le réactif **2** est ajouté goutte à goutte à un mélange substrat-EtZnI à 0 °C. Le borocyclopropane **10a** a été isolé avec 43% de rendement et une excellente diastéréosélectivité (*rd* >20:1) (Tableau 1, entrée 3).

Tableau 1. Résultats préliminaires de borocyclopropanation



Entrée	Conditions	Zn	x (équiv)	2 (équiv)	Rdt (%)*
1	A	Et ₂ Zn	1,1	2,0	0
2	B	Et ₂ Zn	1,1	2,0	Traces
3	B	EtZnI	1,1	1,1	43

* rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne

La structure du borocyclopropane **10a** a pu être confirmée par spectroscopie RMN (nOe) et par diffraction des rayons-X d'un échantillon cristallin du produit (Figure 5). Il est à noter que la fonction boronate du borocyclopropane **10a** est *cis* par rapport à la chaîne –CH₂-OBn qui dirige la cyclopropanation. Cette sélectivité est inverse à celle observée lors de l'utilisation de carbénoïdes substitués (Alk, Ar, Hal) mais identique à celle observée lors de la zinciocyclopropanation.

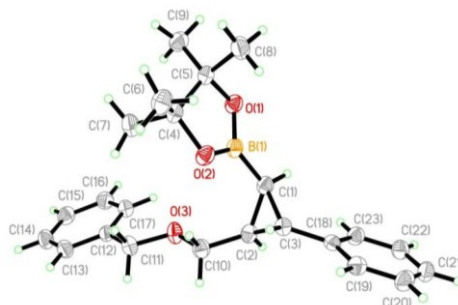
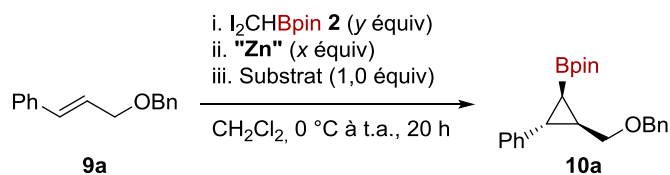


Figure 5. Cliché de diffraction des rayons-X du borocyclopropane **10a**

2.3.1.2 Optimisation de l'additif

Les réactions précédentes étaient hétérogènes dues aux sels de zinc souvent peu solubles dans le dichlorométhane. Il est souvent admis que de meilleurs profils réactionnels sont observés lorsque toutes les espèces sont en solution. Il a donc été nécessaire de trouver un additif afin de garder le carbénoïde de zinc en solution. De ce fait, différents co-solvent étheré ont été testés (Tableau 2).

L'utilisation d'un équivalent d'éther diéthylique par rapport au zinc ne permet pas la formation du borocyclopropane avec un rendement suffisant (Tableau 2, entrée 1). L'ajout de 1,2-diméthoxyéthane (DME) ne conduit à aucune réaction malgré la consommation complète du réactif **2** (Tableau 2, entrée 2). Lorsqu'un équivalent de méthyl *tert*-butylméthyl éther (MTBE) est ajouté, le borocyclopropane **10a** est obtenu avec 51% de rendement (Tableau 2, entrée 3). En augmentant la charge de réactif **2** à 1,5 équivalents dans les conditions précédentes, le borocyclopropane **10a** est obtenu avec 67% de rendement (Tableau 2, entrée 4).

Tableau 2. Optimisation de l'additif

Entr\u00e9e	Zn	x (\u00e9quiv)	2 (\u00e9quiv)	Rdt (%)*
1	EtZnI\u00b0OEt ₂	1,1	1,1	24
2	EtZnI\u00b0DME	1,1	1,1	0
3	EtZnI\u00b0MTBE	1,1	1,1	51
4	EtZnI\u00b0MTBE	1,6	1,5	67

*rendements mesur\u00e9s par RMN ¹H en utilisant du triph\u00e9nylm\u00e9thane comme standard interne, un *rd* >20:1 est mesur\u00e9 pour chaque entr\u00e9e

2.3.1.3 Optimisation de la structure du carb\u00e9no\u00efde, modulation de sa r\u00e9activit\u00e9

Ayant atteint un palier \u00e0 67% de rendement, il apparaissait que le carb\u00e9no\u00efde de zinc form\u00e9 n'\u00e9tait pas assez r\u00e9actif / \u00e9lectrophile pour cyclopropaner efficacement tout le substrat pr\u00e9sent dans le milieu r\u00e9actionnel. En effet, une certaine proportion de substrat restait toujours intacte en fin de r\u00e9action. De nombreuses modifications du contre-anion pr\u00e9sent sur le zinc du carb\u00e9no\u00efde ont \u00e9t\u00e9 rapport\u00e9es dans la litt\u00e9rature ; ces modifications ont permis de moduler l'\u00e9lectrophilie du carb\u00e9no\u00efde et *de facto* de le rendre beaucoup plus r\u00e9actif permettant ainsi de cyclopropaner des ol\u00e9fines non-activ\u00e9es.¹¹¹

Un criblage de plusieurs contre-anions sur le carb\u00e9no\u00efde de zinc a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9 afin d'\u00e9tudier l'influence de celui-ci sur la r\u00e9action de borocyclopropanation, dont l'hexafluoroisopropanolate, le dibutylphosphate,¹¹² le 2,4,6-trichloroph\u00e9nolate,¹¹³ le trifluoroac\u00e9tate,^{114,115} et le trifluoro\u00e9thanolate (Figure 6).¹¹⁶

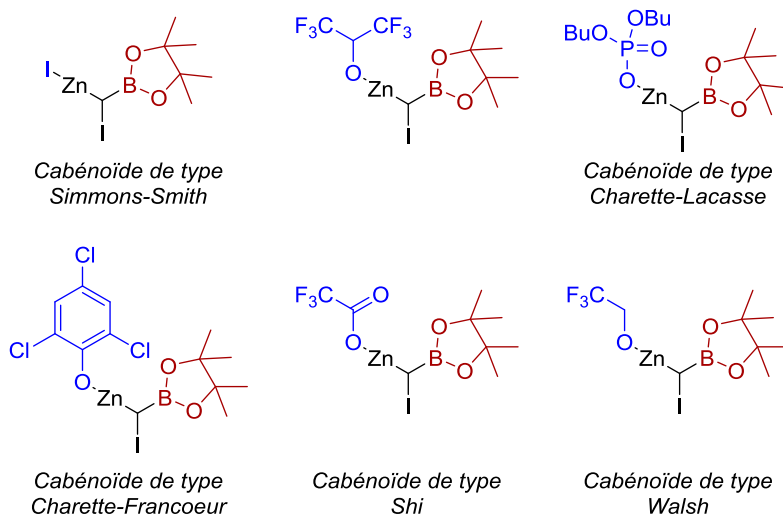
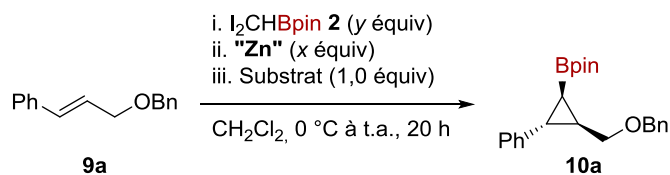


Figure 6. Liste des différents carbénoïdes de zinc ayant été testés dans la réaction de borocyclopropanation

Les réactions sont réalisées avec 1,6 équivalents de zinc et 1,5 équivalents de réactif **2** dans le dichlorométhane de 0 °C à température ambiante. Lorsque l'hexafluoroisopropanolate est utilisé comme contre-anion, aucune différence de rendement n'est observée (Tableau 3, entrée 2). L'emploi du dibutylphosphate est quant à lui complètement nuisible à la réaction, aucune trace du borocyclopropane **10a** n'est observée (Tableau 3, entrée 3). En utilisant un le 2,4,6-trichlorophénolate, qui permet la formation d'un carbénoïde très réactif, seulement 17% de produit désiré ont été obtenus (Tableau 3, entrée 4). Lorsque le trifluoroacétate est utilisé en tant que contre-anion pour former un carbénoïde de type Shi très activé, 42% de borocyclopropane **10a** ont été obtenus (Tableau 3, entrée 5). Au terme de ce criblage, l'utilisation de trifluoroéthanolate en tant que contre-anion sur le zinc a permis d'obtenir le meilleur résultat, à savoir 70% de rendement dans ces conditions (Tableau 3, entrée 6).

Tableau 3. Criblage de contre-anions sur l'atome de zinc

Entrée	Zn	x (équiv)	2 (équiv)	Rdt (%)*
1	EtZnI•MTBE	1,6	1,5	67
2	EtZnOHFIP•MTBE	1,6	1,5	67
3	EtZnOPO ₃ Bu ₂ •MTBE	1,6	1,5	0
4	EtZnOC ₆ H ₂ Cl ₃ •MTBE	1,6	1,5	17
5	EtZnOCCF ₃ •MTBE	1,6	1,5	42
6	EtZnOCH₂CF₃•MTBE	1,6	1,5	70

* rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne, un *rd* >20:1 est mesuré pour chaque entrée

2.3.1.4 Détermination des conditions réactionnelles optimales

Le carbénoïde portant un trifluoroéthanolate étant le meilleur candidat pour la réaction de borocyclopropanation avec 70% rendement, il a été nécessaire de voir si l'augmentation du nombre d'équivalent du réactif **2** permettait d'obtenir un meilleur rendement. La réaction a donc été réalisée avec 2 équivalents de réactif **2** et a donné le borocyclopropane **10a** avec 81% de rendement (Tableau 4, entrée 1). 2 équivalents de réactif **2** est une quantité acceptable, cependant celui-ci n'étant pas commercialement disponible, il aurait été déraisonnable d'augmenter graduellement la quantité de ce réactif jusqu'à ce que la conversion du substrat soit complète. Il a fallu revenir à la version du carbénoïde possédant un trifluoroacétate ; ce type de carbénoïde ayant prouvé son efficacité dans de nombreux cas de cyclopropanation. Le premier essai de cyclopropanation utilisant ce type de carbénoïde a donné 42% de rendement à 0 °C avec 1,5 équivalents de réactif **2** (Tableau 3, entrée 5) ; il est possible que, due à sa forte réactivité, le carbénoïde ait été dégradé dans ces conditions réactionnelles. En abaissant la

température à -60 °C pour générer le carbénoïde et en utilisant 2 équivalents de réactif **2**, un rendement de 67% de borocyclopropane **10a** est obtenu (Tableau 4, entrée 2). En remontant la température à -40 °C, le produit désiré est obtenu avec 81% de rendement (Tableau 4, entrée 3). Pour finir, les meilleures conditions réactionnelles identifiées à ce stade de l'optimisation ont été obtenues par une simple substitution du solvant de réaction, le dichlorométhane, par du 1,2-dichloroéthane (1,2-DCE). Le carbénoïde est généré à -40 °C et la réaction est réalisée avec 2 équivalents de réactif **2**. Dans ces conditions le borocyclopropane **10a** est obtenu avec un rendement isolé de 90% après purification par chromatographie sur gel de silice (Tableau 4, entrée 4).

Tableau 4. Détermination des conditions réactionnelles optimales

$\text{Ph-CH=CH-CH}_2\text{-OBn}$ (9a) $\xrightarrow[\text{Solvant, T } ^\circ\text{C à t.a., 20 h}]{\begin{array}{l} \text{i. I}_2\text{CHBpin } \mathbf{2} \text{ (2.0 équiv)} \\ \text{ii. "Zn" (2.1 équiv)} \\ \text{iii. Substrat (1,0 équiv)} \end{array}}$ $\text{Ph-CH(Bpin)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OBn}$ (10a)

Entrée	Zn	Solvant	T °C	Rdt (%)*
1	EtZnOCH ₂ CF ₃ •MTBE	CH ₂ Cl ₂	0	81
2	EtZnOCCF ₃ •MTBE	CH ₂ Cl ₂	-60	67
3	EtZnOCCF ₃ •MTBE	CH ₂ Cl ₂	-40	81
4	EtZnOCCF₃•MTBE	1,2-DCE	-40	90^a

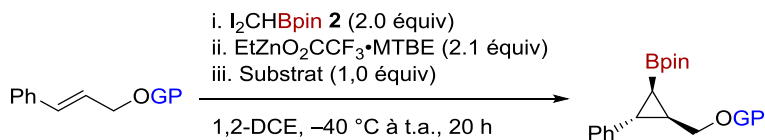
* rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne, un *rd* >20:1 est mesuré pour chaque entrée ; ^a rendement isolé

2.3.1.5 Tolérance aux groupements protecteurs

Les conditions optimales de borocyclopropanation ayant été déterminées, il a été intéressant de tester la tolérance de cette réaction à différents groupements protecteurs. En effet, toute l'optimisation a été réalisée sur l'éther benzylique de l'alcool cinnamylique, ce qui a pour conséquence de donner le borocyclopropane *O*-benzylé en fin de réaction. Or, cliver un éther benzylique sur un cyclopropane 1,2,3-substitué portant au moins un phényle comme

substituant est extrêmement difficile. De ce fait, la réaction a été testée sur différents substrats diversement protégés. Lorsque l'alcool cinnamylique est protégé par un groupement méthoxyméthyl éther (MOM) aucune conversion n'est observée probablement à cause de la trop forte basicité de Lewis de ce groupement étheré qui peut interagir par coordination avec le zinc du carbénoïde et *de facto* le désactiver en le rendant moins électrophile (Tableau 5, entrée 2). En utilisant un groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB), la réaction fonctionne à hauteur de 50% de rendement. Cependant, le brut réactionnel n'est pas aussi propre que dans le cas de son analogue benzylé. La génération de sels de zinc très acides de Lewis au cours de la réaction ($\text{IZnO}_2\text{CCF}_3$) peut potentiellement participer à la déprotection du substrat et du produit formé au cours de la réaction (Tableau 5, entrée 3). Lorsqu'un éther silylé de type *tert*-butyldiméthylsilylé (TBS) est utilisé, la réaction donne 70% de rendement en borocyclopropane correspondant ; néanmoins on note une diminution de la diastéréosélectivité qui chute à 12:1 mais qui reste acceptable (Tableau 5, entrée 4). Ce résultat est très intéressant car la déprotection d'un groupement TBS porté par un alcool primaire peut aisément être réalisée par l'intermédiaire de fluorures afin d'obtenir le cyclopropylméthanol correspondant. La réaction est également tolérante au groupement triisopropylsilylé (TIPS), le borocyclopropane correspondant est obtenu avec 58% de rendement. Le fort encombrement stérique induit par le groupement TIPS peut expliquer ce plus faible rendement (Tableau 5, entrée 5).

Tableau 5. Criblage de groupements protecteurs



Entrée	GP	rd	Rdt (%) [*]
1	Bn	>20:1	90 ^a
2	MOM	-	0
3	PMB	>20:1	50
4	TBS	12:1	70 ^a
5	TIPS	>20:1	58 ^a

* rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne ; ^a rendement isolé

2.3.2 Étendue réactionnelle de la réaction de borocyclopropanation

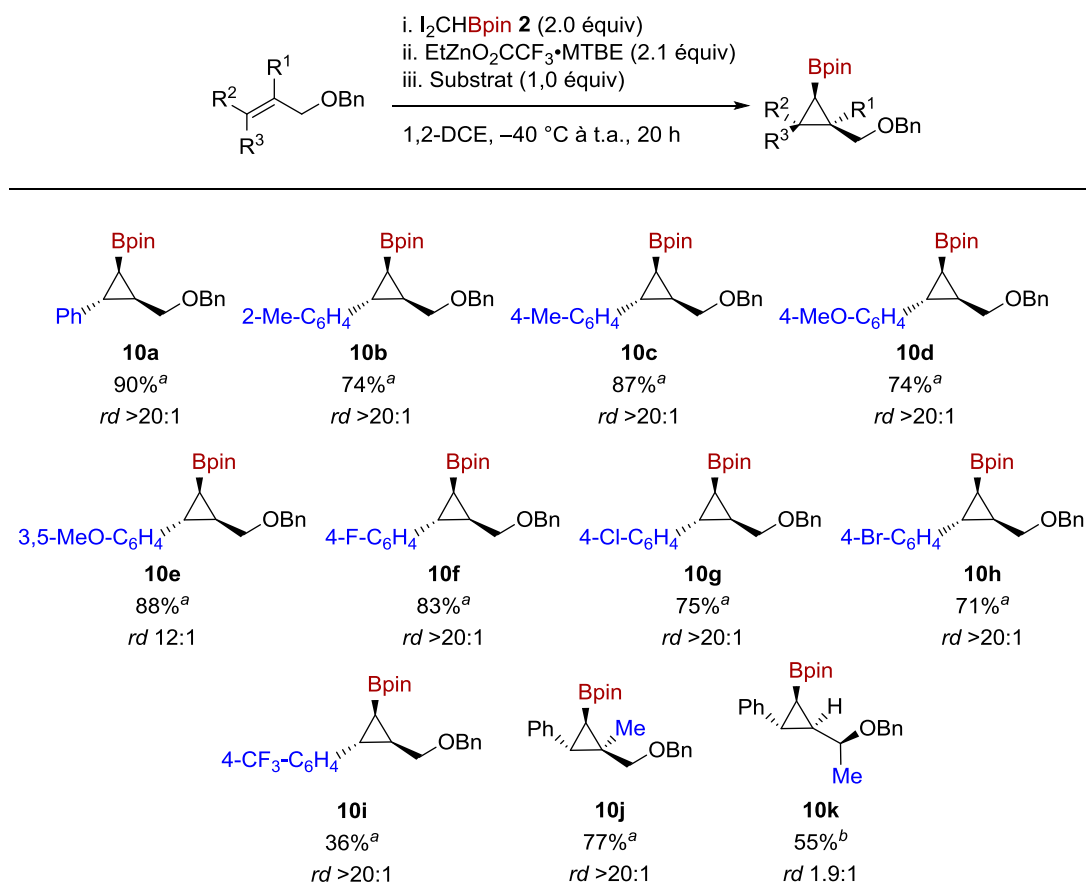
Ayant en main les conditions optimales de borocyclopropanation, l'étendue de cette réaction a été réalisée afin de tester la généralité de celles-ci sur toute une série de dérivés d'alcools allyliques protégés.

2.3.2.1 Synthèse de borocyclopropanes dérivés d'alcools cinnamyliques

Les conditions réactionnelles ont tout d'abord été testées sur des dérivés d'alcools cinnamyliques protégés et diversement substitués (Schéma 20). Les substrats portant des groupements électro-donneurs sur la partie aryle sont convertis en borocyclopropanes correspondants avec de bons rendements ainsi que de très bonnes diastéréosélectivités (**10a–10e**). La réaction n'est pas influencée par la présence d'halogènes sur le noyau aromatique en *para*, les borocyclopropanes correspondants sont également obtenus avec de bons rendements et de très bonnes diastéréosélectivités (**10f–10h**). Néanmoins, l'analogue *para*-trifluorométhylé est quant à lui isolé avec un plus faible rendement ; ceci peut s'expliquer par une plus grande désactivation de l'oléfine due à la présence du groupement

CF₃ qui de ce fait diminue drastiquement l'électrophilie du substrat. Il est cependant à noter que la diastéréosélectivité n'est pas impactée par ce manque de réactivité (**10i**). La réaction est aussi tolérante vis-à-vis d'une oléfine trisubstituée (**10j**). L'utilisation d'éther benzylique secondaire conduit à la formation du borocyclopropane correspondant avec un rendement moyen et une chute importante de la diastéréosélectivité est observée (**10k**).

Schéma 20. Synthèse de borocyclopropanes dérivés d'alcools cinnamylques



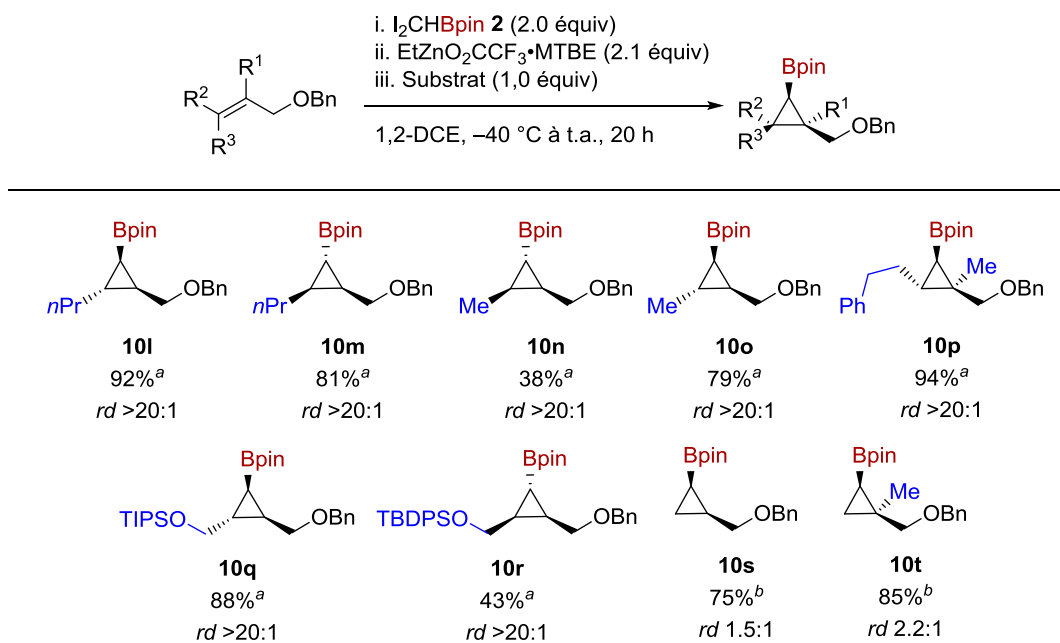
^a rendement isolé du diastéréoisomère majoritaire ; ^b rendement isolé des 2 diastéréoisomères combinés

2.3.2.2 Synthèse de borocyclopropanes dérivés d'alcools allyliques substitués par des groupements alkyles

L'étendue de la réaction a été poursuivie en appliquant les conditions réactionnelles optimales à des dérivés d'alcools allyliques protégés et substitués par des groupements alkyles (Schéma 21). Une réactivité similaire est observée pour cette série de composés tant au niveau des rendements que des diastéréosélectivités. La réaction est tolérante aux oléfines (*E*) et (*Z*),

il est à noter que lorsqu'une oléfine (*Z*) est employée comme substrat, il y a inversion de la diastéréosélectivité, la fonction ester boronique est cette fois-ci *trans* par rapport la à chaîne éthérée. La configuration relative a pu être confirmée par spectroscopie RMN (nOe) (**10l–10r**). Lorsque l'alcool allylique benzylé est soumis aux conditions réactionnelles, la réaction produit le borocyclopropane **10s** correspondant avec un diastérocontrôle quasi nul de 1,5:1, avec tout de même une légère préférence pour l'isomère *cis*. La même chute de diastéréosélectivité est observée avec l'emploi de l'isobuténol benzylé comme substrat (**10t**). Ceci indique que pour obtenir des composés avec une excellente diastéréosélectivité, l'oléfine de départ doit être 1,2-disubstituée et que la diastéréosélectivité est dictée par la géométrie de la double liaison ; à savoir, une oléfine (*E*) donnera un borocyclopropane *cis* tandis qu'une oléfine (*Z*) donnera un borocyclopropane *trans*.

Schéma 21. Synthèse de borocyclopropanes dérivés d'alcools allyliques substitués par des groupements alkyles



^a rendement isolé du diastéréoisomère majoritaire ; ^b rendement isolé des 2 diastéréoisomères combinés

2.3.2.3 Synthèse de borocyclopropanes dérivés d'alcools allyliques protégés par des groupements silylés

La tolérance aux groupements protecteurs ayant été évaluée précédemment et ayant mis en lumière que les groupements silylés étaient compatibles avec les conditions réactionnelles, quatre exemples de borocyclopropanes protégés par des trialkylsilyles ont été synthétisés (Schéma 22). Lorsque la réaction est réalisée sur des substrats protégés par un groupement TBS, les borocyclopropanes correspondants sont obtenus avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités (**10u–10w**). La structure du borocyclopropanes **10u** a pu être confirmée par diffraction des rayons-X d'un échantillon cristallin (Figure 7). La réaction fonctionne également avec l'alcool cinnamylique protégé par un groupement TIPS ; le borocyclopropane **10x** est obtenu avec 58% de rendement et une excellente diastéréosélectivité.

Schéma 22. Synthèse de borocyclopropanes dérivés d'alcools allyliques protégés par des groupements silylés

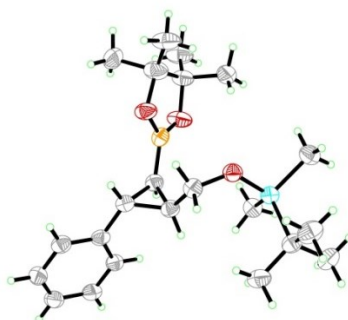
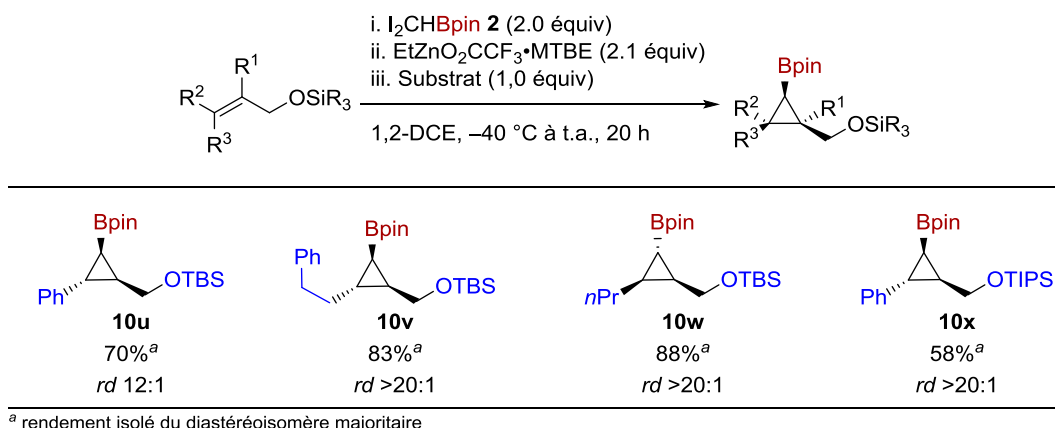
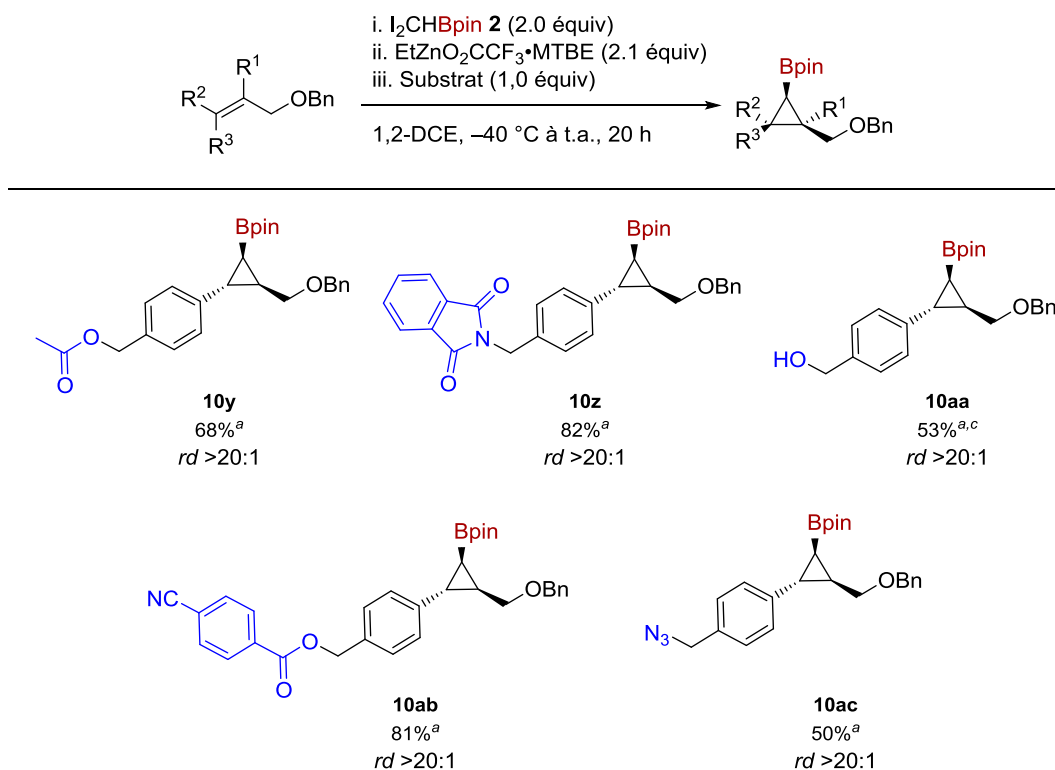


Figure 7. Cliché de diffraction des rayons-X du borocyclopropane **10u**

2.3.2.4 Évaluation de la chimiosélectivité de la réaction, tolérance aux groupements fonctionnels

A ce stade de l'étude de l'étendue réactionnelle, il a été important d'évaluer la chimiosélectivité de la réaction de borocyclopropanation. Cinq substrats portant des fonctions chimiques sensibles ont été préparés en vue de les soumettre aux conditions réactionnelles (Schéma 23). Cette évaluation a été réalisée avec succès ; la réaction est tolérante vis-à-vis des groupements suivants : acétate (**10y**), phthalimide (**10z**), ester et nitrile (**10ab**) ainsi que d'un groupement azoture (**10ac**). Les borocyclopropanes portant ces fonctions sont obtenus avec des rendements acceptables et d'excellentes diastéréosélectivités. Seul le groupement *tert*-butylcarbonate n'est pas compatible avec ces conditions réactionnelles et est clivé au cours de la réaction. Néanmoins, le borocyclopropane (**10aa**) est généré à hauteur de 53% et est isolé avec la fonction alcool benzylique libre.

Schéma 23. Évaluation de la chimiosélectivité

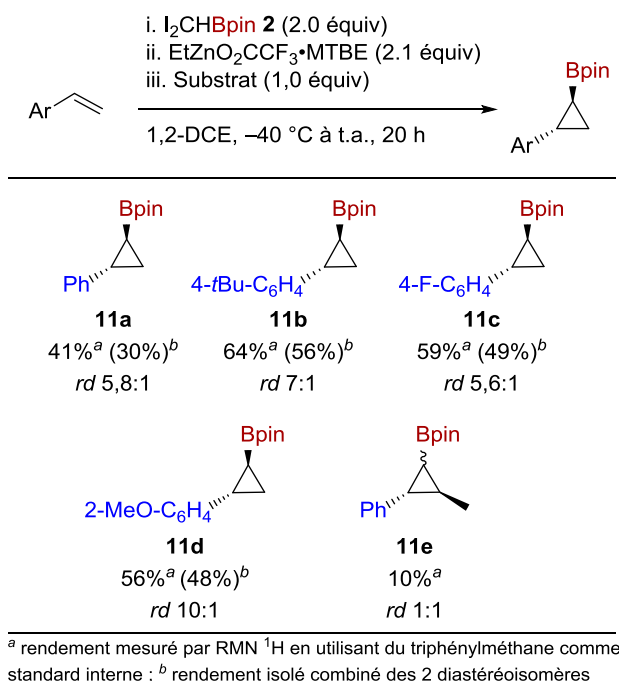


^a rendement isolé du diastéréoisomère majoritaire ; ^c obtenu depuis le substrat protégé par un -OBoc (**9aa**)

2.3.2.5 Borocyclopropanation sur des dérivés de styrènes

Les conditions réactionnelles optimales de borocyclopropanation ont également été testées sur des oléfines mono-substituées dérivées de styrènes, des substrats ne possédant pas de groupements proximaux directeurs (Schéma 24). Bien que la réaction fonctionne, les rendements sont modérés (**11a–11c**) ainsi que les diastéréosélectivités allant de 5,6:1 à 7:1 avec une préférence pour l'isomère *trans*. Lorsque le noyau aromatique est substitué en position *ortho*, la diastéréosélectivité augmente jusqu'à 10:1 (**11d**). Néanmoins, la réaction ne tolère pas l'utilisation de styrènes 1,2-disubstitués, une chute drastique de réactivité est observée et une diastéréosélectivité nulle (**11e**).

Schéma 24. Borocyclopropanation sur des dérivés de styrènes



2.3.3 Considérations mécanistiques et états de transition postulés

La réalisation de l'étendue réactionnelle a permis de donner quelques informations quant au mécanisme de cette réaction ainsi que sur l'origine de la diastérosélectivité de celle-ci. En effet, comme dans toutes les réactions de Simmons-Smith, la réaction doit passer par un état de transition (ET) de type papillon dans lequel la liaison carbone-zinc est périplanaire à la double liaison du substrat et l'atome de zinc est coordonné par l'éther benzylique de la chaîne

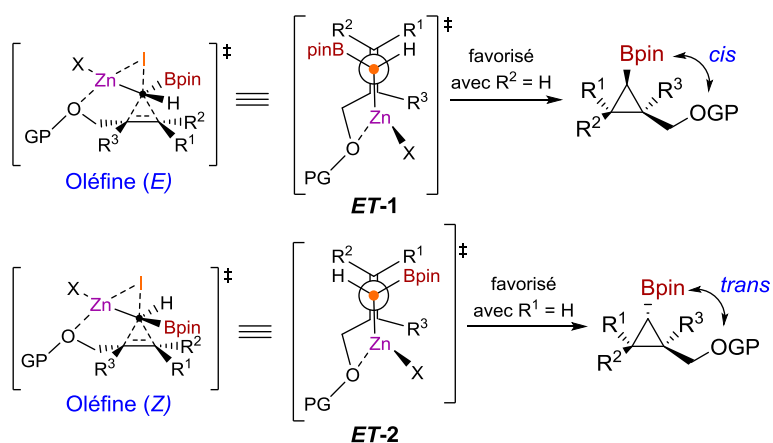
proximale ; ceci afin de rapprocher le carbénoïde de la double liaison et ainsi provoquer la cycloaddition [2+1] qui forme le cyclopropane (Schéma 25).

Quant à la diastéréosélectivité, il a été énoncé précédemment que la substitution de l'oléfine ainsi que sa géométrie dictaient la diastéréosélectivité de la réaction. En effet, lorsque l'on considère une oléfine (*E*) ($R^1 = \text{Aryle ou Alkyle}$ et $R^2 = \text{H}$) la fonction ester boronique peut se placer de deux façons différentes : soit pseudo-éclipsée par rapport à R^1 , ce qui entraîne une gêne stérique importante et qui conduit au diastéréoisomère minoritaire *trans* observé expérimentalement. Ou bien l'ester boronique se place en position pseudo-éclipsée par rapport à R^2 , ce qui minimise les interactions stériques et conduit au diastéréoisomère majoritaire *cis* observé expérimentalement (**ET-1**).

Dans le cas d'une oléfine (*Z*) ($R^1 = \text{H}$ et $R^2 = \text{Aryle ou Alkyle}$), la même justification peut être appliquée, à savoir la minimisation des interactions stériques, l'ester boronique se place en position pseudo-éclipsée par rapport à R^1 ce qui conduit de ce fait au diastéréoisomère majoritaire *trans* (**ET-2**).

Ce modèle peut également expliquer la faible diastéréosélectivité observée pour les borocyclopropanes **10s** et **10t** qui possèdent une oléfine terminale ($R^1 = R^2 = \text{H}$). Dans ces cas-ci, la faible différence d'encombrement stérique ne permet pas de discriminer un état de transition par rapport à un autre, ce qui a pour conséquence de donner des diastéréosélectivités faibles.

Schéma 25. États de transition postulés



2.3.4 Conclusion

Cette section a permis de présenter les travaux qui ont été effectués en vue du développement de la réaction de borocyclopropanation. L'utilisation du composé (**2**) en tant que nouveau réactif de cyclopropanation y a été validée. Le processus d'optimisation de cette transformation a été détaillé jusqu'à l'obtention des conditions réactionnelles optimales. Celles-ci en main, l'étendue réactionnelle a donc été réalisée sur une série de 29 substrats comprenant des alcools allyliques protégés (*Z*) et (*E*) diversement substitués. Les rendements sont bons et les diastéréosélectivités sont excellentes. De plus, la chimiosélectivité de cette réaction a été éprouvée avec succès sur 5 substrats comportant des groupements fonctionnels sensibles. Par après, les conditions réactionnelles optimales ont également été testées sur une série de 5 dérivés de styrènes donnant des résultats plus modérés.

La réalisation de l'étendue réactionnelle a également permis d'émettre des hypothèses quant à l'origine de la diastéréosélectivité. Ces considérations mécanistiques sont abordées à la fin de cette section.

2.4 Fonctionnalisation de borocyclopropanes

Une nouvelle méthodologie de synthèse de borocyclopropanes ayant été développée, il devenait évident de tester la réactivité de ces nouvelles entités dans diverses transformations chimiques afin de démontrer le potentiel synthétique de ces composés. Seront exposés dans cette section la mise au point de conditions réactionnelles visant à réaliser un couplage de Suzuki-Miyaura, une hydroxydéboronation ainsi que les efforts qui ont été effectués en vue de développer une méthode de *O*-arylation *via* un couplage de Chan-Lam-Evans et de différents essais d'amination de borocyclopropanes.

2.4.1 Couplage croisé de Suzuki-Miyaura

2.4.1.1 Précédents dans la littérature

Le principal intérêt des borocyclopropanes est de pouvoir réaliser un couplage croisé de Suzuki-Miyaura par la suite. Cette réaction permet d'incorporer facilement le motif cyclopropanique sur une structure plus complexe en créant une liaison C-C avec des halogénures d'aryles, de vinyles et d'alkyles variés comme partenaires de couplage en présence d'un catalyseur de palladium.¹¹⁷ La réaction de Suzuki-Miyaura mettant en jeu des borocyclopropanes a été étudiée depuis plus de 20 ans maintenant, tant au niveau de la nature de l'espèce borée que du partenaire de couplage. Les contributions notoires des différents groupes de recherche ayant travaillé sur cette problématique sont résumées dans le tableau 6.

Cette réaction de Suzuki-Miyaura fonctionne avec la plupart des borocyclopropanes que ce soit avec des esters boroniques dérivés du propane-1,3-diol (Tableau 6, entrées 1 et 2), des trifluoroborates de potassium (Tableau 6, entrée 6) ou même des MIDA boronates (Tableau 6, entrée 7). Tous ces composés ont la particularité d'être hydrolysés en conditions aqueuses basiques au cours de la réaction relarguant ainsi l'acide boronique libre ; ce composé est l'espèce réactive qui entreprend l'étape de transmétallation dans la réaction de Suzuki-Miyaura. Malgré quelques exemples rapportés dans la littérature (Tableau 6, entrée 5), les borocyclopropanes substitués portant un ester boronique de pinacol (ou équivalents encombrés) sont quant à eux beaucoup moins sujets à l'hydrolyse dans ces conditions basiques ce qui rend la transmétallation plus difficile ou parfois impossible. De ce fait, ces boronates

nécessitent d'être clivés afin de libérer les acides boroniques correspondants de façon à pouvoir effectuer le couplage de Suzuki-Miyaura de manière efficace.^{98,118}

Tableau 6. Travaux séminaux concernant les couplages de Suzuki-Miyaura mettant en jeu des borocyclopropanes

Entrée	[B]	Conditions	Produit	Contributeur
1		Ar-Br Pd(PPh ₃) ₄ , <i>t</i> -BuOK DME, reflux		Marsden (1996) ¹¹⁹
2		 Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , <i>t</i> -BuOK DME, 80 °C		Charette (1997) ¹²⁰
3		Ar-Br Pd(PPh ₃) ₄ , K ₃ PO ₄ .3H ₂ O Toluène, 100 °C		Deng (1996) ¹²¹
4		 Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ , AsPh ₃ , Ag ₂ O THF, 70 °C		Deng (2000) ¹²²
5		Ar-Br Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , <i>t</i> -BuOK DME, 75 °C		de Meijere (2001) ¹²³
6		Ar-Br Pd(PPh ₃) ₄ , K ₃ PO ₄ .3H ₂ O Toluène-H ₂ O, reflux		Deng (2004) ¹²⁴ Charette (2005) ¹⁰⁸
7		Ar-Cl Pd(OAc) ₂ , SPhos, K ₃ PO ₄ Dioxane-H ₂ O, 100 °C		Burke (2009) ¹²⁵

2.4.1.2 Mise au point de conditions réactionnelles et exemplification

Ayant connaissances des défis inhérents au couplage de Suzuki-Miyaura en présence d'un borocyclopropane 1,2,3-substitué possédant un ester boronique de pinacol, il a donc fallu trouver des conditions réactionnelles adéquates.

Le borocyclopropane **10a** a été pris comme substrat modèle pour l'optimisation de cette réaction avec l'iodobenzène comme halogénure d'aryle (Tableau 7). Le premier jeu de conditions réactionnelles qui a été testé était composé de PdCl₂dppf.CH₂Cl₂ comme catalyseur, de carbonate de césium en tant que base dans un mélange dioxane-eau à reflux pendant 18 heures ; ces conditions sont standard pour coupler l'ester boronique de pinacol du cyclopropane nu.¹²⁶ Le produit de couplage est obtenu avec 37% de rendement ; cependant, une grande majorité du borocyclopropane **10a** n'a pas été convertie et est retrouvée intacte en fin de réaction (Tableau 7, entrée 1).

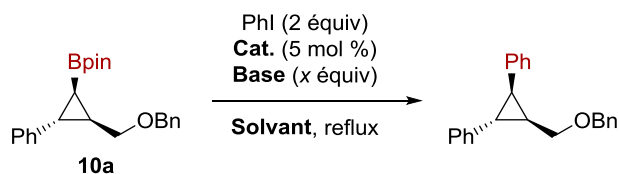
Le substrat étant relativement proche structurellement des borinates de Lucie Zimmer, ses conditions de couplage ont été testées.¹⁰⁹ Le couplage s'effectue en utilisant du palladium tetrakis de triphénylphosphine comme catalyseur et 6 équivalents de potasse 3 N en tant que base dans le THF. Avec ces conditions, 69% de produit de couplage ont pu être obtenus (Tableau 7, entrée 2).

Dans la littérature, l'emploi de phosphines encombrées pour ce type de substrats et de couplages est assez répandu.^{98,101,127} Un système catalytique identique à celui utilisé par le groupe du Pr. Hartwig à base de palladium (0) dibenzylidène acetone (Pd(dba)₂) en combinaison avec de la tricyclohexylphosphine a donc été testé tout en conservant la solution de potasse 3 N comme base. Le THF précédemment utilisé a été remplacé par du toluène, ceci permettant de chauffer la réaction à plus haute température. Ces conditions ont permis d'obtenir le produit de couplage avec un rendement quasi-quantitatif (Tableau 7, entrée 3).

La potasse 3 N étant utilisée à hauteur de 6 équivalents, peu de groupements fonctionnels pourraient résister à ces conditions drastiques ; de ce fait deux autres bases comme le carbonate de potassium et le carbonate de césium ont été testées dans la réaction tout en conservant la concentration et le nombre d'équivalents. Malheureusement, ces conditions ne sont pas adaptées à cette réaction, des rendements de 9% et 16% sont obtenus

pour le carbonate de potassium et le carbonate de césium respectivement. Le reste du substrat de départ est retrouvé intact en fin de réaction (Tableau 7, entrées 4 et 5).

Tableau 7. Criblage de conditions réactionnelles permettant de réaliser un couplage de Suzuki-Miyaura

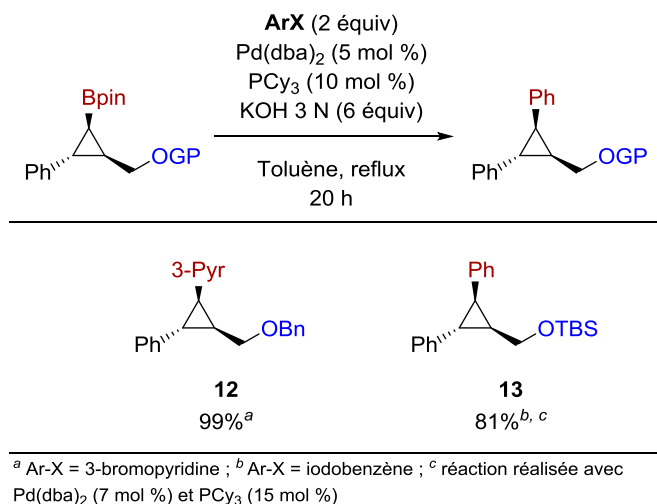


Entrée	Catalyseur	Base	Solvant	Temps (h)	Rdt (%)*
1	PdCl ₂ dppf.CH ₂ Cl ₂	CS ₂ CO ₃ (2,5 équiv)	Dioxane:H ₂ O (4,5:1)	18	37
2	Pd(PPh ₃) ₄	KOH 3 N (6 équiv)	THF	18	69
3	Pd(dba)₂ PCy₃ (10 mol %)	KOH 3 N (6 équiv)	Toluène	20	99
4	Pd(dba) ₂ PCy ₃ (10 mol %)	K ₂ CO ₃ 3 N (6 équiv)	Toluène	20	9
5	Pd(dba) ₂ PCy ₃ (10 mol %)	CS ₂ CO ₃ 3 N (6 équiv)	Toluène	20	16

* rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne

Les meilleures conditions réactionnelles en main, deux exemples de couplage de Suzuki-Miyaura ont été réalisés sur les borocyclopropanes **10a** et **10u** (Schéma 26). Le borocyclopropane **10a** a été couplé avec la 3-bromopyridine avec un rendement quasi-quantitatif (**12**) et le borocyclopropane **10u** a été couplé avec l'iodobenzène avec un rendement de 81% (**13**). Il est à noter que ce second couplage nécessite d'augmenter la charge catalytique en palladium à 7% molaire afin d'obtenir un bon rendement.

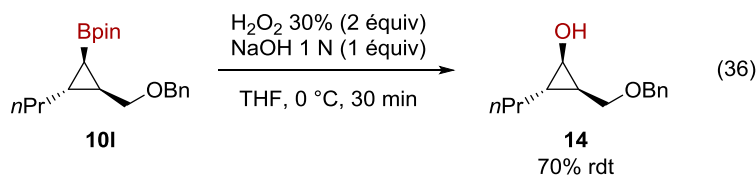
Schéma 26. Couplages de Suzuki-Miyaura réalisés sur les borocyclopropanes **10a** et **10u**



2.4.2 Hydroxydéboronation

L'oxydation d'organoborés en alcools correspondants est une autre transformation courante ; dans ce cas-ci les borocyclopropanes sont convertis en cyclopropanols. Cette réaction est conduite en présence d'un oxydant de type perborate de sodium,^{97,128,129} de *N*-oxyde de triméthylamine (TMAO)¹³⁰ ou en présence de peroxyde d'hydrogène en conditions basiques.^{98,101,131}

Lorsque le borocyclopropane **10l** est traité par une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 30% en présence de soude aqueuse (1 N) dans du THF à 0 °C, celui-ci est converti très proprement en cyclopropanol **14** avec un rendement de 70% (éq 36). Il est à noter que lorsque le cyclopropane est substitué par un groupement phényle, celui-ci ne démontre qu'une faible stabilité une fois isolé et est dégradé rapidement, en l'espace de quelques heures, en aldéhyde *via* ouverture du cyclopropane.



2.4.3 *O*-Arylation de borocyclopropanes par couplage de Chan-Lam-Evans

Afin de dériver les borocyclopropanes obtenus précédemment, il a été intéressant d'explorer d'autres réactions faisant intervenir un organoboré. Le couplage de Chan-Lam-Evans était une option ; en effet, ce type de couplages croisés est très courant en chimie du bore. Il permet de créer des liaisons C-N, C-O et C-S à partir d'un dérivé d'acide boronique et d'une amine, d'un alcool ou d'un thiol en présence de sels de cuivre (II) en quantité stœchiométrique ou catalytique.¹³²⁻¹³⁷

Les réactions d'amination par couplage de Chan-Lam-Evans ont été étudiées par les groupes des Prs. Zhu, Taillefer et Harris en utilisant comme partenaire de couplage un acide boronique, un ester boronique de pinacol et un trifluoroborate de potassium respectivement.¹³⁸⁻¹⁴¹ Néanmoins, les couplages avec des alcools ou des phénols dans ces mêmes conditions représentent un vide dans la littérature. Il a donc été intéressant de voir si les borocyclopropanes préparés précédemment pouvaient être couplés avec des phénols dans des conditions de type Chan-Lam-Evans. Il est à noter les cyclopropanes *O*-arylés sont très représentés dans les molécules d'intérêt pharmaceutique et qu'il existe peu ou pas de méthodes directes permettant l'incorporation de ce type de motifs sur des molécules complexes (figure 8).

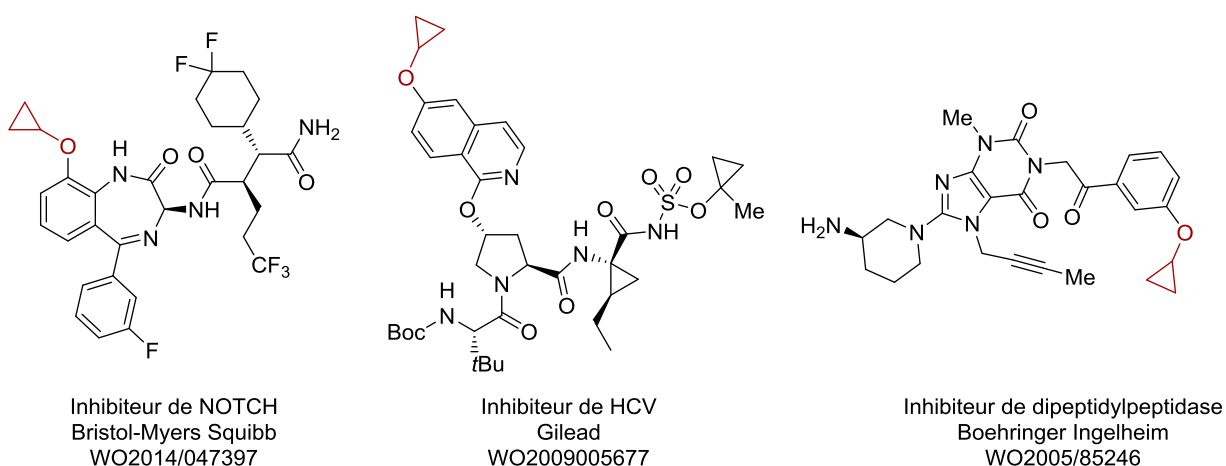


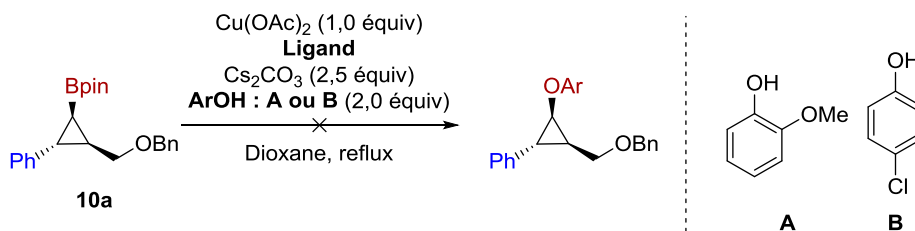
Figure 8. Molécules d'intérêt pharmaceutiques possédant un motif cyclopropyloxyaryle

2.4.3.1 Premier criblage de conditions réactionnelles, criblage de ligands

Afin de tester le couplage de Chan-Lam-Evans, le borocyclopropane **10a** a été sélectionné comme substrat modèle ; l'acétate de cuivre (II) a été choisi comme source de cuivre en quantité stœchiométrique et le carbonate de césium comme base, par analogie avec les conditions développées par le groupe du Pr. Taillefer. Le dioxane a été sélectionné arbitrairement comme solvant ; il est connu empiriquement que ce type de couplage fonctionne mieux dans le dichlorométhane ainsi que dans le dioxane. Cependant, le dioxane permet une amplitude de chauffage de la réaction plus importante.¹³⁶ Deux phénols **A** et **B** ont été choisis comme partenaires de couplage, l'un étant riche en électrons (**A**) et l'autre pauvre en électrons (**B**).

Dans un premier temps, un criblage de ligands a été effectué. Des ligands mono-dentates comme la pyridine et la *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP) (Tableau 8, entrée 1, 2, 5 et 6) et des ligands bi-dentates comme la 2,2'-bipyridine (bpy) et le *N,N*-tétraméthyléthylène diamine (TMDA) (Tableau 8, entrée 3, 4, 7 et 8) ont été testés au reflux dans le dioxane. Malheureusement, les huit essais de réactions n'ont donné aucun résultat probant, le borocyclopropane **10a** est retrouvé intact en fin de réaction ce qui traduit une absence de transmétallation conduisant au cyclopropylcuivre.

Tableau 8. Criblage de ligands



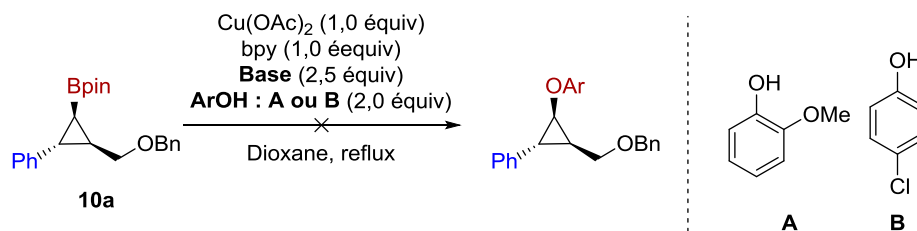
Entrée	Phénol	Ligand (équivalent)	Résultat
1	A	Pyridine (2)	
2	B	Pyridine (2)	
3	A	bpy (1)	
4	B	bpy (1)	-Aucune conversion -Substrat retrouvé intact en fin de réaction
5	A	DMAP (2)	
6	B	DMAP (2)	
7	A	TMEDA (1)	
8	B	TMEDA (1)	

2.4.3.2 Criblage de bases

Par analogie avec la mise au point de conditions réactionnelles pour la réaction de Suzuki-Miyaura, il a été montré que la base jouait un rôle prépondérant. De ce fait, un criblage de bases a donc été réalisé (tableau 9).

Le ligand 2,2'-bipyridine (bpy) a été gardé par défaut. Quatre bases ont été testées dans la réaction : la triéthylamine (base couramment utilisée dans les réactions de Chan-Lam-Evans) (Tableau 9, entrée 1 et 2), la *tert*-butylate de potassium (Tableau 9, entrée 3 et 4), la potasse (qui a fait ses preuves dans la réaction de Suzuki-Miyaura) (Tableau 9, entrée 5 et 6) ainsi que l'hydroxyde de césium (Tableau 9, entrée 7 et 8). Malheureusement, encore une fois aucune réaction n'est observée, le borocyclopropane **10a** est également retrouvé intact en fin de réaction, ce qui veut également dire que l'étape de transmétallation n'a pas lieu dans ces conditions.

Tableau 9. Criblage de bases



Entrée	Phénol	Base	Résultat
1	A	Et ₃ N	
2	B	Et ₃ N	
3	A	<i>t</i> -BuOK	
4	B	<i>t</i> -BuOK	-Aucune conversion -Substrat retrouvé intact en fin de réaction
5	A	KOH	
6	B	KOH	
7	A	CsOH	
8	B	CsOH	

L'absence de transmétallation peut être expliquée par la faible réactivité des esters boroniques de pinacol. Il eût été possible de contrecarrer ce problème en utilisant leurs pendants acides boroniques libres, cependant ceci enlèverait tout l'intérêt de pouvoir préparer des borocyclopropanes protégés sous la forme d'esters de pinacol et de pouvoir les utiliser directement dans des réactions subséquentes sans aucune modification structurale préalable.

2.4.4 Amination de borocyclopropanes

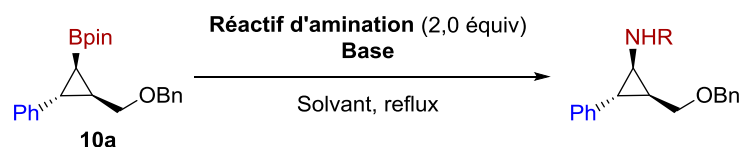
Après l'échec du couplage de Chan-Lam-Evans avec des phénols cela ne laissait pas beaucoup d'espoir quant au même couplage avec un partenaire de type amine. Néanmoins il est connu que les organoborés peuvent être aminés sans passer par une réaction organométallique. En effet, le groupe du Pr. Brown a démontré dans les années 1970 qu'un dichloroborane réagissait en présence d'un azoture pour donner l'amine correspondante¹⁴²⁻¹⁴⁴ ; cette réaction peut être également réalisée sur un dialkylchloroborane¹⁴⁵ ainsi que sur un ester boronique de pinacol préalablement transformé *in situ* en dichloroborane.^{146,147}

D'autres réactifs d'amination peuvent être employés afin de réaliser cette transformation, parmi lesquels on peut citer : l'hydroxylamine-*O*-acide sulfonique (HSA),¹⁴⁸ le *O*-mesitylènesulfonylhydroxylamine (MSH),¹⁴⁹ des chloramines,^{150,151} ainsi que la méthoxyamine qui permet de convertir directement un ester boronique de pinacol en amine sans activation préalable.¹⁵²

Deux exemples d'amination de borocyclopropanes sans métaux de transition sont décrits dans la littérature. Le premier a été réalisé par le groupe du Pr. Pietruszka en présence d'un azoture et à partir d'un trifluoroborate de potassium préalablement activé par du SiCl₄.¹⁵³ Le second exemple provient du groupe du Pr. Hartwig qui a utilisé la méthoxyamine et un ester boronique de pinacol.¹⁰¹

Diverses conditions réactionnelles visant à transformer le borocyclopropane **10a** en cyclopropylamine correspondante ont été testées (Tableau 10). Les premiers essais ont été menés en utilisant le HSA en tant qu'agent d'amination. Cependant, aucun résultats probants n'ont pu être obtenus, le substrat est retrouvé inchangé en fin de réaction (Tableau 10, entrées 1 à 3). Aucune réaction n'a pu être observée également lorsque que le chloramine T est utilisée comme agent d'amination (Tableau 10, entrées 4 et 5). Le borocyclopropane **10a** a été traité par du BCl₃ afin de le préactiver sous la forme d'un dichloroborane puis traité par de l'azoture de benzyle. Malheureusement, ces conditions ont totalement dégradé le substrat (Tableau 10, entrée 6). Finalement, le borocyclopropane a été traité par de la méthoxyamine et aucune réaction n'a eu lieu, le substrat a été retrouvé inchangé en fin de réaction (Tableau 10, entrée 7).

Tableau 10. Essais d'amination du borocyclopropane 10a



Entrée	Réactif d'amination	Base	Conditions	Résultat
1	HSA	-	THF, reflux, 12 h	10a retrouvé intact Pas de réaction
2	HSA	Et ₃ N	THF, reflux, 12 h	10a retrouvé intact Pas de réaction
3	HSA	Et ₃ N	MeCN, reflux, 12 h	10a retrouvé intact Pas de réaction
4	Chloramine T	-	MeCN, reflux, 12 h	10a retrouvé intact Pas de réaction
5	Chloramine T	-	DMF, reflux, 12 h	10a retrouvé intact Pas de réaction
6	BnN ₃	-	i. BCl ₃ ii. BnN ₃ 1,2-DCE, 0 à t.a., 6 h	Dégradation complète
7	MeO-NH ₂ .HCl	-	i. MeO-NH ₂ .HCl ii. <i>n</i> -BuLi THF, -78 °C puis 60 °C, 12 h iii. Boc ₂ O	10a retrouvé intact Pas de réaction

2.4.5 Conclusion

Cette section a été consacrée aux différents essais de fonctionnalisation des borocyclopropanes préparés dans la partie précédente. Y ont été abordés la mise au point de conditions réactionnelles visant à effectuer un couplage de Suzuki-Miyaura, ainsi qu'une hydroxydéboronation, mais également les échecs concernant le développement de méthodes de *O*-arylation de borocyclopropanes par couplage de Chan-Lam-Evans ainsi que d'amination de ces mêmes espèces.

2.5 Efforts réalisés en vue d'une version asymétrique

Les réactions asymétriques diastéréosélectives et/ou énantiosélectives étant le Saint Graal pour tout chimiste de synthèse, il a été naturel de réfléchir à la manière avec laquelle il serait possible de rendre la borocyclopropanation précédemment développée, asymétrique.

Pour se faire, il est possible d'imaginer trois options, la première serait d'utiliser le dioxaborolane⁵⁴ (auxiliaire chiral développé par le groupe du Pr. Charette) en combinaison avec un dérivé d'alcool allylique non-protégé afin de réaliser une borocyclopropanation dia- et énantiosélective. La seconde serait d'utiliser un précurseur de carbénoïde portant lui-même la chiralité ; celle-ci serait située sur le diol de l'ester boronique. La troisième option serait d'utiliser un contre anion chiral sur le zinc du carbénoïde tel qu'un phosphate dérivé du BINOL comme Marie-Christine Lacasse avait utilisé ;¹¹² néanmoins cette option ne serait pas applicable dans ce cas-ci car il a été montré dans l'optimisation de la réaction qu'un phosphate n'était pas toléré en tant que contre anion sur le carbénoïde

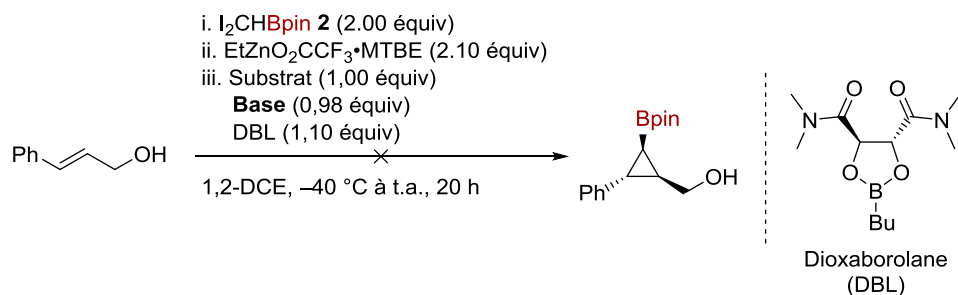
2.5.1 Tentatives de cyclopropanations de l'alcool cinnamylique avec le dioxaborolane

Afin d'essayer la réaction en présence du dioxaborolane, l'alcool cinnamylique a été choisi comme substrat modèle et les conditions réactionnelles optimales précédemment développées ont été transférées à cette réaction. Le paramètre divergeant de la réaction précédente est le proton de la fonction alcool du substrat. En effet, ce proton étant labile il peut interférer de façon négative lors de la réaction. De plus, une fois complexé sur le substrat, le dioxaborolane rend ce proton beaucoup plus acide. De ce fait, un criblage de bases a été réalisé (Tableau 11).

Quatre bases ont été utilisées : Et_2Zn (Tableau 11, entrée 1), EtZnI (Tableau 11, entrée 2), NaH (Tableau 11, entrée 3) et KH (Tableau 11, entrée 4). Malheureusement, aucune de ces conditions n'a donné de résultats probants ; le produit de cyclopropanation ne peut être observé qu'à l'état de traces.

Suite à ces résultats, cette l'option de borocyclopropanation d'alcools libres a été abandonnée.

Tableau 11. Essais de borocyclopropanation de l'alcool cinnamylique en présence du dioxaborolane



Entrée	Base	Résultat
1	Et ₂ Zn	traces
2	EtZnI	traces
3	NaH	traces
4	KH	traces

2.5.2 Synthèse de précurseurs de carbénoïdes chiraux et tentative de borocyclopropanation

Devant l'échec des essais de cyclopropanation de l'alcool cinnamylique, il a été décidé de tenter la dernière approche disponible, c'est-à-dire d'utiliser des précurseurs de carbénoïdes chiraux ; la chiralité étant apportée par le diol. Six précurseurs de carbénoïdes ont été envisagés parmi lesquels figurent des composés utilisant des dérivés du pinanediol **15**, du camphre **16**, de l'hydrobenzoïne **17**, du tartrate de diisopropyle (DIPT) **18**, du *N,N,N',N'*-tetraméthyltartramide (TMTA) **19** et d'un TADDOL **20** (Figure 9).

Certains de ces diols ont prouvé leur efficacité dans d'autres réactions ; le pinanediol est utilisé comme auxiliaire chiral de choix dans les homologations de Matteson,^{154,155} le (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-1,7,7-triméthyl-2-phénylbicyclo[2.2.1]heptane-2,3-diols (dérivé de camphre) et le tartrate de diisopropyle sont utilisés comme auxiliaires chiraux pour des allylations d'aldéhydes.^{156,157}

La stratégie employée pour préparer ces différents précurseurs de carbénoïdes a été similaire à celle utilisée pour la synthèse du réactif **2**. C'est-à-dire partir de l'acide boronique **5**, condenser le diol chiral dessus de manière à produire un dichlorométhylboronate qui pourra subir une double réaction de Finkelstein afin d'obtenir l'analogue diiodé.

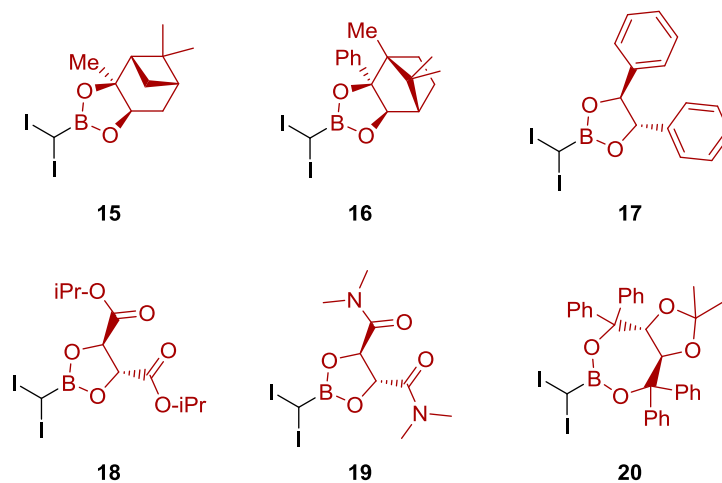
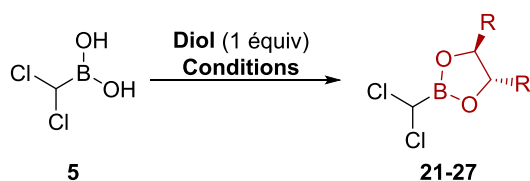


Figure 9. Précurseurs de carbénoïdes chiraux envisagés

2.5.2.1 Synthèse des précurseurs de carbénoïdes chiraux

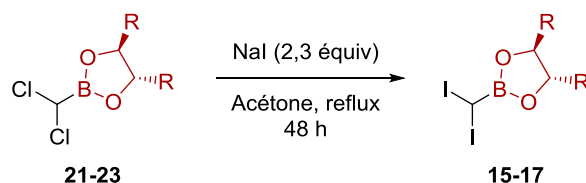
Le pinanediol, le dérivé de camphre et l'hydrobenzoïne ont été condensés sur l'acide boronique **5** très proprement à température ambiante en solution dans du THF. Les dichlorométhylboronates **21**, **22** et **23** sont isolés avec d'excellents rendements (Tableau 12, entrées 1 à 3). Néanmoins il a été beaucoup plus difficile de condenser le DIPT, le TMTA ainsi que le TADDOL. En effet, lorsque ces diols sont mélangés de façon équimolaire avec l'acide boronique **5** dans du THF à température ambiante, un mélange réactionnel complexe est obtenu. Bien que la conversion de l'acide boronique **5** soit totale, aucun produit désiré n'a été isolé (Tableau 12, entrées 4, 5 et 7). Un second essai de condensation du TMTA sur l'acide boronique **5** a été essayé dans des conditions standards de déshydratation, à savoir dans du toluène à reflux, le montage réactionnel étant surmonté d'un appareil de Dean-Stark. Cependant, aucun produit désiré n'a pu être obtenu, uniquement des produits de dégradation ont été observés (Tableau 12, entrée 6).

Tableau 12. Synthèse des dichlorométhylboronates **21** à **27**

Entrée	Diol	Conditions	Composé	Résultat
1	Pinanediol	THF, t.a., 12 h	21	93%
2	Dérivé de camphre	THF, t.a., 12 h	22	99%
3	Hydrobenzoïne	THF, t.a., 18 h	23	97%
4	DIPT	THF, t.a., 18 h	24	Mélange complexe
5	TMTA	THF, t.a., 18 h	25	Mélange complexe
6	TMTA	Toluène, reflux Dean-Stark	26	Dégradation
7	TADDOL	THF, t.a., 18 h	27	Mélange complexe

De ce fait, les dichlorométhylboronates **21**, **22** et **23** ont été sélectionnés pour subir la double réaction de Finkelstein en présence d'iodure de sodium au reflux de l'acétone pendant 48 heures (Tableau 13). Le composé **15** est obtenu avec un rendement de 73% (Tableau 13, entrée 1). Curieusement, le diiodométhylboronate **16**, qui est structurellement très proche de son analogue **15**, n'a pu être isolé qu'avec 47% de rendement ; il est à noter que la structure de ce produit a pu être confirmée par diffraction des rayons-X d'un échantillon cristallin (Tableau 13, entrée 2) (Figure 10). Le composé **17** n'a quant à lui pu être isolé ; la réaction est parasitée par la formation d'un sous-produit en quantité non-négligeable qu'est le (4*S*,5*S*)-2,2-diméthyl-4,5-diphényl-1,3-dioxolane. En effet, le dichlorométhylboronate **23** est peu encombré et le bore ayant toujours une lacune électronique, celui-ci peut donc jouer le rôle d'acide de Lewis en activant le solvant qu'est l'acétone, permettant ainsi le transfert de l'hydrobenzoïne par un processus d'acétalisation (Tableau 13, entrée 3).

Tableau 13. Synthèse des précurseurs de carbénoïdes chiraux **15** à **17**



Entrée	Substrat	Diiodométhylboronate	Résultat
1	21	15	73%
2	22	16	47%
3	23	17	85% + 15% d'impuretés ^a

^a rendement mesuré par RMN ¹H avec du triphénylméthane comme standard interne

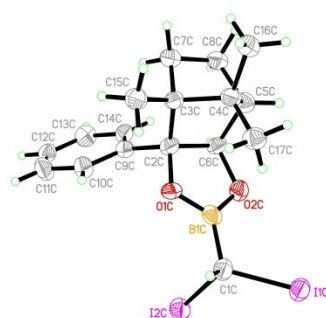


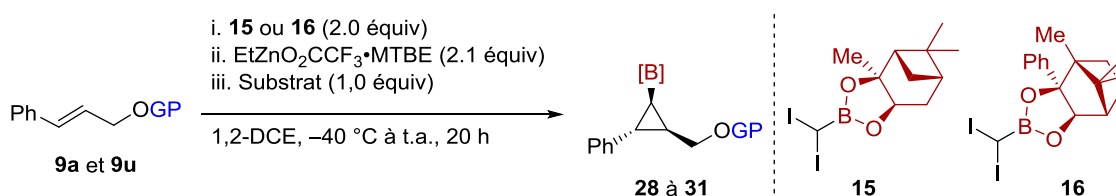
Figure 10. Cliché de diffraction des rayons-X du diiodométhylboronate chiral **16**

2.5.2.2 Borocyclopropanation utilisant les précurseurs de carbénoïdes **15** et **16**

Les précurseurs de carbénoïdes **15** et **16** en main, ils ont été engagés dans des réactions de borocyclopropanation en utilisant les conditions réactionnelles optimales qui ont été définies précédemment. Les substrats **9a** (OBn) et **9u** (OTBS) ont été sélectionnés comme substrats modèles (Tableau 14). Lorsque le réactif **15** est utilisé avec les substrats **9a** et **9u**, la réaction fonctionne très bien en terme de rendements et de sélectivités *cis/trans* (> 20:1). Cependant, les diastéréosélectivités induites par la présence de l'auxiliaire chiral sur le carbénoïde sont très faibles de l'ordre de 1,7:1 pour le borocyclopropane **28** et de 1,8:1 pour le borocyclopropane **29** (Tableau 14, entrées 1 et 2).

Lorsque le réactif **16** est utilisé, une chute de réactivité importante est observée. En effet les rendements obtenus pour les substrats **9a** et **9u** sont de l'ordre de 29% et 17% respectivement bien que les sélectivités *cis/trans* soient excellentes. De plus, les diastéréosélectivités induites par l'auxiliaire chiral présent sur le carbénoïde sont inexistantes ; les borocyclopropanes **30** et **31** sont obtenus avec des diastéréosélectivités de 1:1 (Tableau 14, entrées 3 et 4).

Tableau 14. Essais de borocyclopropanation utilisant les précurseurs de carbénoïdes chiraux



Entrée	Substrat	Réactif	Résultat
			28 , 90%
1	9a	15	<i>Cis:Trans</i> >20:1 <i>dr</i> 1,7:1
			29 , 87%
2	9u	15	<i>Cis:Trans</i> >20:1 <i>dr</i> 1,8:1
			30 , 29% ^a
3	9a	16	<i>Cis:Trans</i> >20:1 <i>dr</i> 1:1
			31 , 17% ^a
4	9u	16	<i>Cis:Trans</i> >20:1 <i>dr</i> 1:1

^a rendement mesuré par RMN ^1H avec du triphénylméthane comme standard interne

Malheureusement, aucun résultat probant n'a pu être obtenu en utilisant cette approche. Néanmoins, l'analyse du cliché de diffraction des rayons-X du réactif **16** (Figure 10) pourrait expliquer l'absence ou la très faible induction asymétrique qui est observée dans ces cas-ci. En effet, la partie diol chiral se trouve finalement très loin du centre réactionnel et *de facto* la

chiralité ne peut être projetée efficacement de manière à induire une stéréosélection faciale lors de l'approche de l'oléfine.

2.6 Conclusion

Ce chapitre a été consacré principalement à l'étude et au développement d'une réaction de borocyclopropanation de type Simmons-Smith en utilisant un carbénoïde borométhylzinc. La seconde partie de ce chapitre a été consacrée à la mise au point d'un nouveau réactif de cyclopropanation *gem*-diiodé portant une fonction ester boronique de pinacol (**2**) stable et accessible en 3 étapes de synthèse à partir du dichlorométhane.

Dans un troisième temps, le processus de mise au point et d'optimisation de cette réaction a été décrit. Les conditions optimales ainsi en main, une série de 29 borocyclopropanes a été synthétisée avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités. Cette réaction s'est révélée chimiosélective de part la cyclopropanation de substrats portant des groupements fonctionnels sensibles. De plus, cette transformation permet la cyclopropanation d'oléfines aussi bien (*E*) que (*Z*) ce qui conduit à l'obtention des deux isomères ; le borocyclopropane possédant la fonction ester boronique *cis* par rapport à la chaîne proximale est obtenu à partir de l'oléfine (*E*) et le borocyclopropane possédant la fonction ester boronique *trans* par rapport à la chaîne proximale est obtenu à partir de l'oléfine (*Z*). Par la suite, cette réaction a été étendue à une série de dérivée de styrènes cependant les résultats obtenus ont été modérés.

Les borocyclopropanes obtenus par cette méthode étant très stables, il a été possible de les isoler et de procéder par après à leurs fonctionnalisations. La mise au point de conditions réactionnelles en vue d'effectuer un couplage croisé de Suzuki-Miyaura ainsi qu'une hydroxydéboronation a été abordée dans la quatrième section. Y ont été également présentés les travaux visant à obtenir des cyclopropanes *O*-arylés par couplage de Chan-Lam-Evans ainsi que ceux ayant pour but la préparation de cyclopropylamines par amination de borocyclopropanes.

Finalement, les efforts qui ont été déployés afin de rendre cette borocyclopropanation asymétrique sont décrits à la fin de ce chapitre.

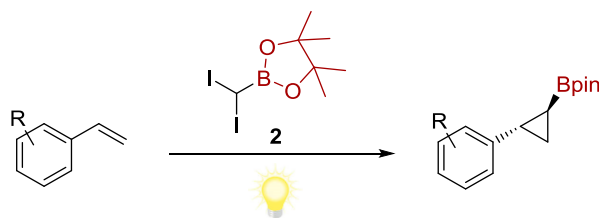
La réaction de borocyclopropanation présentée dans cette partie se veut être une méthode complémentaire à celles déjà existantes. L'aspect innovant de cette méthodologie résulte dans le fait qu'un nouveau réactif de cyclopropanation portant une fonction ester boronique ait été mis au point. Celui-ci a été utilisé avec succès sur une grande variété de substrats allant d'alcools allyliques protégés (*Z*) et (*E*) jusqu'à des dérivés de styrènes. De plus cette réaction est efficace, chimiosélective et relativement simple à mettre en œuvre. Il est également important de noter qu'à l'heure actuelle, peu de méthodologies permettent l'obtention de borocyclopropanes 1,2,3-substitués.

Chapitre 3 : Mise au point d'une réaction de borocyclopropanation photochimique

La réaction de borocyclopropanation de type Simmons-Smith précédemment développée a donné de bons résultats dans l'ensemble, cependant cette réaction possède certaines limitations. En effet, bien que celle-ci fonctionne sur différentes séries d'alcools allyliques protégés, la réaction sur les styrènes donne des résultats modérés en termes de rendements. De plus, la borocyclopropanation requiert des temps de réaction relativement longs, des conditions cryogéniques et strictement anhydres dues à la manipulation d'un réactif extrêmement pyrophorique tel que le diéthylzinc. Tous ces facteurs mis bout à bout pourraient rebuter un utilisateur qui voudrait potentiellement réaliser cette réaction sur une échelle importante que ce soit en termes de coûts et sécurité du procédé en lui-même.

De ce fait, il a été intéressant de s'orienter vers une tout autre stratégie basée cette fois-ci sur une approche photochimique. En effet, cette approche permettrait l'accès à ces mêmes borocyclopropanes en conditions douces tout en conservant l'utilisation du réactif de borocyclopropanation **2** précédemment développé (Schéma 27).

Schéma 27. Approche de borocyclopropanation photochimique envisagée



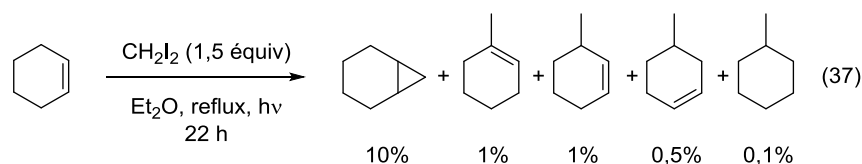
Dans ce chapitre, la première section est consacrée à l'état de l'art concernant les précédents dans la littérature de cyclopropanation en conditions photochimiques. La seconde section est quant à elle dédiée aux travaux qui ont été effectués afin de mettre au point une réaction de borocyclopropanation en conditions catalytiques photorédox et les premiers essais qui ont été menés en utilisant la technologie de synthèse en débit continu. La troisième section est consacrée aux travaux réalisés afin de développer cette même borocyclopropanation sans métaux en débit continu et induite par des rayons ultraviolets (UV).

3.1 Cyclopropanation photochimique, état de l'art

Les cyclopropanations utilisant une approche photochimique ne sont pas nombreuses dans la littérature ; elles peuvent cependant être classées en deux catégories distinctes : la première étant les cyclopropanations réalisées sous irradiations UV et la seconde correspondant aux cyclopropanations réalisées en conditions catalytiques photorédox à partir de la lumière visible.

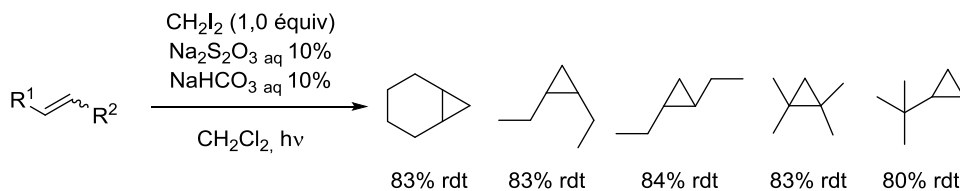
3.1.1 Cyclopropanations réalisées sous irradiations UV

Les premiers travaux ont été réalisés par le groupe du Pr Simmons dans les années 1960 et ont consisté à photolyser le diiodométhane en présence de cyclohexène comme substrat. Cette réaction a été effectuée sous irradiation UV par le biais d'une lampe à mercure à basse pression ($\lambda = 254$ nm, UVC) et dans de la verrerie en quartz. Il en résulte la formation du cyclopropane dérivé du cyclohexène de façon modeste (10% de rendement) ainsi que de divers isomères de méthylcyclohexène et méthylcyclohexane. Ceci constitue une preuve de concept quant à l'utilisation de conditions photochimiques afin de synthétiser des cyclopropanes par photolyse du diiodométhane (éq 37).¹⁵⁸



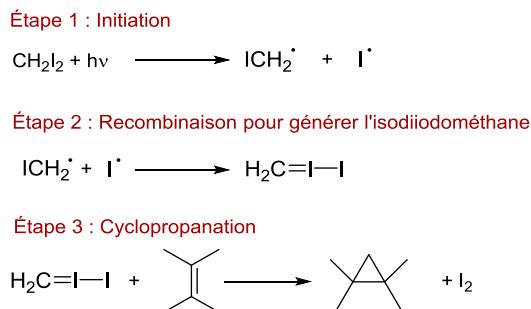
Vers la fin des années 1970, le groupe du Pr. Kropp a repris les travaux précédents et en a amélioré de façon significative la portée. En effet, en reprenant les conditions préalablement énoncées et en optimisant la réaction, il a été trouvé qu'en irradiant du diiodométhane en solution dans du dichlorométhane en présence d'une oléfine et d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et de bicarbonate de soude à 10%, il était possible de synthétiser le cyclopropane correspondant. Cette réaction a été appliquée à diverses oléfines : *cis*, *trans*, trisubstituées et très encombrées. Il a été également observé que cette réaction était stéréospécifique, c'est-à-dire qu'une oléfine (*Z*) donne le cyclopropane *cis* et qu'une oléfine (*E*) donne le cyclopropane *trans* (Schéma 28).¹⁵⁹⁻¹⁶¹

Schéma 28. Synthèse de cyclopropanes par le groupe du Pr. Kropp



Ceci a conduit \u00e0 un questionnement quant au m\u00e9canisme de cette r\u00e9action. Il a \u00e9t\u00e9 calcul\u00e9 puis prouv\u00e9 par spectroscopie \u00e0 la fin des ann\u00e9es 1990 que l'irradiation du diiodom\u00e9thane par des rayons ultraviolets (UVC) conduit \u00e0 la photolyse de ce compos\u00e9 par clivage homolytique d'une liaison C-I, formant ainsi une paire de radicaux ($\text{ICH}_2\cdot + \text{I}\cdot$) (Sch\u00e9ma 29). Ces radicaux se recombinaient tr\u00e8s rapidement pour donner de l'isodiodom\u00e9thane ($\text{CH}_2=\text{I-I}$).¹⁶²⁻¹⁶⁵ En 2001, le groupe du Pr. Phillips a d\u00e9montr\u00e9 par le biais de calculs utilisant la th\u00e9orie de la fonctionnelle de la densit\u00e9 (Density Functional Theory, DFT) que ce serait effectivement l'isodiodom\u00e9thane qui serait l'agent de cyclopropanation dans les r\u00e9actions pr\u00e9c\u00e9demment d\u00e9crites, excluant par ailleurs le passage par un carb\u00e8ne libre ou par une r\u00e9action en deux temps d\u00e9butant par l'addition du radical $\text{ICH}_2\cdot$ sur l'ol\u00e9fine.¹⁶⁶

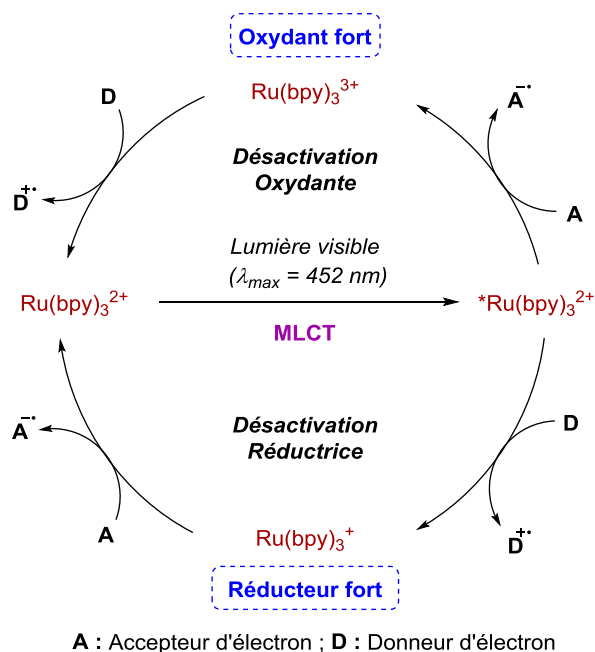
Sch\u00e9ma 29. M\u00e9canisme de cyclopropanation par irradiation UV calcul\u00e9 par DFT



3.1.2 Cyclopropanation par catalyse photorédox en présence de lumière visible

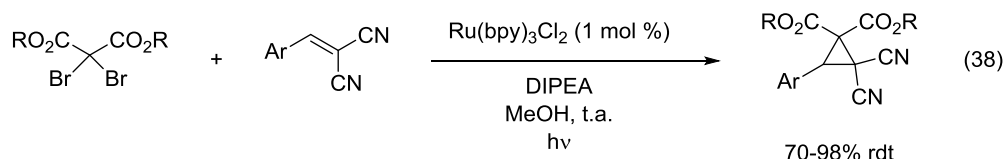
Cette seconde classe de réaction photochimique utilise le principe de catalyse photorédox en combinaison avec de la lumière visible ($380 \text{ nm} < \lambda < 780 \text{ nm}$). Le plus souvent, le photocatalyseur est un complexe métallique à base de ruthénium ($\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$) ou d'iridium ($\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$). Ces complexes ont la particularité de pouvoir être excités par de la lumière visible à une certaine longueur d'onde ($\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$ pour $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ et $\lambda_{\text{max}} = 375 \text{ nm}$ pour $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$) ce qui induit un transfert de charge du métal vers le ligand (MLCT) (Schéma 31). Le catalyseur métallique ainsi excité peut ainsi jouer le rôle d'oxydant (accepteur d'électrons) ou de réducteur (donneur d'électrons). À ce stade-ci, deux options sont possibles, soit le $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (état excité) est oxydé en $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ en présence d'un accepteur d'électrons (**A**) puis réduit en $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ en présence d'un donneur d'électrons (**D**) pour revenir à son état fondamental ; soit le $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ est réduit en $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ en présence d'un donneur d'électrons (**D**) puis oxydé en $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ en présence d'un accepteur d'électrons (**A**). Ce mécanisme d'oxydoréduction est maintenant bien connu et couramment utilisé pour toutes sortes de réactions catalytiques photorédox utilisant de la lumière visible (Schéma 30).^{167,168}

Schéma 30. Cycles catalytiques de désactivation oxydante et réductrice du $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$



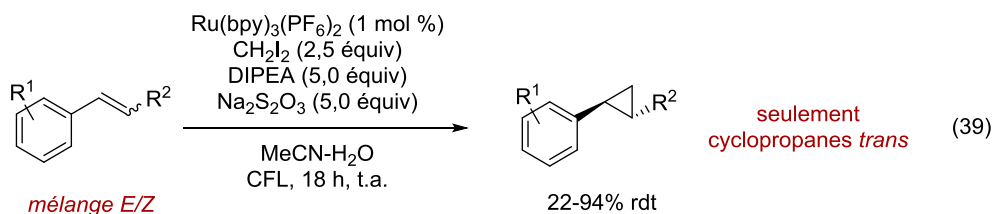
3.1.2.1 Cyclopropanation de 2-benzylidènemalonitrile par des dibromomalonates en catalyse photorédox

Le premier exemple de cyclopropanation en conditions catalytiques photorédox a été réalisé par le groupe du Pr. Guo. Ces travaux ont porté sur la cyclopropanation de 2-benzylidènemalonitrile en présence de dibromomalonate. Cette réaction est catalysée par du $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ en présence de lumière visible. Dans cette réaction, le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ à l'état excité réalise un transfert mono-électronique (SET) sur le dibromomalonate afin de générer un radical bromomalonate qui subit un second SET pour former un carbanion stabilisé. Celui-ci entreprend par la suite une addition de type Michael sur le 2-benzylidènemalonitrile ; un second carbanion stabilisé ainsi formé réalise la fermeture de cycle pour donner le cyclopropane par déplacement du second bromure. Cette réaction donne d'excellents rendements compris entre 70 et 98% (éq 38).¹⁶⁹



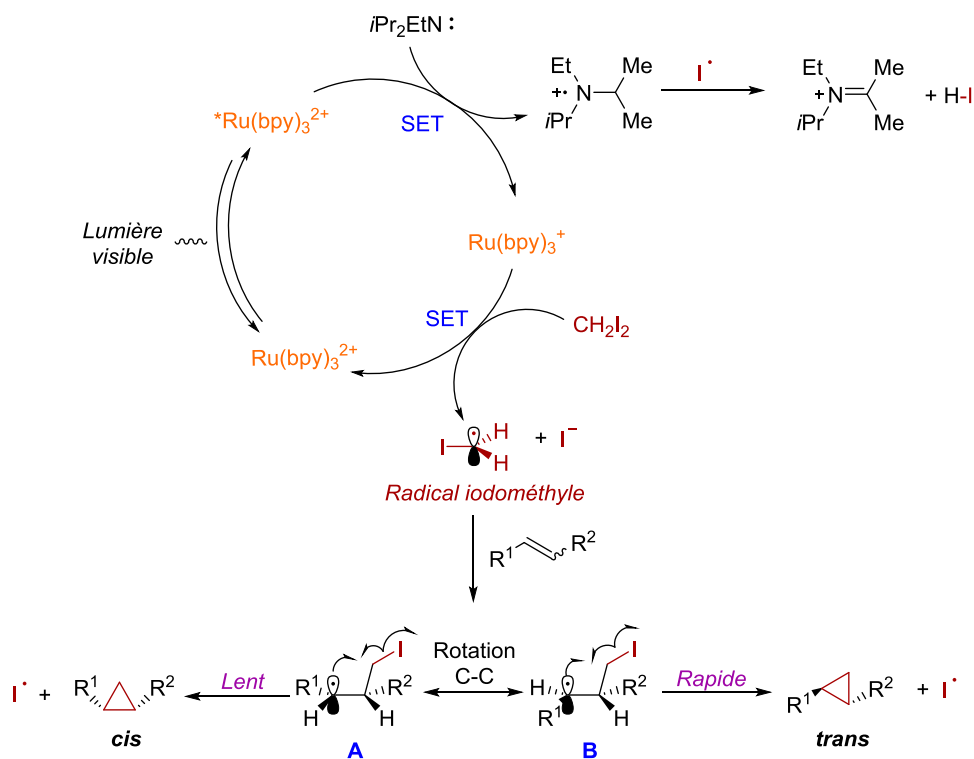
3.1.2.2 Cyclopropanation de dérivés de styrènes et de chalcones par du diiodométhane en utilisant la catalyse photorédox

Récemment, le groupe du Pr. Suero a décrit une méthodologie de cyclopropanation de dérivés de styrènes en utilisant le diiodométhane comme source de méthylène et photocatalysée par du $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ avec de la lumière visible dispensée par une CFL (*Compact Fluorescent Light*). La réaction est réalisée sur des dérivés de styrènes dont la géométrie de l'oléfine n'est pas définie (mélange *E/Z*). Ces conditions réactionnelles douces permettent l'accès à de nombreux cyclopropanes uniquement *trans*, diversement substitués et portant des groupements fonctionnels sensibles, avec des rendements allant de 22 à 94% (éq 39).¹⁷⁰



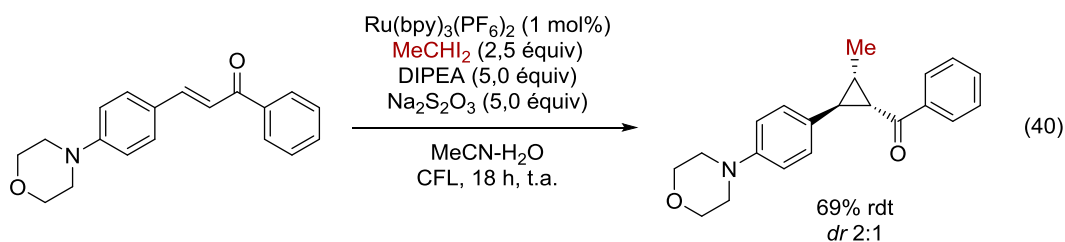
La réaction fonctionne de la manière suivante ; le complexe de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ est excité par de la lumière visible pour effectuer le MLCT et donner du $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ qui est ensuite réduit en $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ par la diisopropyléthylamine (DIPEA) qui sert de réducteur sacrificiel. Le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ réalise ensuite un transfert mono-électronique (SET) sur le diiodométhane créant ainsi un radical iodométhyle qui entreprend une addition radicalaire sur l'oléfine. Deux intermédiaires sont en équilibre, l'intermédiaire **A** où les substituants R^1 et R^2 sont *cis* et l'intermédiaire **B** où les substituants R^1 et R^2 sont *trans*. Après substitution homolytique de façon à fermer le cycle, l'intermédiaire **A** conduit au cyclopropane *cis* et l'intermédiaire **B** conduit au cyclopropane *trans*. Or, uniquement le cyclopropane *trans* est obtenu ; il est donc possible de conclure que l'étape conduisant **A** au cyclopropane *cis* est plus lente que l'interconversion de **A** à **B** suivi de la fermeture de cycle donnant le cyclopropane *trans* (Schéma 31).

Schéma 31. Mécanisme réactionnel de la méthodologie développée par le groupe du Pr. Suero



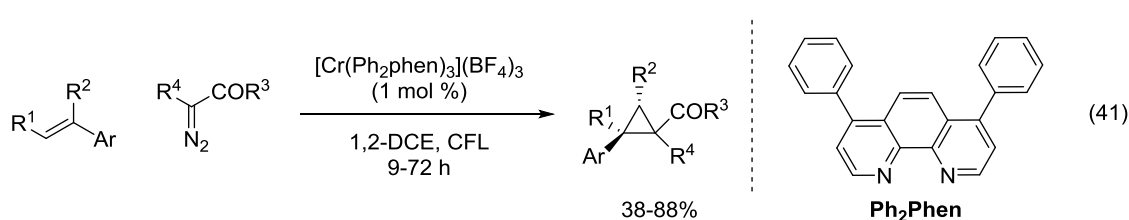
Cette méthodologie a également été étendue aux substrats de type chalcone dans les mêmes conditions réactionnelles. Les rendements sont également bons allant de 44% à 93%.

Un exemple a été réalisé avec du 1,1-diiodoéthane au lieu du diiodométhane ouvrant ainsi la porte à la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués (éq 40).¹⁷¹



3.1.2.3 Cyclopropanation de cations radicalaux par des diazoacétates via un photocatalyseur de chrome

Le dernier exemple de cyclopropanation utilisant des conditions photorédox catalytiques a été publié par le groupe du Pr. Ferreira. Cette méthodologie vise à réaliser une réaction de cyclopropanation de dérivés de styrènes ou stilbènes par des diazoacétates. Cette réaction est catalysée par un complexe de chrome (III) qui est excité par de la lumière visible ; ce processus induit la formation d'un radical cation au niveau de l'oléfine par réduction du complexe de chrome (III) en chrome (II). Par la suite, le diazoacétate entreprend une addition nucléophile sur ce radical cation ; une molécule de diazote est éliminée créant un nouveau radical cation qui est réduit par le complexe de chrome (II) en di-radical ce qui permet après recombinaison de former le cyclopropane. Cette méthode donne des rendements de moyens à bons ; néanmoins elle a pour désavantage son manque de diastéréosélectivité, en effet la plupart des cyclopropanes sont formés avec une diastéréosélectivité de 1:1 (éq 41).¹⁷²



3.2 Développement d'une réaction de borocyclopropanation en utilisant la catalyse photorédox

Parmi les exemples présentés dans la section précédente, la méthodologie développée par le groupe du Pr. Suero a été une source d'inspiration pour les travaux qui vont être présentés par la suite. En effet, cette méthodologie utilise la catalyse photorédox en combinaison avec de la lumière visible afin de préparer des cyclopropanes à partir de dérivés de styrènes.

Il a été montré dans le chapitre 2 de ce manuscrit que la borocyclopropanation de dérivés de styrènes *via* une réaction de Simmons-Smith donnait des résultats modestes. De ce fait, une nouvelle approche devait être employée afin de remédier à ce problème et d'accéder efficacement à ce type de borocyclopropanes. Il a donc été envisagé d'essayer la méthodologie du groupe du Pr. Suero en substituant l'utilisation du diiodométhane par le réactif de borocyclopropanation **2** précédemment développé et d'optimiser une borocyclopropanation de dérivés de styrènes en conditions catalytiques photorédox. La première partie de cette section est consacrée à la mise au point de cette réaction en conditions de synthèse organique conventionnelle dites en *batch* et la seconde sera dédiée à la transposition de cette réaction en chimie en débit continu. Les avantages inhérents à l'utilisation de cette dernière technique seront exposés dans cette section.

3.2.1 Optimisation de la réaction en *batch*

Les conditions réactionnelles de départ ont été calquées sur celle du groupe du Pr. Suero. Le styrène a été choisi comme substrat modèle à hauteur de 1 équivalent et avec 2,5 équivalents du réactif de borocyclopropanation **2**. Le Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (1 mol %) est sélectionné comme photocatalyseur et des diodes électroluminescentes bleues (LED) servent de source lumineuse ($\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$). Pour finir, la diisopropyléthylamine (DIPEA) (5 équivalents) est ajoutée comme base servant de réducteur sacrificiel et la réaction est réalisée dans de l'acétonitrile. Le montage utilisé est composé d'un cylindre métallique dans lequel est enroulé concentriquement un ruban de LEDs bleues. Au centre du système, un pilulier contenant le mélange réactionnel est placé de manière à être irradié à 360 ° (Figure 11).

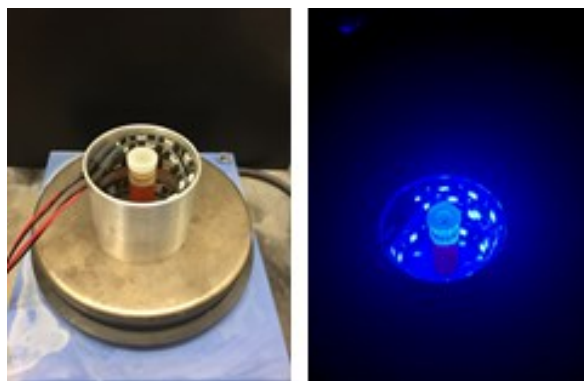
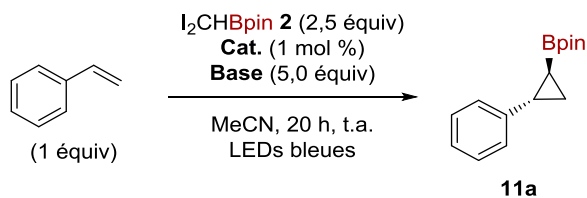


Figure 11. Montage photochimique utilisé

3.2.1.1 Premiers essais et réactions contrôles

Le premier essai de réaction a été réalisé dans les conditions précédemment énoncées et le borocyclopropane **11a** a pu être obtenu avec 32% de rendement et un diastéréosélectivité de 5:1 en faveur de l'isomère *trans*. Bien que ce résultat soit modeste, il constitue une preuve de concept démontrant que cette transformation peut être réalisée dans ces conditions (Tableau 15, entrée 1). Les trois autres entrées sont des réactions contrôles visant à s'assurer que la réaction est bien photochimique et que toutes les composantes sont utiles au bon déroulement de celle-ci. La réaction a été réalisée sans DIPEA (Tableau 15, entrée 2) et en l'absence d'irradiation lumineuse (Tableau 15, entrée 3) ; comme attendu, aucune transformation n'a été observée. Finalement, la réaction a été conduite en l'absence de photocatalyseur mais sous irradiation lumineuse et 20% de rendement en borocyclopropane **11a** ont pu être obtenus (Tableau 15, entrée 4). Bien que la différence de rendement obtenu soit faible, elle a confirmé que la présence du photocatalyseur était bénéfique à la réaction.

Tableau 15. Résultats préliminaires et réactions contrôles



Entrée	Catalyseur	Base	Rdt (%)*
1	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	DIPEA	32
2	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	-	0
3	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ Pas d'irradiation lumineuse	DIPEA	0
4	-	DIPEA	20

* rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne

3.2.1.2 Effets du catalyseur et de l'additif

Suite à ces premiers résultats, il a été pertinent d'explorer un autre photocatalyseur tel que le 4CzIPN (Figure 12) qui est un photocatalyseur organique bien moins onéreux que ceux à base de ruthénium ou d'iridium. Ce photocatalyseur possède par ailleurs des propriétés similaires à ces derniers.¹⁷³ Un criblage d'additifs réducteurs a également été réalisé, en effet cette réaction peut potentiellement générer du I₂ et des ions I₃⁻ qui sont connus pour inhiber l'étape de MLCT.¹⁷⁴

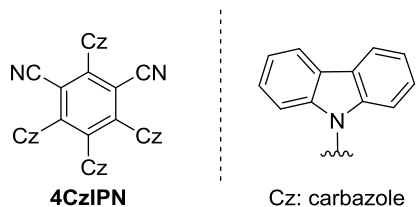
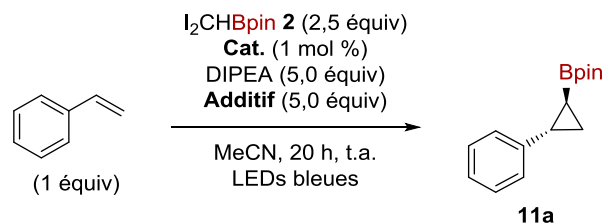


Figure 12. Structure chimique du photocatalyseur 4CzIPN

Lorsque le 4CzIPN est employé en tant que photocatalyseur, 23% de borocyclopropane **11a** sont obtenus (Tableau 16, entrée 2). Par analogie avec les conditions du groupe du Pr. Suero, une solution aqueuse de thiosulfate de sodium (1,3 M) a été testée en combinaison avec le $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ et le 4CzIPN. Malheureusement, aucun produit n'a été obtenu. Il est fortement possible que le réactif de borocyclopropanation **2** ne soit pas compatible avec des conditions aqueuses (Tableau 16, entrées 3 et 4). Du thiosulfate de sodium pentahydraté solide a été ajouté à la réaction, cependant aucun produit désiré n'a pu être obtenu (Tableau 16, entrée 5). Or, lorsque du bisulfite de sodium solide est ajouté à la réaction, 64% et 25% de borocyclopropane **11a** ont été obtenus en utilisant le $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ et le 4CzIPN respectivement (Tableau 16, entrées 6 et 7). Finalement, l'ajout d'un agent de transfert de phase tel que le chlorure de tétrabutylammonium aux conditions précédentes n'a pas permis de dépasser les 64% de rendement obtenus précédemment (Tableau 16, entrée 8). De ce fait, le reste de l'optimisation a été conduite en présence de $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ et de bisulfite de sodium en tant qu'additif.

Tableau 16. Effet du photocatalyseur et de l'additif



Entrée	Catalyseur	Additif	Rdt (%)*
1	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	-	32
2	4CzIPN	-	23
3	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	Na ₂ S ₂ O ₃ aq (1,3 M)	0
4	4CzIPN	Na ₂ S ₂ O ₃ aq (1,3 M)	0
5	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	Na ₂ S ₂ O ₃ .5H ₂ O	0
6	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	NaHSO ₃	64
7	4CzIPN	NaHSO ₃	25
8	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	NaHSO ₃ + TBACl (10 mol %)	58

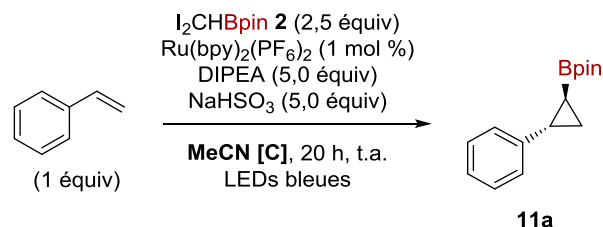
* rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne

3.2.1.3 Effet de la concentration

L'effet de la concentration sur la réaction a également été évalué (Tableau 17). Un criblage d'une gamme de concentrations allant de 0,05 M à 0,20 M a été réalisé. Lorsque la réaction est effectuée à 0,05 M, 48% de borocyclopropane **11a** sont obtenus (Tableau 17, entrée 1). 64% de produit sont obtenus avec une concentration de 0,10 M (concentration à laquelle les expériences présentées dans les tableaux 15 et 16 ont été conduites) (Tableau 17, entrée 2). Lorsque la réaction est réalisée à 0,15 M et 0,20 M, 51% et 59% de rendement sont obtenus respectivement. De ce fait, la concentration de 0,10 M a été gardée pour le reste de l'optimisation. Il est envisageable que des concentrations supérieures à 0,10 M engendrent une

opacité trop importante du milieu réactionnel au cours de la réaction ; cette opacité empêche les rayons lumineux de passer à travers la réaction ce qui nuit au bon déroulement de la réaction.

Tableau 17. Effet de la concentration sur la réaction



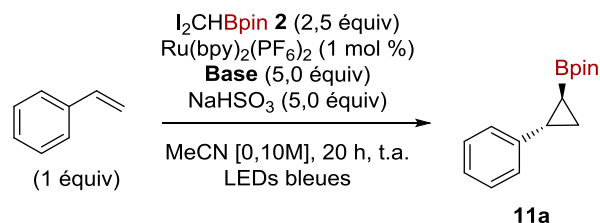
Entrée	Concentration	Rdt (%)*
1	0,05 M	48
2	0,10 M	64
3	0,15 M	51
4	0,20 M	59

* rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne

3.2.1.4 Effet de la base

La base aminée est d'une grande importance dans les réactions catalytiques photorédox. En effet, celle-ci joue le rôle de réducteur sacrificiel dans la réduction du *Ru(bpy)₃²⁺ en Ru(bpy)₃⁺. Un criblage de bases a donc été réalisé afin de déterminer le meilleur réducteur sacrificiel pour ce système (Tableau 18). Lorsque la triéthylamine est employée, 42% de rendement en borocyclopropane **11a** sont obtenus (Tableau 18, entrée 2) et 53% avec la tripropylamine (Tableau 18, entrée 3). L'utilisation de la tributylamine a donné le meilleur résultat, le borocyclopropane **11a** est obtenu avec 70% de rendement (Tableau 18, entrée 4). En revanche, lorsque le DABCO est utilisé, aucun produit désiré n'a pu être obtenu (Tableau 18, entrée 5). La tributylamine a donc été sélectionnée pour la suite des investigations.

Tableau 18. Effet de la base sur la réaction



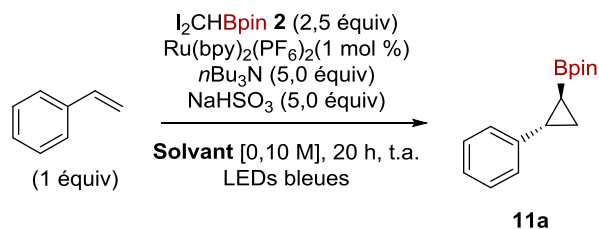
Entrée	Base	Rdt (%)*
1	DIPEA	64
2	Et ₃ N	42
3	<i>n</i> Pr ₃ N	53
4	<i>n</i> Bu ₃ N	70
5	DABCO	0

* rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne

3.2.1.5 Effet du solvant

Par la suite, l'influence du solvant sur la réaction a été évaluée (Tableau 19). Lorsque le dichlorométhane est employé, un rendement de 70% en borocyclopropane **11a** est obtenu (Tableau 19, entrée 2). La réaction fonctionne de façon similaire dans l'acétonitrile et dans le dichlorométhane. Lorsque qu'un solvant plus polaire tel que le *N,N*-diméthylformamide est utilisé, la réaction n'a pas lieu et aucun produit n'est obtenu (Tableau 19, entrée 3). Le même constat est fait lorsque la réaction est conduite dans un solvant aromatique comme le toluène, seulement des traces de borocyclopropane **11a** ont été obtenues (Tableau 19, entrée 4). Ces 2 derniers résultats ne sont pas surprenants car le *N,N*-diméthylformamide et le toluène absorbent tous deux les rayons lumineux ce qui conduit à un phénomène d'écrantage. Suite à ces résultats, l'acétonitrile a été gardé comme solvant de réaction au détriment du dichlorométhane pour des considérations environnementales et de SST.

Tableau 19. Influence du solvant



Entrée	Solvant	Rdt (%)*
1	MeCN	70
2	CH ₂ Cl ₂	70
3	DMF	0
4	Toluène	Traces

* rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne

3.2.2 Premiers essais de réactions en utilisant la chimie en débit continu

Dans le même temps, des essais de réactions ont été conduits en utilisant la chimie en débit continu afin d'améliorer le processus réactionnel.

3.2.2.1 Généralités sur la chimie en débit continu et la photochimie en débit continu

De manière générale, les réactions réalisées en utilisant la technologie en débit continu sont considérées plus efficaces que leurs pendants réalisés en *batch*. En effet, cette technologie permet d'effectuer des réactions dans des réacteurs constitués de tubulure en polymère (PFA ou FEP) ou en acier inoxydable de faible diamètre remplaçant ainsi la verrerie traditionnelle. Le temps de réaction est défini par le temps de résidence (T_R) que le mélange réactionnel passe dans le réacteur afin de faire la transformation chimique désirée ; les réactifs et le solvant de réaction sont injectés dans ces réacteurs par le biais de pompes et le mélange réactionnel est par la suite récolté à la sortie du réacteur ; il est à noter qu'un régulateur de pression (Back-Pressure Regulator, BPR) est très souvent utilisé après le réacteur afin de maintenir une pression constante dans celui-ci (Figure 13).¹⁷⁵ L'utilisation de ce type de technologie permet

entre autre d'obtenir un meilleur transfert thermique,¹⁷⁶ un meilleur mélange du milieu réactionnel,¹⁷⁷ de réaliser des réactions à très haute température et pression,¹⁷⁸ de générer des espèces chimiques très instables de façon sécuritaire,¹⁷⁹ une facilité de montée en échelle¹⁸⁰ et pour finir les réactions réalisées en débit continu sont considérées comme plus vertes que celles réalisées en *batch*.^{181,182} Néanmoins, bien que cette technique possède de nombreux avantages, elle possède un inconvénient majeur : la solubilité. En effet, les réactions en débit continu se passent dans une tubulure de faible diamètre ce qui implique que tous les réactifs, produits et sous-produits doivent être totalement solubles dans le milieu réactionnel sous peine de boucher le système et d'entraîner *de facto* la perte de la réaction.

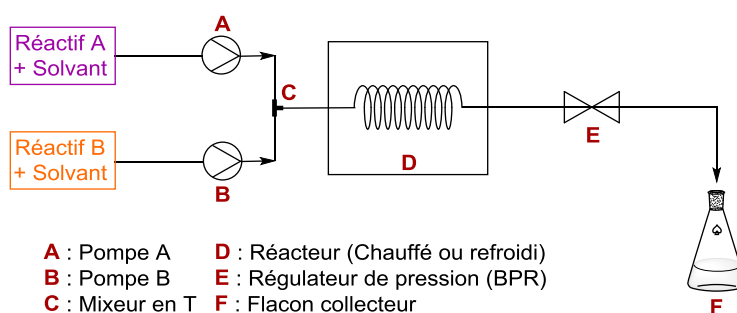


Figure 13. Représentation schématique simplifiée d'un montage de chimie en débit continu

Les réactions photochimiques peuvent être également conduites en utilisant la technologie en débit continu ; cette technique permet de pallier certains problèmes présents en *batch*. En effet, lorsqu'un mélange réactionnel est irradié dans de la verrerie classique tel qu'un ballon, seule une petite partie de la solution qui se trouve proche de la paroi du ballon est irradiée. De ce fait, les temps de réaction se trouvent rallongés, l'agitation doit être très vigoureuse et cela pose également des problèmes de reproductibilité et de montée en échelle de ces réactions.

A contrario, lorsque la technologie de chimie en débit continu est utilisée, le mélange réactionnel est irradié de façon homogène et quasi-optimale due à la circulation de la réaction dans une tubulure de faible diamètre et parfaitement perméable à la lumière utilisée ; de plus, le mélange du milieu réactionnel s'en trouve amélioré et la montée en échelle en utilisant ce type de technologie n'est plus un problème.¹⁸³⁻¹⁸⁶

3.2.2.2 Premiers essais de borocyclopropanation en utilisant la chimie en débit continu

Ayant optimisé la réaction en *batch*, il a fallu transposer ces conditions dans un système en débit continu. Pour se faire, toutes les composantes de la réaction sont mises en solution dans de l'acétonitrile et injectées dans un photoréacteur de 13 mL (créé et gracieusement prêté par le groupe du Pr. Collins) *via* une boucle d'injection d'une capacité de 2 mL. La réaction est irradiée par des LEDs bleues ($\lambda_{\text{max}} = 465 \text{ nm}$) et est poussée à travers le réacteur par de l'acétonitrile. Il est à noter qu'après le réacteur un BPR de 8 bar maintient une pression constante dans le réacteur. Le mélange réactionnel est par la suite recueilli dans un flacon de collecte (Figure 14).

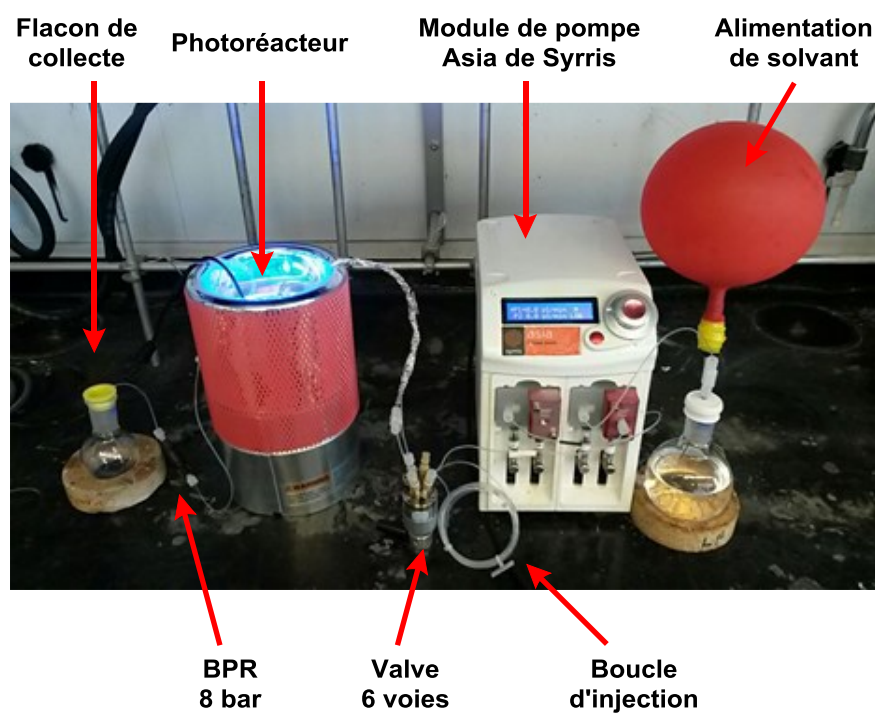


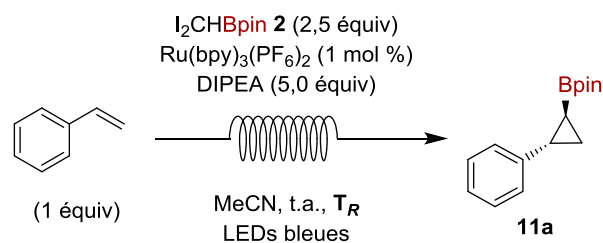
Figure 14. Montage utilisé pour la réaction photoredox de borocyclopropanation en débit continu

Quatre réactions ont été réalisées en utilisant le montage préalablement décrit afin d'évaluer l'influence du temps de résidence (T_R) sur la réaction de borocyclopropanation (Tableau 20). La DIPEA a été utilisée comme base, puisque la différence de rendement avec la $n\text{Bu}_3\text{N}$ n'était pas suffisante pour justifier l'utilisation de cette dernière. De plus, le bisulfite de

sodium servant d'additif, ne peut être utilisé dans ces réactions en débit continu du fait de l'absence de solubilité de ce composé dans l'acétonitrile.

Le premier essai a été réalisé avec un temps de résidence de 30 min et a conduit à la formation de 17% de borocyclopropane **11a** (Tableau 20, entrée 1). En doublant le temps de résidence à 1 h, 25% de produit désiré sont obtenus (Tableau 20, entrée 2). En augmentant le temps de résidence dans le réacteur à 3 h, 40% de borocyclopropane **11a** sont obtenus (Tableau 20, entrée 3). Pour finir, lorsque la réaction est irradiée pendant 6 h, 41% de produit sont obtenus (Tableau 20, entrée 4). Il est possible d'observer une augmentation non linéaire du rendement en fonction du temps de résidence avec un plateau à 40% de rendement à partir de 3 h d'irradiation. Il va sans dire que des réactions conduites en débit continu se doivent d'apporter une amélioration substantielle en termes de rendement et bien entendu en termes de temps de réaction ; or, dans ce cas-ci une amélioration minimale est apportée (32% de rendement étaient obtenus pour les mêmes conditions réactionnelles en *batch* pendant 20 h – Tableau 16, entrée 1) probablement dû à l'absence de l'additif réducteur.

Tableau 20. Effet du temps de résidence sur la réaction



Entrée	T_R	Rdt (%)*
1	30 min	17
2	1 h	25
3	3 h	40
4	6 h	41

* rendements mesurés par RMN 1H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne

3.2.3 Conclusion

Cette section a été consacrée au développement d'une borocyclopropanation en conditions catalytiques photorédox. La première partie a été dédiée à la mise au point de conditions réactionnelles en *batch* et la seconde aux premiers essais de transposition de ces conditions en chimie en débit continu. Bien que des résultats encourageants aient été obtenus en *batch*, la version utilisant la technologie en débit continu n'a pu améliorer significativement ce procédé ; il est probable qu'une des limitations de cette réaction provienne de l'utilisation de la lumière visible qui n'est peut-être pas assez énergétique pour mener à bien cette transformation.

Par ailleurs, il est à noter que cette réaction passe probablement par un mécanisme similaire à celui proposé par le groupe du Pr. Suero (Schéma 32).

3.3 Développement d'une réaction de borocyclopropanation en chimie en débit continu induite par des rayons ultraviolets

Les résultats précédemment obtenus par catalyse photorédox en combinaison avec de la lumière visible, bien qu'acceptables, n'ont pas été la hauteur des exigences requises en termes de simplicité et d'efficacité. De plus, cette réaction n'a pu être transférée en débit continu afin d'améliorer le procédé. De surcroît, cette réaction nécessite un photocatalyseur à base de ruthénium relativement onéreux, l'ajout d'un additif réducteur tel que le bisulfite de sodium dans le cas de la version *batch* et d'un temps de réaction long. Par ailleurs, lors des réactions contrôlées, il a été observé que la réaction conduite sans photocatalyseur mais sous irradiation menait à la formation de 20% de borocyclopropane **11a** (Tableau 15, entrée 4). Le rayonnement émis par la lumière visible manque de puissance pour réaliser pleinement cette réaction ; de ce fait, il a été décidé de s'orienter vers un autre type de photochimie induite par de la lumière ultraviolette beaucoup plus énergétique. Cette technique possède également l'avantage de pouvoir s'affranchir de l'utilisation d'un photocatalyseur métallique.

3.3.1 Optimisation de la réaction de borocyclopropanation induite par de la lumière UV

La cyclopropanation d'oléfines par le diiodométhane induite par un rayonnement ultraviolet a été décrite dans la première section de ce chapitre et a été une source d'inspiration pour le travail qui sera exposé dans cette section-ci.

L'idée générale a été d'utiliser directement la chimie en débit continu pour des raisons pratiques ; en effet, la tubulure en polymère FEP est complètement perméable aux rayons ultraviolets.

Le montage utilisé pour réaliser ces expériences a été mis au point par Henri Piras du groupe du Pr. Lebel à des fins d'amination de thioéthers et de sulfoxydes par décomposition d'azoture induite par un rayonnement ultraviolet en présence d'un catalyseur de fer.¹⁸⁷ Ce photoréacteur est composé de trois néons de 8 W dispensant une lumière noire (UVA centrée à 365 nm) situés au milieu de trois bobines enroulées de tubulure en FEP d'un diamètre interne d'1 mm pour un volume global de 26 mL. Ce photoréacteur est parfaitement adapté pour

maximiser l'irradiation d'un mélange réactionnel du fait que la source lumineuse est située à moins d'1 cm de la tubulure contenant le mélange réactionnel. La réaction est injectée dans ce photoréacteur *via* une boucle d'injection de 2 mL agrémentée d'une valve 6 voies et est poussée par du solvant pompé par un module de pompe à pistons Asia de Syrris. Un régulateur de pression (BPR) de 8 bar est placé à la sortie du réacteur et la réaction est recueillie dans un flacon collecteur (Figure 15).

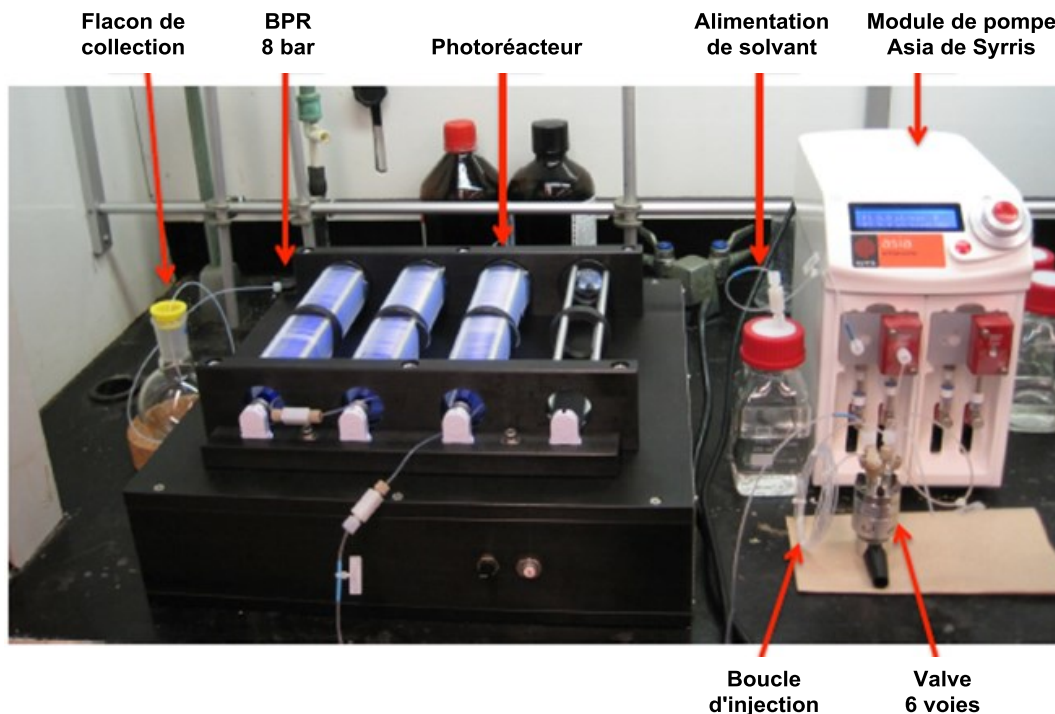


Figure 15. Montage utilisé pour la réaction de borocyclopropanation en débit continu. Image reproduite avec la permission de l'auteur ; Piras, H. (2016). Synthèse de sulfilimines et de sulfoximines catalysée par les métaux de transition (Thèse de doctorat, Université de Montréal)

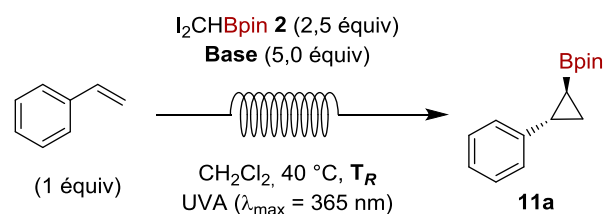
3.3.1.1 Premiers essais et influence de la base

Les premières expériences ont été réalisées avec le styrène comme substrat modèle (1 équiv) ; le réactif de borocyclopropanation **2** est ajouté à hauteur de 2,5 équivalents. Le dichlorométhane est arbitrairement choisi comme solvant pour sa compatibilité avec les rayons ultraviolet.

Lorsque la réaction est irradiée sans la présence de base, aucun produit désiré n'est observé (Tableau 21, entrée 1). En présence de tributylamine, 40% de borocyclopropane **11a**

sont obtenus après 1 h d'irradiation (Tableau 21, entrée 2). Lorsque la base de Hünig (DIPEA) est utilisée dans les mêmes conditions, 55% de produit désiré sont obtenus (Tableau 21, entrée 3). En prolongeant la réaction jusqu'à un temps de résidence de 2 h, 69% de borocyclopropane **11a** sont obtenus (Tableau 21, entrée 4). L'utilisation de triéthylamine n'a pas amélioré la réaction, 40% de produit désiré sont obtenus (Tableau 21, entrée 5). Par ailleurs, l'emploi de *N,N*-diméthylbenzylamine annihile toute réactivité, aucun produit désiré n'est obtenu (Tableau 21, entrée 6). La DIPEA a donc été gardée pour le reste de l'optimisation. Il est à noter que la source lumineuse dégage de la chaleur et que la température interne du photoréacteur est de 40 °C.

Tableau 21. Influence de la base



Entrée	Base	T _R	Rdt (%)*
1	-	2 h	0
2	<i>n</i> Bu ₃ N	1 h	40
3	DIPEA	1 h	55
4	DIPEA	2 h	69
5	Et ₃ N	1 h	40
6	Me ₂ NBn	1 h	0

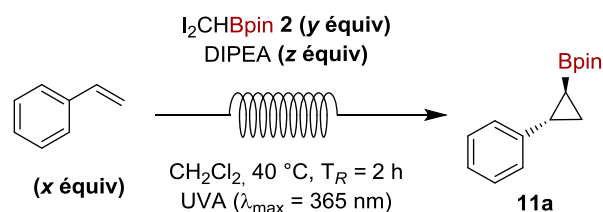
* rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne

3.3.1.2 Influence de la stœchiométrie

Par la suite, il a été intéressant de s'attarder sur l'influence de la stœchiométrie de la réaction et, de cette façon, voir s'il était possible de réduire les équivalents de base et de

réactif de borocyclopropanation **2** (Tableau 22). Dans un premier temps, la stœchiométrie en styrène et réactif **2** a été inversée ce qui a conduit à la formation de 62% de produit désiré (Tableau 22, entrée 2). Lorsque le styrène est mis en excès, 5 équivalents contre 1 équivalent de réactif **2**, le rendement en borocyclopropane **11a** diminue à 59% (Tableau 22, entrée 3). De plus, si les conditions précédentes sont gardées et que le nombre d'équivalents de DIPEA est réduit à 1,5, seulement 48% de produit désiré sont obtenus (Tableau 22, entrée 4). Ces expériences permettent de voir qu'au moins 2 équivalents de base par rapport au réactif **2** sont nécessaires au bon déroulement de la réaction.

Tableau 22. Influence de la stœchiométrie



Entrée	Styrène (x équiv)	2 (y équiv)	Base (z équiv)	Rdt (%)*
1	1	2,5	5	69
2	2	1	5	62
3	5	1	5	59
5	5	1	1,5	48

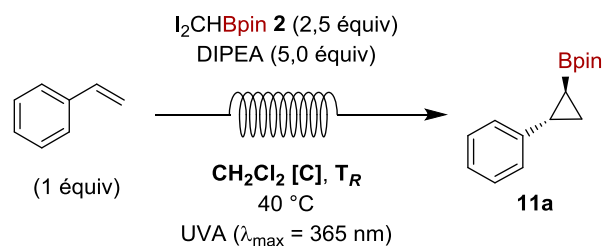
* rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne

3.3.1.3 Influence de la concentration

La concentration de la réaction a également été évaluée (Tableau 23). Précédemment, toutes les réactions ont été réalisées à une concentration de 0,10 M. Lorsque la réaction est conduite à 0,025 M pendant 2 h, 64% de produits désirés sont obtenus (Tableau 23, entrée 1). En doublant la concentration à 0,050 M, 52% de borocyclopropane **11a** ont été obtenus (Tableau 23, entrée 2). Lorsque la réaction est réalisée à 0,20 M, un rendement identique de 69% a été obtenu (Tableau 23, entrées 3 et 4). Pour finir, lorsque la réaction est conduite à

0,20 M en allongeant le temps de résidence à 3 h, un rendement de 76% en borocyclopropane **11a** a été obtenu (Tableau 23, entrée 5). Ceci constitue le meilleur rendement obtenu jusqu'à présent pour la réaction de borocyclopropanation en conditions photochimiques.

Tableau 23. Influence de la concentration



Entrée	T_R	[C]	Rdt (%)*
1	2 h	0,025 M	64
2	2 h	0,050 M	52
3	2 h	0,10 M	69
4	2 h	0,20 M	69
5	3 h	0,20 M	76

* rendements mesurés par RMN 1H en utilisant du triphénylméthane comme standard interne

3.3.2 Conclusion

Cette section a été consacrée à la mise au point d'une réaction de borocyclopropanation en débit continu induite par des rayons ultraviolets. Après avoir évalué l'influence de différents paramètres, il a été trouvé que 2,5 équivalents de réactif **2** et 5 équivalents de DIPEA étaient nécessaires pour cyclopropaner 1 équivalent de styrène dans une solution de dichlorométhane à 0,20 M sous irradiation UV pendant 3 h afin de produire 76% de borocyclopropane **11a**.

3.4 Conclusion et perspectives

Ce chapitre a été consacré au développement d'une réaction de borocyclopropanation en conditions photochimiques.

Deux approches ont été abordées, la première étant une approche utilisant un processus catalytique photorédox induit par de la lumière visible. Des conditions réactionnelles ont été trouvées tout d'abord en *batch*, permettant l'accès au borocyclopropane **11a** avec 70% de rendement en utilisant un photocatalyseur à base de ruthénium. Afin d'améliorer ce procédé, les conditions développées en *batch* ont été transférées en débit continu. Malheureusement, aucune amélioration notable n'a pu être obtenue.

De ce fait, une seconde approche a été employée en utilisant cette fois-ci une réaction photochimique induite par un rayonnement ultraviolet (UVA). Cette approche a permis de s'affranchir du photocatalyseur à base de ruthénium simplifiant ainsi le coût du procédé de borocyclopropanation et réduisant son coût. Cette réaction est réalisée en débit continu et il a été trouvé que le borocyclopropane **11a** pouvait être synthétisé avec 76% de rendement en irradiant pendant 3 h une solution de styrène (1 équiv), réactif **2** (2,5 équiv) et DIPEA (5 équiv) dans du dichlorométhane.

Ces nouvelles conditions réactionnelles permettent une amélioration substantielle en termes de rendement quant à la préparation de ce type de borocyclopropanes. En effet, ce même borocyclopropane a été obtenu avec 41% de rendement lorsqu'il a été préparé par une réaction de Simmons-Smith. De plus, mise à part l'amélioration du rendement, ce procédé de borocyclopropanation est de manière générale beaucoup plus « vert » et sécuritaire. En effet, ce procédé est réalisé sans l'utilisation de métaux, les temps de réaction sont raccourcis, aucune condition cryogénique n'est nécessaire et pour finir ce procédé s'affranchit totalement de l'utilisation de réactifs pyrophoriques.

Cette réaction peut être améliorée : le temps de réaction reste « long » pour un procédé en débit continu, les quantités de réactif **2** et de base sont importantes et l'utilisation du dichlorométhane comme solvant nuit grandement à l'aspect « vert » de ce procédé.

Faute de temps, ce projet n'a pu être finalisé et est dorénavant poursuivi par Morgane Sayes qui a trouvé que le procédé de borocyclopropanation pouvait être accéléré par l'ajout d'un photosensibilisateur UV comme la xanthone. Les conditions réactionnelles sont sensiblement les mêmes et en ajoutant 5 mol % de xanthone, le borocyclopropane **11a** est obtenu avec 78% de rendement en 1 h d'irradiation. L'exploration de l'étendue réactionnelle est actuellement en cours de réalisation.

Chapitre 4 : Développement d'un procédé simple et sécuritaire de synthèse de diazoalcanes non-stabilisés utilisant la technologie en débit continu

Ce chapitre constitue la dernière partie de ce manuscrit et est consacré au développement d'un procédé simple et sécuritaire permettant l'accès à des composés diazoïques non-stabilisés en utilisant la chimie en débit continu.

Bien que sans rapport avec les chapitres précédents, ces travaux s'inscrivent dans une des thématiques phares du laboratoire du Pr. Charette qui est la synthèse de composés diazoïques et leur utilisation dans diverses réactions notamment des réactions de cyclopropanation.

Ce chapitre débutera par une introduction détaillant l'état de l'art en ce qui concerne la synthèse de composés diazoïques en débit continu. La seconde partie sera consacrée aux travaux qui ont été effectués afin de développer cette méthodologie et la troisième partie sera consacrée aux différentes applications qui ont été réalisées de manière à illustrer le potentiel synthétique de ces diazoalcanes.

Il est important de noter que ces travaux résultent d'une collaboration entre l'auteur du manuscrit et le Dr. Pauline Rullière, post-doctorante au sein du groupe du Pr. Charette à cette époque. Ce projet a été initié et très largement avancé par Pauline ; les contributions de chacun à ce projet seront détaillées au cours des prochaines sections.

Par ailleurs, il est possible de classer ces composés diazoïques en trois catégories : les composés portant des groupements électroattracteurs (GEA), ceux portant des groupements neutres et ceux portant des groupements électrodonneurs (Figure 16). En effet, la stabilité des composés diazoïques est directement liée à la nature des substituants présents ; un ou plusieurs substituants électroattracteurs (type ester, cétone, sulfone, cyano et phosphonate) confèrera une bonne stabilité mais diminuera la nucléophilie. Des substituants dit neutres (type aryle ou hydrogène) sur le composé diazoïque augmenteront la nucléophilie mais diminueront la stabilité. Pour finir, les composés diazoïques portant un ou plusieurs groupements électrodonneurs (type alkyle) seront dotés d'une très faible stabilité et auront tendance à se dégrader très rapidement proportionnellement aux autres mais leur caractère nucléophile sera exacerbé.¹⁹²

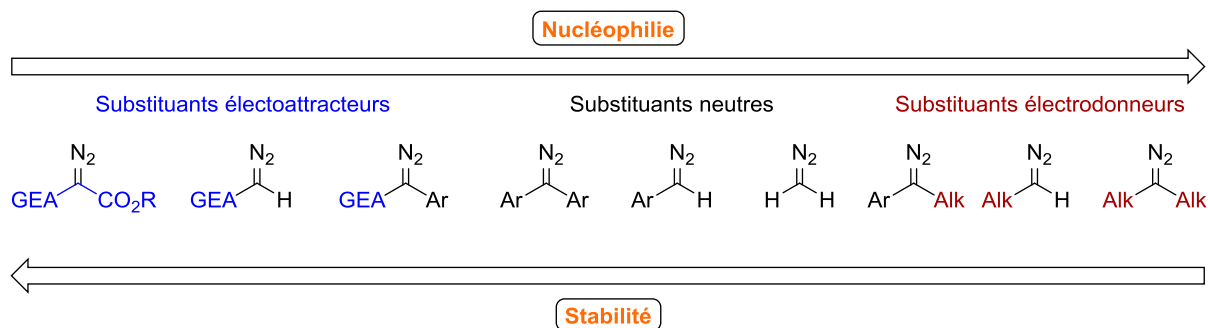


Figure 16. Classement des composés diazoïques en fonction de leur stabilité relative

Bien que leur intérêt synthétique soit très important, les composés diazoïques possèdent des inconvénients majeurs. En effet, ils sont très sensibles et potentiellement explosifs.¹⁹³⁻¹⁹⁵ De plus, les composés diazoïques sont très toxiques et ont été à l'origine de beaucoup d'empoisonnements fatals, notamment dans le cas du diazométhane et du TMS-diazométhane.¹⁹⁶⁻²⁰⁰ Ces composés n'étant pas anodins, ils doivent être manipulés de façon adéquate et sécuritaire ce qui limite bien entendu leur utilisation sur grosse échelle bien que le diazométhane fasse exception (il existe un procédé industriel permettant la production de 50 à 60 tonnes de diazométhane par an).²⁰¹

4.1.2 Synthèse de composés diazoïques en débit continu

Les problèmes de sécurité inhérents à la préparation et à la manipulation des composés diazoïques ayant été énoncés dans la section précédente, l'utilisation de la chimie en débit continu prend tout son sens. En effet, cette technologie permet de générer en continu des espèces très réactives / explosives / toxiques en petite quantité dans une tubulure en polymère de faible diamètre. Ces espèces peuvent être purifiées en ligne et directement engagées en réaction avec les partenaires choisis. Par cette technique, l'opérateur manipule séparément les précurseurs et réactifs chimiques inertes et n'est jamais en contact direct avec des composés dangereux ; cela permet de réaliser des transformations qui auraient été impossibles ou trop dangereuses à mettre en œuvre en chimie conventionnelle.^{179,202,203}

De ce fait, le développement de procédés permettant l'accès à des composés diazoïques en utilisant la chimie en débit continu a cristallisé l'attention de la communauté chimique depuis ces six dernières années. En effet, de nombreux efforts ont été réalisés afin de transférer les méthodes traditionnelles de préparation de composés diazoïques du *batch* vers le débit continu.^{204,205}

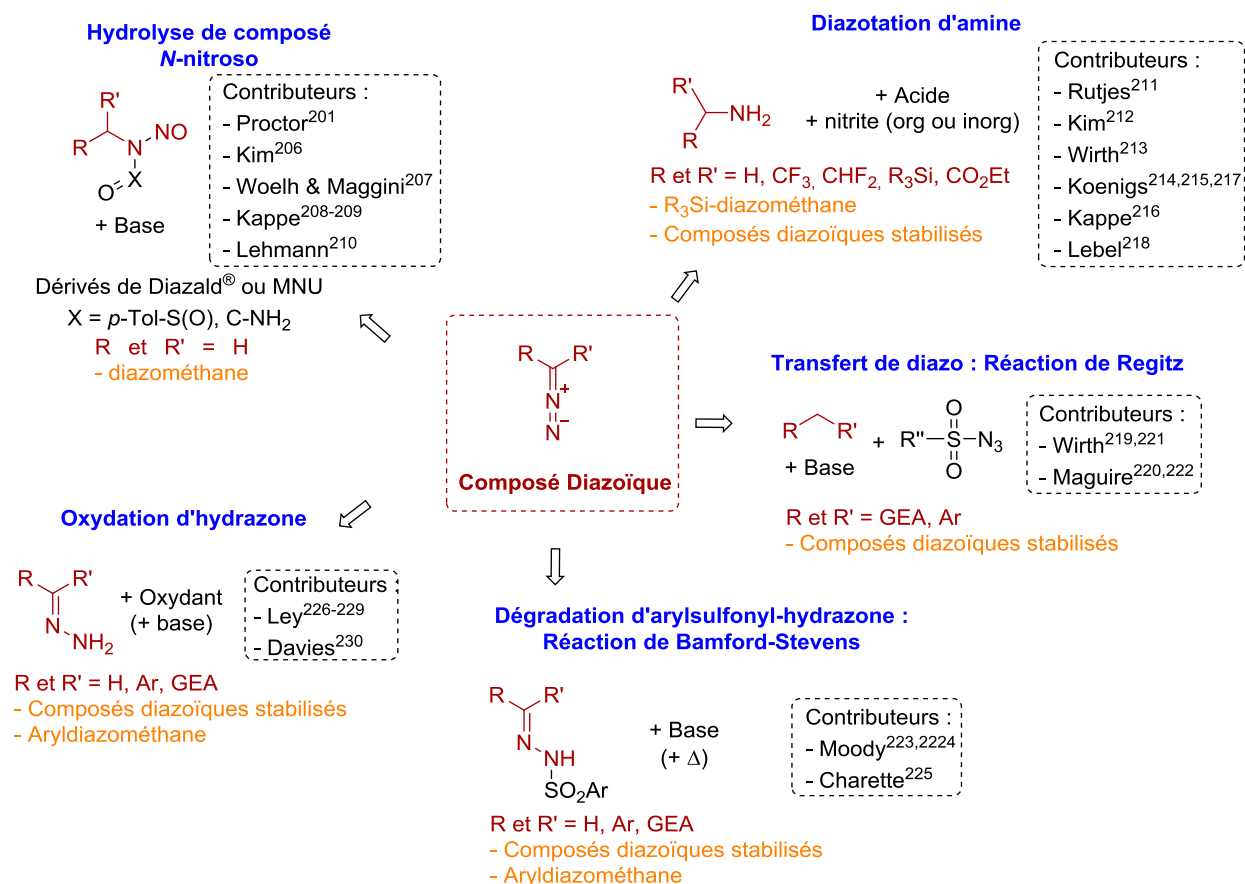
4.1.2.1 Synthèse de composés diazoïques en débit continu : État de l'art

Les méthodologies de synthèse de composés diazoïques en débit continu peuvent être ségréguées en cinq catégories différentes (Schéma 33). Historiquement, la communauté chimique s'est attelée à développer des synthèses efficaces et sécuritaires du diazométhane. Ces méthodes utilisent la dégradation de composés *N*-nitroso (Diazald® ou analogues) en condition basique ; elles permettent également de générer du diazométhane en solution ou sous forme gazeuse.^{201,206-210}

La seconde approche consiste à réaliser la diazotation d'une amine en conditions acides en présence d'un nitrite inorganique ou organique. Cette méthode permet l'accès à différents types de composés diazoïques stabilisés tels que de le diazoacétate d'éthyle²¹¹⁻²¹³ ou des fluoroalkyldiazométhanes.²¹⁴⁻²¹⁷ Il est également possible de générer des trialkylsilyldiazométhanes de cette même façon.²¹⁸

La synthèse de composés diazoïques di-accepteur ou donneur-accepteur est souvent réalisée par la réaction de Regitz (ou transfert de diazo). Cette réaction est très efficace pour préparer des composés diazoïques dérivés de malonates ou d'arylacétates ; elle est effectuée en présence d'une base et d'un azoture de sulfonyle. L'inconvénient majeur de cette réaction est qu'elle génère un sous-produit (un sel d'arylsulfonylamine déprotonée) qui doit être éliminé par une extraction liquide-liquide *in-line* afin de produire une solution propre de composé diazoïque. Ceci a pour incidence de complexifier les montages de débit continu.²¹⁹⁻²²²

Schéma 33. Schéma synthétique compilant les différentes approches utilisées pour la synthèse de composés diazoïques en débit continu



La quatrième approche pour la préparation de composés diazoïques consiste à dégrader des arylsulfonyl-hydrzones, cette transformation est connue sous le nom de réaction de Bamford-Stevens. Les arylsulfonyl-hydrzones sont dégradées à température élevée et en présence d'une base. Cette méthode permet l'accès à des composés diazoïques stabilisés de

type donneur-accepteur^{223,224} ainsi qu'à des aryldiazométhanes.²²⁵ Néanmoins, comme pour la méthodologie précédente, les sous-produits de la réaction doivent être éliminés par filtration sur silice ou par extraction liquide-liquide *in-line* avant que les composés diazoïques ne soient injectés dans les réactions subséquentes.

Pour finir la dernière méthode permettant de synthétiser des composés diazoïques en débit continu, consiste à oxyder des hydrazones en présence d'un oxydant et d'une base. Cette approche a fait ses preuves pour la synthèse d'aryldiazométhanes²²⁶⁻²²⁹ et plus récemment pour la synthèse de composés diazoïques stabilisés de type donneur-accepteur.²³⁰

Les méthodes de synthèse présentées ci-dessus permettent l'accès à trois types de composés diazoïques : le diazométhane, les aryldiazométhanes et les composés diazoïques stabilisés. Néanmoins, aucune méthode de synthèse de composés diazoïques non-stabilisés en débit continu n'est actuellement mise à disposition de la communauté chimique.

4.2 Développement d'un procédé en débit continu permettant l'accès à des diazoalcanes non-stabilisés

Cette section est divisée en deux parties, la première est consacrée à un aperçu de la littérature en ce qui concerne les méthodes de synthèse de diazoalcanes non-stabilisés. La seconde partie est dédiée aux travaux qui ont été réalisés en vue de mettre au point un procédé en débit continu permettant d'accéder, efficacement et de façon sécuritaire, à des diazoalcanes non-stabilisés.

4.2.1 Synthèse de diazoalcanes non-stabilisés, précédents dans la littérature

Les méthodes de synthèse des diazoalcanes non-stabilisés sont similaires à celles utilisées pour les autres types de composés diazoïques. Il est possible d'identifier 3 méthodes principales utilisées par la communauté chimique (Schéma 34).

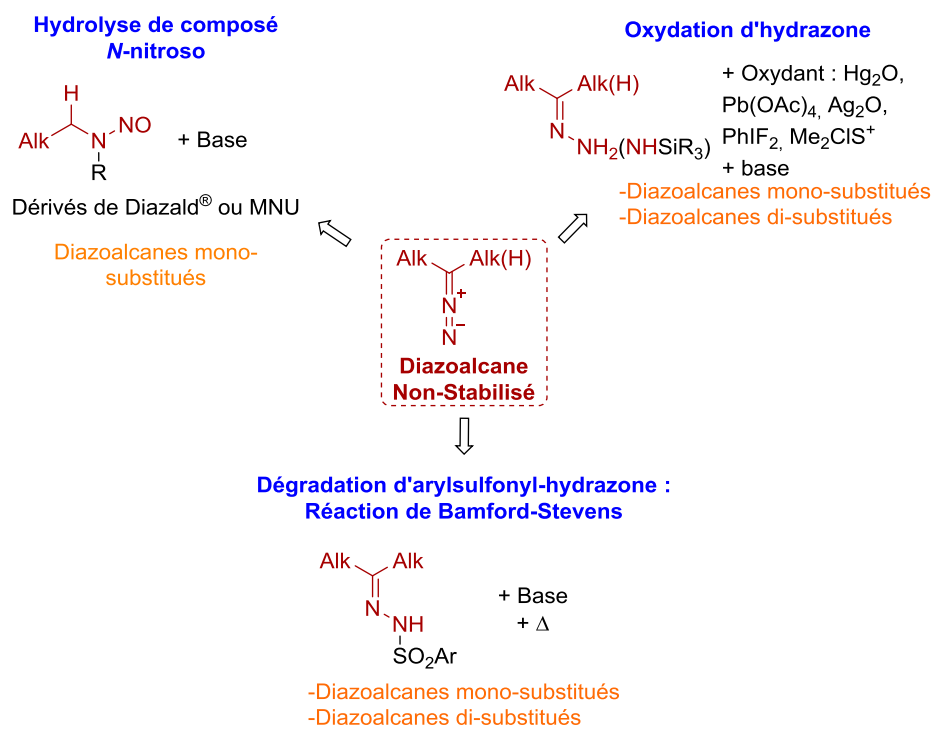
La première méthode consiste en l'hydrolyse basique de composés *N*-nitroso (analogues de Diazald[®]) afin d'obtenir des diazoalcanes mono-substitués.^{88,231} Le premier rapport de l'utilisation de cette approche date de 1898, dans lequel le Pr. Hans von Pechmann a décrit l'hydrolyse d'un *N*-nitroso-carbamate afin de générer du diazoéthane.²³² Il est à noter

que le Pr. von Pechmann est également à l'origine de la découverte du diazométhane en 1894.²³³

La seconde méthode populaire permettant d'accéder aux diazoalcanes non-stabilisés consiste en l'oxydation d'hydrazones libres ou protégées. Différents types d'oxydants ont été utilisés tel que l'oxyde de mercure (utilisé par le Pr. Staudinger en 1916).^{234,235} Quelques années après, l'oxyde d'argent²³⁶ et l'acétate de plomb (IV)^{237,238} ont été employés pour oxyder des hydrazones libres et protégées. Une méthode alternative à l'emploi de métaux lourds en tant qu'oxydant a également été mise au point par la suite ; elle consiste en l'utilisation d'un sel de chlorure de chlorodiméthylsulfonium (intermédiaire dans la réaction de Swern) en présence d'une base. Ce réactif permet l'oxydation d'une hydrazone libre en diazoalcanes correspondants.²³⁹ Le (difluoroiodo)benzène a également été employé en tant que réactif d'oxydation d'hydrazones protégées ;²⁴⁰ il est à noter que les diazoalcanes générés de cette manière sont directement consommés *in situ* par des acides carboxyliques formant ainsi les esters correspondants.

La dernière méthode employée afin d'accéder aux diazoalcanes non-stabilisés consiste à dégrader des arylsulfonyl-hydrazones (réaction de Bamford-Stevens). Les arylsulfonyl-hydrazones sont dégradées à haute température et en présence d'une base. Cette réaction permet de préparer des diazoalcanes mono- et di-substitués.²⁴¹⁻²⁴³

Schéma 34. Schéma synthétique compilant les différentes approches utilisées pour la synthèse de diazoalcanes non-stabilisés



Il est important de souligner que toutes ces méthodes de synthèse de diazoalcanes non-stabilisés requièrent énormément de manipulations diverses de matériel toxique et dangereux de la part de l'opérateur. En effet, la plupart des méthodologies qui ont été présentées nécessitent une extraction liquide-liquide des diazoalcanes et/ou leur purification avant même de pouvoir utiliser ce matériel dans une réaction subséquente. De surcroît, ces composés étant extrêmement réactifs et instables, des pertes de matériel surviennent lors de la génération-même de ces composés dans les conditions réactionnelles ainsi que dans la purification de ceux-ci (*e.g.* le 2-diazopropane est stable 30 min à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ et se dégrade dans les conditions réactionnelles en présence du réactif qui a permis de le générer).²³⁶

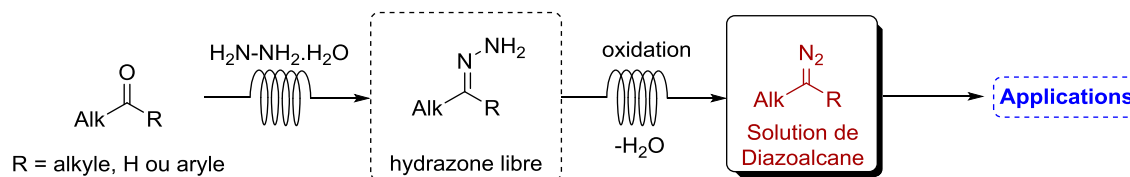
4.2.2 Approche envisagée

Afin de s'attaquer à cette problématique, il a fallu définir une certaine approche. L'attention a été portée sur une des stratégies qui a été mentionnée dans la section précédente,

à savoir l'oxydation d'hydrazones libres. En effet, cette stratégie présente différents avantages dont celui de pouvoir être adapté en débit continu.

Les composés de départ sont des aldéhydes et cétones commercialement disponibles, qui une fois traités par de l'hydrazine monohydratée, permettent d'accéder aux hydrazones correspondantes. Celles-ci peuvent ensuite être oxydées *in line* en diazoalcane par le biais d'un oxydant métallique, en phase solide, immobilisé dans une cartouche. Cette approche permet de limiter la dégradation *in situ* du composé d'intérêt au contact du réactif d'oxydation par le contrôle précis du débit et de la température. De cette manière, une étape de purification n'est pas nécessaire. De plus, les diazoalcane formés peuvent être directement consommés, à la sortie du réacteur, dans des réactions subséquentes évitant ainsi toute accumulation de matériel dangereux ce qui réduit *de facto* les risques d'exposition de l'opérateur à ces composés.

Schéma 35. Approche envisagée pour la synthèse de diazoalcane en débit continu



4.2.3 Synthèse d'hydrazones libres en débit continu

L'optimisation des conditions réactionnelles ainsi que la synthèse des composés **32a-32o**, **32q** & **32r** ont été réalisées par le Dr. Pauline Rullière. Les composés **32p** & **32s** ont été synthétisés par l'auteur du manuscrit.

La première étape de ce projet a été de synthétiser les hydrazones de départ. La synthèse de ces composés est bien documentée, cependant, celle-ci s'avère parfois problématique. Classiquement, leur synthèse nécessite un très large excès d'hydrazine monohydrate et des temps de réaction longs. De plus, dépendamment des substrats utilisés, un produit secondaire de type azine, résultant d'une double condensation de composés carbonylés sur l'hydrazine, est formé au cours de la réaction. Ceci est particulièrement observé lorsque les aldéhydes et les dialkyl-cétones sont utilisés.²⁴⁴

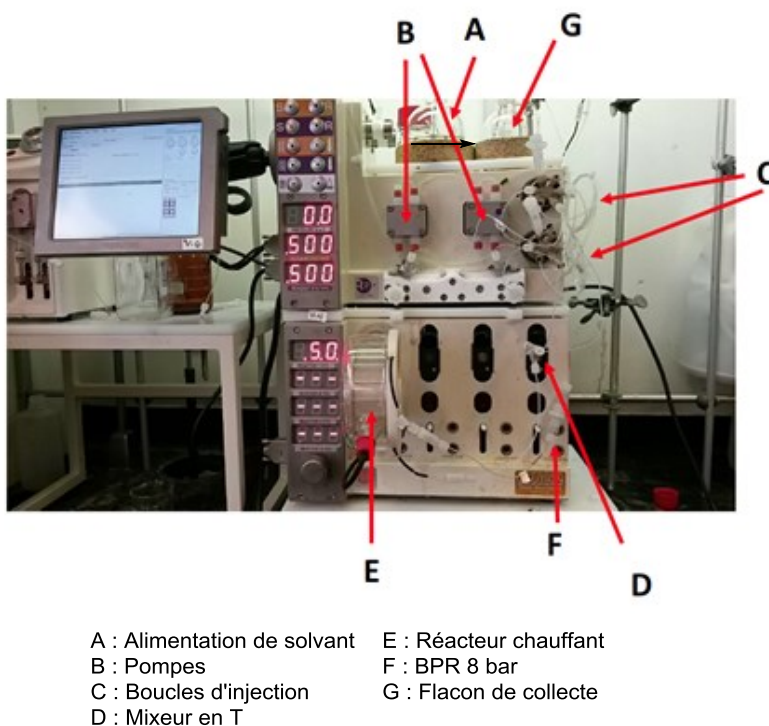


Figure 17. Montage utilisé pour la synthèse d'hydrazones en débit continu

Afin de réaliser la synthèse d'hydrazones en débit continu, un appareil de synthèse en débit continu de Vapourtec® R-series (R2 + pompes, R4 module chauffant) a été utilisé. Celui-ci est muni de 2 pompes (débit total de 0,5 à 1,0 mL/min), de 2 boucles d'injection (2 ou 5

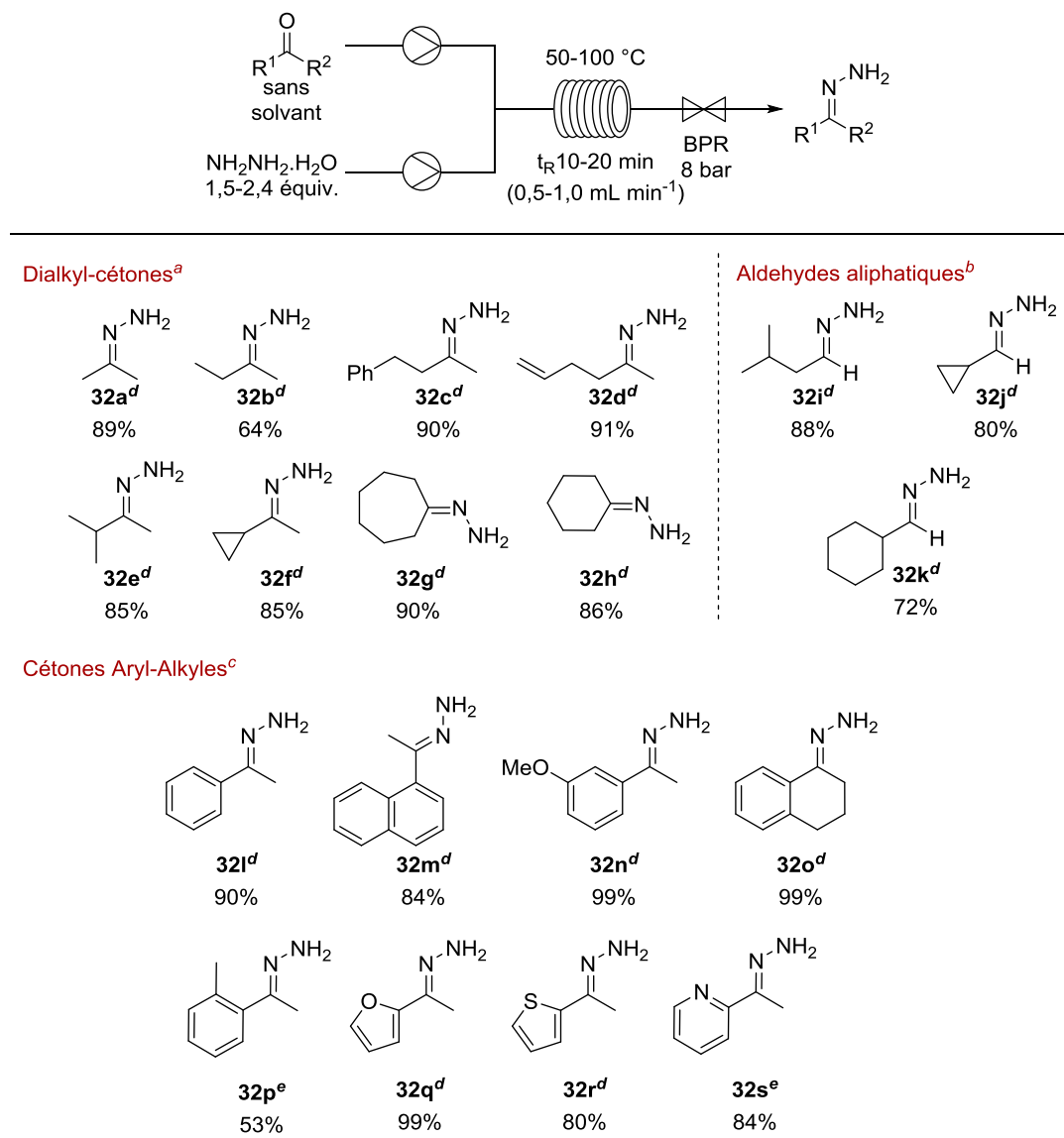
mL) suivi par un mixeur en T qui est adapté sur un réacteur chauffant en PFA de 10 mL. À la sortie du réacteur, est branché un régulateur de pression de 8 bar suivi du flacon de collecte (Figure 17).

Trois jeux de conditions réactionnelles ont été développés, dépendamment des substrats utilisés, afin d'accéder à ces hydrazones (Schéma 36). Les hydrazones dérivées de dialkyl-cétones sont obtenues par réaction d'un équivalent de cétone avec 1,5 équivalent d'hydrazine monohydrate (sans solvant) dans un réacteur chauffé à 100 °C avec un temps de résidence de 10 min. Les réactifs sont poussés à travers le réacteur par du THF. Les hydrazones **32a** à **32h** ont été obtenues avec des rendements allant de 64 à 91%. Les hydrazones dérivées d'aldéhydes sont obtenues dans les mêmes conditions ; cependant, la température a pu être réduite à 50 °C. Les hydrazones **32i** à **32k** ont été obtenues avec des rendements allant de 72 à 88%.

Pour finir, les hydrazones dérivées de cétones aryl-alkyles sont obtenues par réaction d'un équivalent de cétone avec 2.4 équivalents d'hydrazine monohydrate. Il est à noter que pour des questions de solubilité, les cétones sont solubilisées dans de l'éthanol (solution à 5,0 M). Les réactifs sont poussés par de l'éthanol dans un réacteur chauffé à 100 °C avec un temps de résidence de 20 min. Les hydrazones **32l** à **32s** ont été obtenues avec des rendements allant de 53 à 99%.

Il est important de noter que la stabilité de ces hydrazones est très variable dépendamment de leur substitution. De ce fait, ces composés sont isolés par extraction liquide-liquide, séchés, concentrés sous vide et utilisés bruts sans purification préalable. L'utilisation de la technologie de synthèse en débit continu a permis dans ce cas-ci de réduire drastiquement le nombre d'équivalents d'hydrazine monohydrate utilisés pour cette réaction ainsi que le temps de réaction. Il est également à noter que les hydrazones synthétisées de cette manière sont obtenues sans sous-produits de type azine.

Schéma 36. Synthèse d'hydrazones en débit continu, étendue de la réaction



Les rendements correspondent aux composés bruts après traitement. Conditions réactionnelles : ^a sans solvant, t_R 10 min, 100 °C, 1,5 equiv. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; ^b sans solvant, t_R 10 min, 50 °C, 1,5 equiv. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; ^c EtOH (5M), t_R 20 min, 100 °C, 2,4 equiv. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. ^d Composés synthétisés par le Dr. Pauline Rullière. ^e Composés synthétisés par l'auteur du manuscrit.

Afin d'étendre un peu plus la diversité structurale des hydrazones dérivées de cétones aryl-alkyles, il a été tenté de réaliser la synthèse d'hydrazones dérivées du 3-acétyl-indole et 2-acétyl-pyrrole. Malheureusement, ces composés ne sont pas solubles dans l'éthanol. Les azotes de ces molécules ont été protégés sous la forme d'un *tert*-butyloxycarbamate (Boc) ou simplement méthylés ; cependant, la même absence de solubilité a été observée.

Ces essais ont été réalisés par l'auteur du manuscrit.

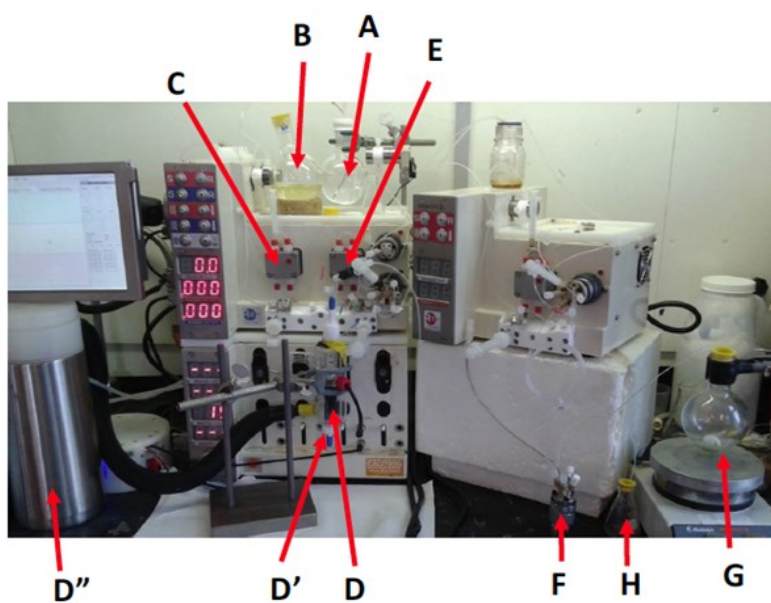
4.2.4 Synthèse de diazoalcanes non-stabilisés en débit continu

Le dispositif décrit ci-dessous a été élaboré par le Dr. Pauline Rullière.

Ayant en main une série d'hydrazones diverses, il a fallu définir des conditions d'oxydation optimales de ces composés afin de générer les diazoalcanes correspondants. Parmi toutes les options possibles, le choix s'est porté sur l'utilisation d'oxyde d'argent en tant qu'agent oxydant. En effet, ce réactif a déjà été utilisé en tant que réactif pour l'oxydation de l'hydrazone de l'acétone en 2-diazopropane.²³⁶ De surcroit, cet oxydant, bien que plus onéreux que l'oxyde de mercure et l'acétate de plomb, possède l'avantage de présenter une toxicité moindre.

Il a été choisi de séquestrer l'oxyde d'argent, préalablement dilué dans la Celite[®], dans une colonne de verre ; celle-ci ayant la possibilité d'être refroidie par un courant d'air froid (amplitude thermique de t.a. à -20 °C). Le passage d'une solution d'hydrazone sur une colonne d'oxydant, à un débit précis, permet de contrôler la durée d'exposition du diazoalcane nouvellement généré à l'Ag₂O et à l'Ag (0) formé. La chimie en débit continu est ici un atout majeur car il a été montré que le 2-diazopropane est dégradé en présence de ces 2 formes d'argent.²³⁶

La synthèse des diazoalcanes a été réalisée sur un appareil de synthèse en débit continu de Vapourtec[®] R-series muni d'une pompe (débit de 0,5 à 3,5 mL.min⁻¹) injectant le mélange réactionnel à travers une colonne de verre refroidie et remplie d'un mélange Ag₂O-Celite[®] (volume totale de 1,7 mL). Un régulateur de pression est positionné à la sortie de la colonne garantissant une pression de 8 bar à l'intérieur du système suivi d'une valve 6-voies dispensant le diazoalcane vers une réaction subséquente ou vers un flacon contenant de l'acide acétique permettant de le neutraliser (Figure 18).



A : Alimentation de solvant
 B : Solution d'hydrazone dans CH_2Cl_2
 C : Pompe
 D : Colonne d' Ag_2O
 D' : Support de colonne réfrigéré
 D'' : Dewar contenant de la carboglace
 E : BPR 8 bar
 F : Valve 6-voies
 G : Flaçon de collecte
 H : Flaçon contenant de l'AcOH

Figure 18. Montage utilisé pour la synthèse de diazoalcanes en débit continu

4.2.4.1 Optimisation de la génération du 2-diazopropane ; approche qualitative

L'optimisation des conditions réactionnelles a été réalisée par le Dr. Pauline Rullière.

Les premières investigations ont été conduites sur la synthèse du 2-diazopropane **33a** à partir de l'hydrazone de l'acétone. Afin de quantifier le rendement en 2-diazopropane formé, il a été choisi de le faire réagir avec l'acétylènedicarboxylate de diméthyle en cycloaddition [3+2]. Il a été montré que cette réaction était quasi-quantitative et quasi-instantanée contrairement à la réaction d'estérification en présence d'acide acétique.²³⁶ Les tests de génération du 2-diazopropane **33a** réalisés ont été qualitatifs ; en effet, l'objectif était de pouvoir observer la formation du 2-diazopropane à la sortie de la colonne sans considération pour le rendement.

Lorsqu'une solution étherée d'hydrazone **32a** est injectée à travers une colonne d' Ag_2O -Celite® (en excès) à température ambiante, avec des débits allant de 0,05 à 8 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (soit des temps de résidence, t_R , de 34 à 0,2 min), seule une solution incolore est observée à la

sortie de la colonne. De plus, une importante formation de gaz est observée, résultant potentiellement d'un processus de formation du 2-diazopropane **33a** suivi de sa dégradation sur la colonne par extrusion de diazote.

En réduisant la température de la colonne à -15 °C puis à -20 °C et en ajustant les débits à 0,6 mL.min⁻¹ ($t_R = 3$ min) et 2.8 mL.min⁻¹ ($t_R = 0.6$ min) respectivement, un flux de solution rouge est apparu en sortie de colonne (couleur caractéristique du 2-diazopropane **33a**) et une réduction progressive de la colonne d'Ag₂O en Ag (0). Il est à noter qu'une plus grande quantité de gaz est observée à -15 °C qu'à -20 °C pour une coloration similaire de la solution contenant le diazoalcane **33a**.

Après un ajustement progressif de la stœchiométrie en oxyde d'argent, il a été trouvé que 1,2 équivalent d'Ag₂O était nécessaire afin d'oxyder de façon efficace l'hydrazone **32a**. Il est important de noter que le processus d'oxydation d'hydrazone génère un équivalent d'eau ce qui est potentiellement problématique dans l'optique de réaliser une réaction subséquente avec ce diazoalcane. Afin de remédier à ce problème, 2 équivalents de carbonate de potassium (K₂CO₃) anhydre servant d'agent desséchant ont été incorporés dans la colonne d'Ag₂O-Celite[®].

Il a été également montré que ce processus d'oxydation pouvait être conduit dans du dichlorométhane en tant que solvant. En effet, dans l'idée de réaliser des transformations subséquentes avec ces diazoalcane, le dichlorométhane est un solvant de choix ; il est inerte et compatible avec la plupart des réactions catalysées par des métaux de transition. Une concentration de 0,1 M a été déterminée comme étant la concentration optimale pour cette réaction ; une concentration plus importante conduit à une augmentation du taux de dégradation du 2-diazopropane **33a**.

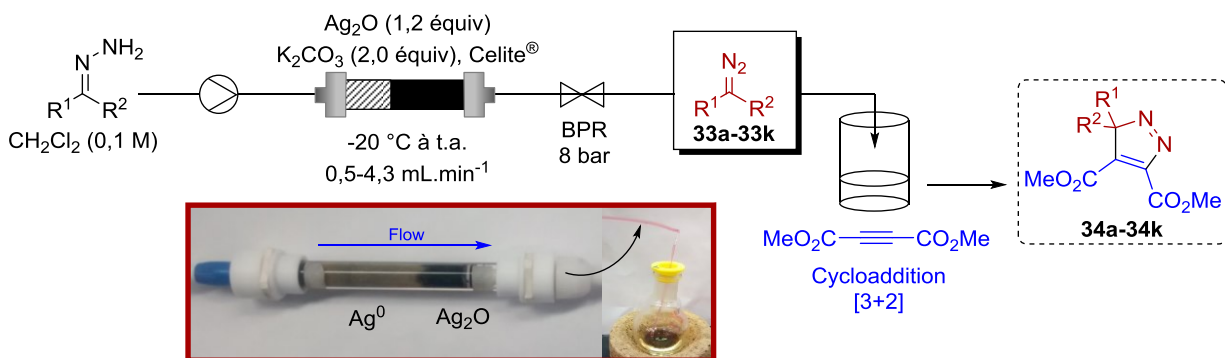
Pour résumer, lorsqu'une solution d'hydrazone **32a** dans du dichlorométhane (0,1 M) est injectée à travers une colonne d'un volume de 1,7 mL refroidie à -20 °C et composée d'un mélange d'1,2 équivalent d'Ag₂O, 2 équivalents de K₂CO₃ et de Celite[®] à un débit de 2,8 mL.min⁻¹ (soit un $t_R = 0,6$ min), le 2-diazopropane **33a** a été obtenu avec 80% de rendement. Celui-ci est basé sur le rendement isolé de l'adduit de [3+2] avec le l'acétylènedicarboxylate de diméthyle sur 2 étapes à partir de l'hydrazone correspondante.

4.2.4.2 Bis-alkyl-diazoalcanes et mono-alkyl-diazoalcanes

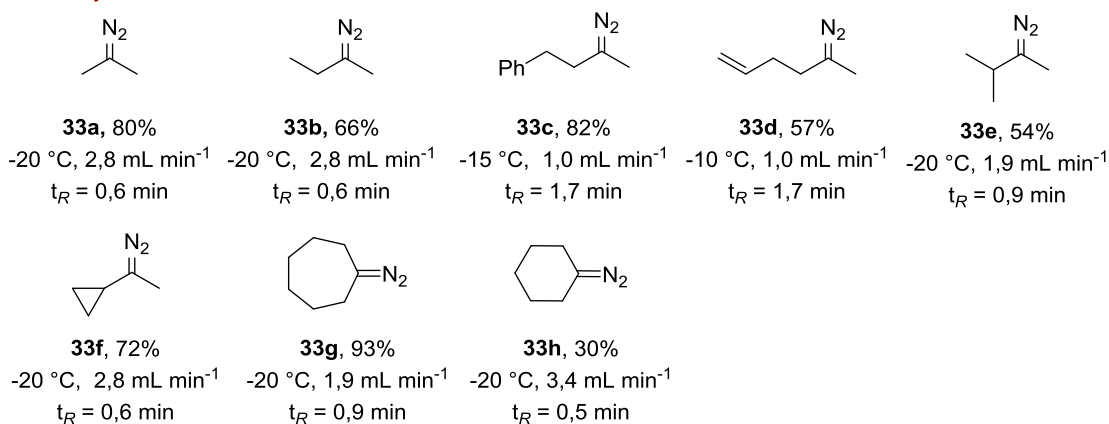
Les diazoalcanes **33a-33k** ont été synthétisés par le Dr. Pauline Rullière.

Les conditions réactionnelles optimales permettant l'oxydation d'hydrazones ayant été développées, il a été possible de réaliser l'étendue de la réaction sur les différentes hydrazones synthétisées préalablement (Schéma 37).

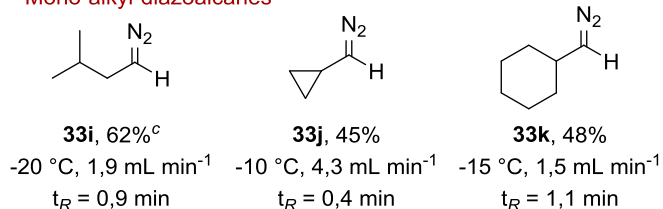
Schéma 37. Bis-alkyl-diazoalcanes et mono-alkyl-diazoalcanes, étendue réactionnelle



Bis-alkyl-diazoalcanes^{a,b}



Mono-alkyl-diazoalcanes^a



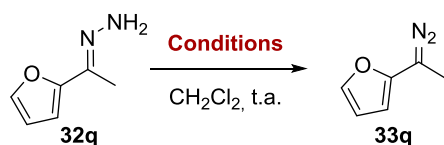
Les composés **33a-33k** ont été synthétisés par le Dr. Pauline Rullière.^a Diazoalcanes obtenus sous la forme d'une solution ~0,1 M dans du CH₂Cl₂ mais ne sont pas isolés. La température et le débit utilisés sont spécifiés pour chaque composé. ^b Rendements isolés basés sur la formation de l'adduit de [3+2] avec l'acétylènedicarboxylate de diméthyle. ^c Rendements isolés basés sur le produit d'estérification avec l'acide benzoïque.

Il est à noter que les débits et les températures sont ajustés manuellement en fonction de chaque diazoalcane afin de minimiser la dégradation de ceux-ci sur la colonne d'Ag₂O et d'obtenir un bon flux de solution. La réaction a été réalisée avec des substrats dérivés de méthylcétone portant un substituant méthyl-, éthyl-, phényléthyl-, homoallyl-, isopropyl- et cyclopropyl- (**33a–33f**). Les diazoalcanes correspondants sont obtenus avec des rendements allant de 54 à 82%. Les diazoalcanes cycliques dérivés du cycloheptane (**33g**) et du cyclohexane (**33h**) ont également pu être obtenus avec 93% et 30% de rendement respectivement. Les diazoalcanes dérivés de cétones sont obtenus sous la forme d'une solution rouge caractéristique. La réaction a également été réalisée sur 3 hydrazones dérivées d'aldéhydes (**32i–32k**). Dû à leur très grande instabilité, les diazoalcanes (**33i–33k**) n'ont pu être obtenus qu'avec des rendements moyens de 45 à 62%. Les diazoalcanes dérivés d'aldéhydes sont obtenus sous la forme d'une solution jaune caractéristique.

4.2.4.3 Aryl-alkyl-diazoalcanes

Par la suite, l'oxydation des hydrazones dérivées d'arylcétones a été réalisée dans des conditions similaires (Schéma 38). Avant son départ, le Dr. Pauline Rullière avait synthétisé les diazoalcanes **33i** à **33o** et **33q** de la même manière que les bis-alkyl- et mono-alkyl-diazoalcanes. Cependant, lorsque l'auteur de ce manuscrit a repris les travaux afin de continuer à exemplifier la série des aryl-alkyl-diazoalcanes, aucun des nouveaux substrats (**32p** et **32s**) ne fonctionnaient dans ces mêmes conditions. L'auteur de ce manuscrit a donc repris la synthèse du composé **33q**, de façon à identifier si les nouveaux substrats étaient problématiques ou bien si la réaction en elle-même palie d'un manque de reproductibilité. L'hydrazone **32q** fraîchement préparée a été de nouveau soumise aux conditions d'oxydation précédemment utilisées sans résultat. Aucune réduction de la colonne d'oxyde d'argent n'a été observée.

Après un questionnement, du fait de la non-reproductibilité des résultats antérieurs, il a été décidé d'effectuer des tests qualitatifs en *batch* afin de discriminer chaque paramètre de la réaction de manière à identifier la composante problématique (Tableau 24).

Tableau 24. Tests qualitatifs en *batch* des différents paramètres réactionnels

Entrée	Conditions	Résultats
1	Ag ₂ O (1,2 équiv), K ₂ CO ₃ (2 équiv) Celite® (sèche)	Pas de réduction d'Ag ₂ O Pas de dégagement gazeux Aucune coloration
2	Ag ₂ O (1,2 équiv), K ₂ CO ₃ (2 équiv)	Réduction d'Ag ₂ O après (8-9 min) puis génération de 33q
3	Ag ₂ O (1,2 équiv), Celite® (sèche)	Pas de réduction d'Ag ₂ O Pas de dégagement gazeux Aucune coloration
4	Ag ₂ O (1,2 équiv), Celite® (non-séchée)	Réduction d'Ag ₂ O après (15-20 min) puis génération de 33q
5	Ag ₂ O (1,2 équiv), Celite® (sèche)	Pas de réduction d'Ag ₂ O Addition d'une goutte d'eau : Génération immédiate de 33q
6	Ag ₂ O (1,2 équiv), Celite® (sèche) NH ₂ NH ₂ .H ₂ O (1 équiv)	Violente décomposition

Lorsque l'hydrazone **32q** a été mise en présence des composantes de la colonne (Ag₂O-K₂CO₃-Celite®) dans du dichlorométhane, aucune réaction n'a été observée (Tableau 24, entrée 1). En enlevant la Celite®, une réduction de l'oxyde d'argent est observée après 8-9 min suivi de la génération du diazoalcane **33q** (Tableau 24, entrée 2). En gardant la combinaison Ag₂O-Celite® (sèche), aucune réaction n'a été observée (Tableau 24, entrée 3). La Celite® sèche étant potentiellement problématique, il a été nécessaire de voir si l'utilisation de Celite® non-séchée était également nuisible au bon déroulement de la réaction. Un test de réaction a donc été effectué en présence d'Ag₂O et de de Celite® non-séchée ; il a été observé que la réduction de l'oxyde d'argent était effective après 15 à 20 min de réaction suivi de la génération du diazoalcane **33q** (Tableau 24, entrée 4). Cette dernière observation porte à croire que la présence de trace d'humidité dans la Celite® ne serait pas néfaste pour la génération du

diazoalcane **33q**. De ce fait, un test composé de l'hydrazone **32q** en présence d'Ag₂O et de Celite[®] séchée a été effectué, après 15 min, aucune réaction n'a été observée ; puis, lors de l'ajout d'une goutte d'eau, la réaction a débuté instantanément suivi par la génération du diazoalcane **33q** (Tableau 24, entrée 5). Ce résultat est très intéressant ; en effet, la présence d'eau, même en quantité infime, peut potentiellement hydrolyser une molécule d'hydrazone **32q** ce qui a pour incidence de libérer une molécule d'hydrazine dans le milieu réactionnel. Cette hydrazine est oxydée directement en diazote par l'oxyde d'argent et de ce fait joue le rôle « d'activateur » de la colonne d'argent. Afin de confirmer cette hypothèse, un test composé de l'hydrazone **32q** en présence d'Ag₂O et de Celite[®] séchée auxquels a été ajouté 1 équivalent d'hydrazine monohydrate a été effectué. Le résultat de ce test a été la décomposition totale de la réaction sous la forme d'une explosion (Tableau 24, entrée 6). Il peut en être conclu que la présence d'hydrazine a un effet notoire sur l'oxyde d'argent et que la présence d'hydrazine dans le milieu réactionnel peut potentiellement jouer le rôle d'agent « activateur ».

Afin de valider cette hypothèse, 10 mol % d'hydrazine monohydrate ont été ajoutés à la solution d'hydrazone **32q** dans le dichlorométhane. Cette solution est par la suite injectée à travers la colonne d'oxyde d'argent. Par cette opération, le diazoalcane **33q** a pu être obtenu avec un rendement identique à celui obtenu par le Dr. Pauline Rullière auparavant.

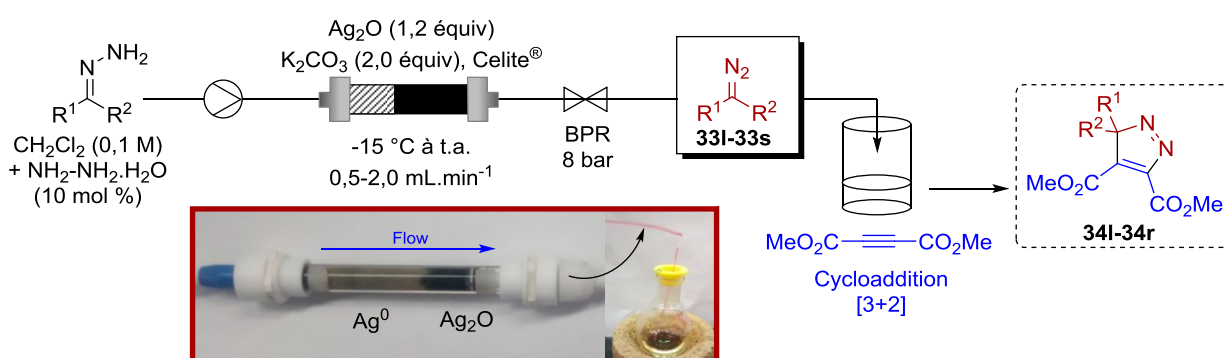
Par ailleurs, il a été observé dans les séries précédentes de synthèse de bis-alkyl- et mono-alkyl-diazoalcane, qu'un temps de latence/activation était nécessaire entre le moment où la solution d'hydrazone passe à travers la colonne d'oxyde d'argent et le moment où il y a une réduction effective de cette colonne avec génération de diazoalcane. De plus, les hydrazones dérivées de cétones et d'aldéhydes ont de fortes dispositions à l'hydrolyse en présence de traces d'eau ce qui *de facto* libère les composés carbonylés et de l'hydrazine qui ferait office « d'activateur » dans ces cas-ci.

Par la suite, les diazoalcane **33p**, **33r** et **33s** ont pu être synthétisés par cette même façon avec de bons rendements. Il est à noter que le diazoalcane **33s** réagit sur lui-même pour donner un composé de type triazolopyridine.

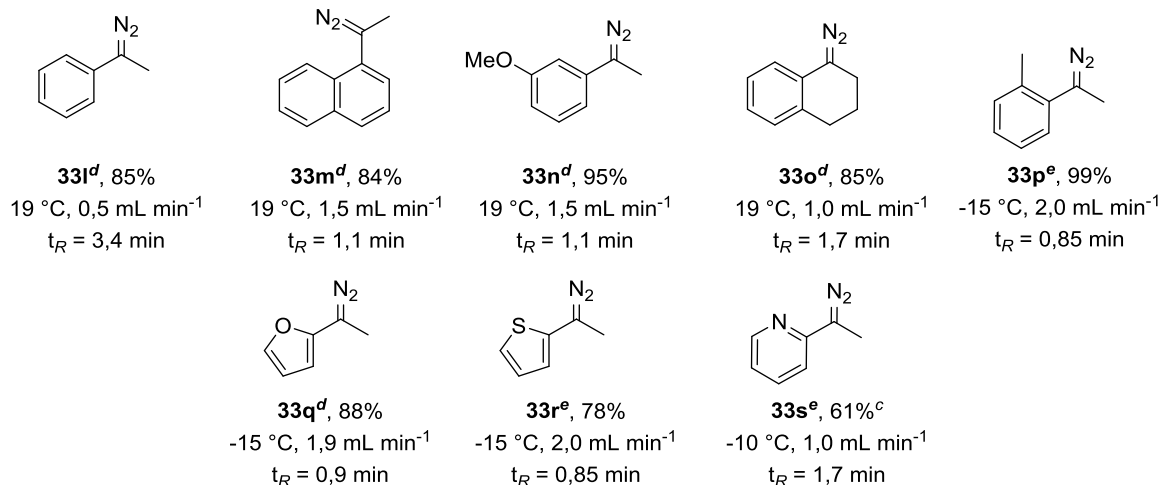
De manière générale, les aryl-alkyl-diazoalcanes sont plus stables que les bis-alkyl- et mono-alkyl-diazoalcanes, ils peuvent être générés à 19 °C (**33l-33o**). Néanmoins, ceux portant un substituant de type hétéroaryle (**33q** et **33r**) ainsi qu'*ortho*-tolyle (**33p**) se trouvent être moins stables et ont dû être générés à -15 °C. Les diazoalcanes dérivés d'aryl-alkyl-cétones sont obtenus sous la forme d'une solution rouge ou violette caractéristique.

Les diazoalcanes **33l-33o** & **33q** ont été synthétisés par le Dr. Pauline Rullière et les diazoalcanes **33p** & **33r-33s** ont été synthétisés par l'auteur de ce manuscrit.

Schéma 38. Aryl-alkyl-diazoalcanes, étendue réactionnelle



Aryl-alkyl diazoalcanes^{a,b}



^a Diazoalcanes obtenus sous la forme d'une solution ~0.1 M dans du CH_2Cl_2 mais ne sont pas isolés. La température et le débit utilisés sont spécifiés pour chaque composé. ^b Rendements isolés basés sur la formation de l'adduit de [3+2] avec l'acétylènedicarboxylate de diméthyle. ^c Rendements isolés basés sur la formation de l'adduit de [3+2] intramoléculaire. ^d Composés synthétisés par le Dr. Pauline Rullière. ^e Composés synthétisés par l'auteur du manuscrit.

4.2.5 Conclusion

Cette section a permis de présenter les travaux qui ont été effectués en vue de mettre au point un procédé en débit continu permettant d'accéder, efficacement et de façon sécuritaire, à des diazoalcanes non-stabilisés. Y ont été abordés le développement d'une méthode de synthèse d'hydrazones ainsi que la mise au point de conditions réactionnelles permettant d'accéder à des bis-alkyl-, mono-alkyl- et aryl-alkyl- diazoalcanes ainsi que l'étendue réactionnelle.

4.3 Potentiel synthétique des diazoalcanes non-stabilisés

Ayant en main un procédé efficace pour la synthèse de diazoalcanes diversement substitués, il a été intéressant d'évaluer le potentiel synthétique de ces composés. Différentes réactions seront présentées dans cette section. La première est l'utilisation des diazoalcanes dans des réactions d'estérification. La seconde, l'emploi de ces espèces en tant que partenaires pour synthétiser des cyclopropanes en présence de différents accepteurs de Michael. Enfin, une série d'adduits de cycloaddition [3+2] a également été réalisée avec différents diazoalcanes en présence d'alcyne et d'oléfine. Une expérience de synthèse d'un diazoalcane non-stabilisé sur grande échelle sera présentée ainsi que la conversion photochimique de 2 pyrazolénines en cyclopropènes correspondants.

4.3.1 Estérification

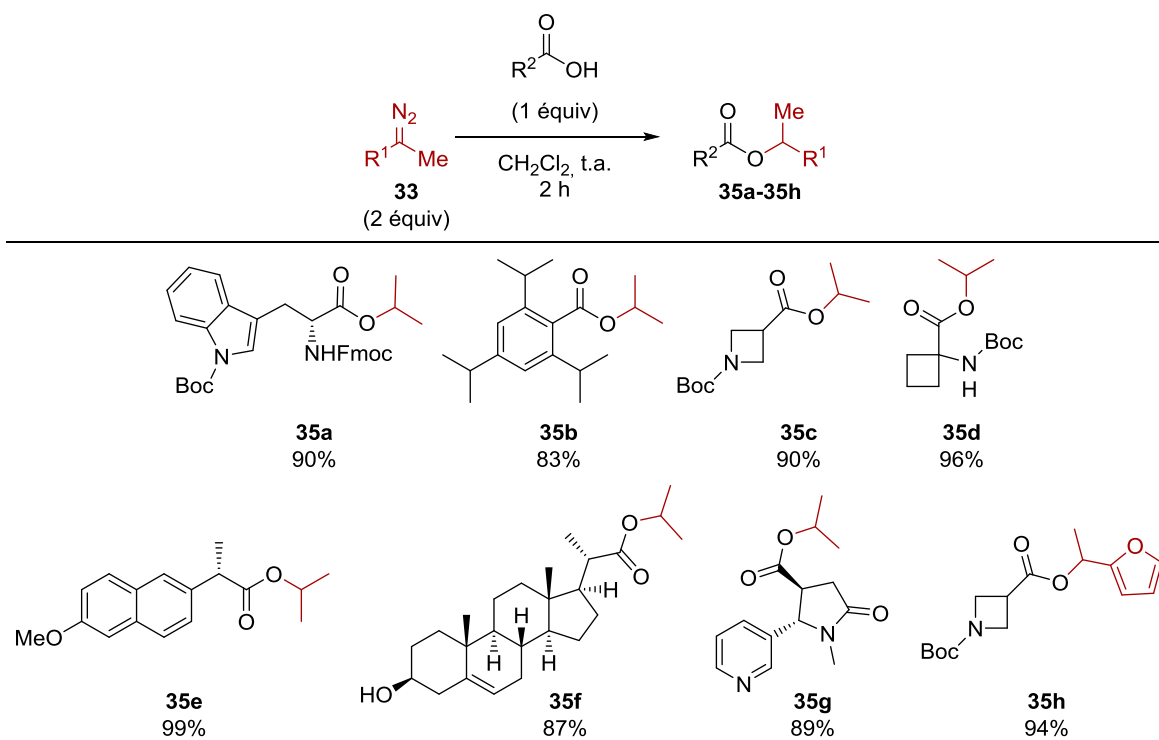
Les composés 35a-35h ont été synthétisés par l'auteur du manuscrit.

Du fait de leur très grande basicité, les diazoalcanes non-stabilisés sont souvent utilisés en tant que réactifs d'estérification en présence d'acides carboxyliques. Cette réaction est, en effet, très utilisée pour préparer des esters méthyliques avec du diazométhane ou du TMS-diazométhane.^{188,195,218} De plus, ce type d'estérification est très efficace, chimiosélective et ne génère que du diazote en tant que sous-produit de la réaction.

Une série d'acides carboxyliques a pu être estérifiée par des diazoalcanes non-stabilisés. Les diazoalcanes sont générés en débit continu, par le procédé préalablement développé, et directement injectés dans une solution d'acide carboxylique dans du

dichlorométhane à température ambiante. Ce type de réaction est quasi-instantané ; une disparition de la couleur ainsi qu'une évolution de gaz sont observés indiquant la consommation du diazoalcane. La réaction est agitée à température ambiante pendant 2 heures afin de s'assurer de la complète conversion de l'acide carboxylique en ester correspondant. Il est à noter que 2 équivalents de diazoalcane sont nécessaires afin d'assurer d'excellents rendements (Schéma 39).

Schéma 39. Estérification utilisant des diazoalcane non-stabilisés



* Réactions réalisées sur une échelle de 0,27 mmol en diazoalcane (2,27 mL, ~ 0,1 M dans CH₂Cl₂). Rendements isolés. Les composés **35a-35h** ont été synthétisés par l'auteur du manuscrit.

Les esters **35a-35g** ont été synthétisés avec le 2-diazo propane **33a**. Cette réaction est tolérante des fonctions amines *N*-Boc et *N*-Fmoc (**35a**, **35c** et **35d**), les esters isopropyliques sont ainsi isolés avec d'excellents rendements. La réaction est également tolérante des fonctions alcools et oléfines trisubstituées sur un squelette de stéroïde (**35f**) ainsi que d'une fonction lactame et du cycle pyridinique (**35g**).

L'ester isopropylique du (*S*)-Naproxène (anti-inflammatoire non-stéroïdien, AINS) **35e** a pu être synthétisé avec un rendement quasi-quantitatif. L'ester isopropylique encombré **35b** a

également pu être obtenu avec un rendement de 83%. Lorsque le diazoalcane **33q** est mis en réaction avec l'acide 1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidine-3-carboxylique, l'ester **35h** est obtenu avec 94% de rendement.

4.3.2 Cyclopropanation

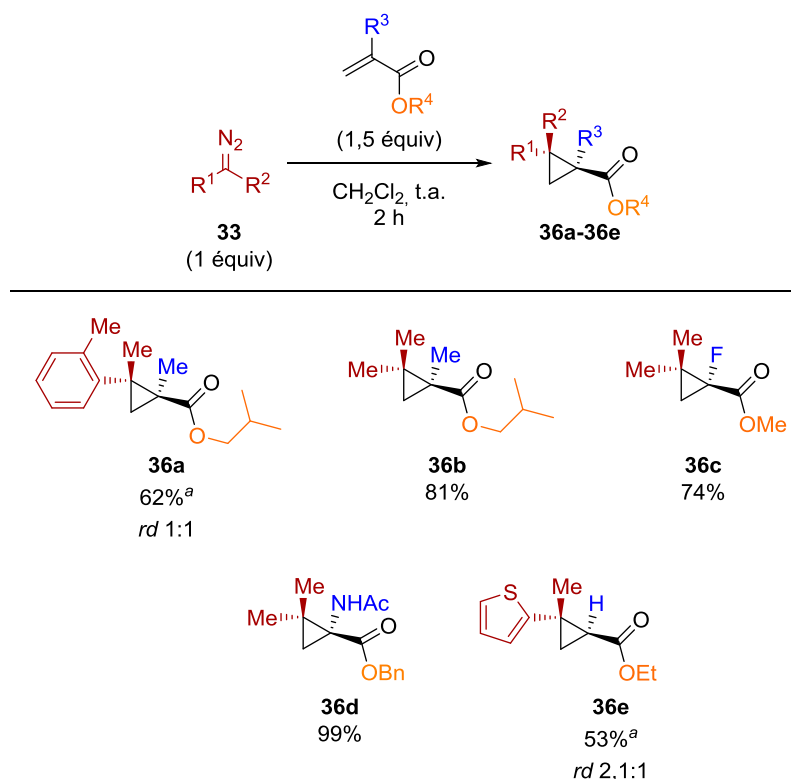
Les composés 36a-36e ont été synthétisés par l'auteur du manuscrit.

La seconde application utilisant des diazoalcanes a été centrée sur la synthèse de dérivés cyclopropaniques, thématique phare du laboratoire du Pr. Charette. En effet, ces diazoalcanes possédant un caractère nucléophile important, il est possible de les faire réagir avec différents électrophiles tels que des dérivés d'acrylates afin de former des cyclopropanes.^{227,245}

Différents mécanismes peuvent conduire à ces motifs ; une addition 1,4 d'un diazoalcane sur un accepteur de Michael suivie par la cyclisation intramoléculaire de l'énolate intermédiaire avec élimination d'une molécule de diazote pour former le motif cyclopropanique (MIRC). Il est également possible de passer par une cycloaddition [3+2] avec un dérivé d'acrylate pour former une pyrazoline intermédiaire, celle-ci se réarrange avec extrusion d'une molécule de diazote afin de former le cyclopropane.²⁴⁶

Dans un premier temps, une série de cyclopropanes a été synthétisée par addition de diazoalcanes sur des accepteurs de Michael. Les diazoalcanes sont générés en débit continu, par le procédé préalablement développé, et directement injectés dans une solution d'accepteur de Michael dans du dichlorométhane à température ambiante. Un changement de couleur ainsi qu'une évolution de gaz sont observés indiquant la consommation du diazoalcane. La réaction est agitée à température ambiante pendant 2 heures afin de s'assurer de la complète conversion de l'accepteur de Michael en cyclopropane correspondant. Un léger excès d'accepteur de Michael est nécessaire afin d'obtenir de bons rendements en cyclopropane (Schéma 40).

Schéma 40. Cyclopropanation utilisant des diazoalcanes non-stabilisés en présence d'accepteurs de Michael



* R\u00e9actions r\u00e9alis\u00e9es sur une \u00e9chelle de 0,27 mmol en diazoalcane (2,27 mL, ~ 0,1 M dans CH₂Cl₂). Rendements isol\u00e9s. Les compos\u00e9s **36a-36e** ont \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9s par l'auteur du manuscrit
^a Rendement isol\u00e9 des 2 diast\u00e9roisom\u00e8res combin\u00e9s.

Deux exemples de cyclopropanation ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s avec le m\u00e9tacrylate d'isobutyle en tant qu'accepteur de Michael ; lorsque le diazoalcane **33p** a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9, un rendement de 62% en cyclopropane **36a** est obtenu, cependant la diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 est inexistante (*rd* 1:1). En utilisant le 2-diazopropane **33a**, le cyclopropane **36b** correspondant est obtenu avec un bon rendement de 81%. Deux autres compos\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9s avec le 2-diazopropane **33a** ; lorsque le 2-fluoroacrylate de m\u00e9thyle est utilis\u00e9 comme partenaire, le fluorocyclopropane **36c** est obtenu avec 74% de rendement. En prenant le 2-ac\u00e9tamoacrylate de benzyle en tant qu'\u00e9lectrophile, un analogue prot\u00e9g\u00e9 d'acide 1-aminocyclopropane-1-carboxylique **36d** est obtenu avec un rendement quasi-quantitatif. Pour finir, lorsque l'acrylate d'\u00e9thyle est utilis\u00e9 en tant qu'accepteur de Michael en combinaison avec le diazoalcane **33r**, le cyclopropane **36e** est obtenu avec un rendement moyen de 53% ainsi qu'une faible diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 de 2,1:1.

Les composés cyclopropaniques obtenus par cette méthode de synthèse sont des *building blocks* originaux ayant la particularité de posséder 1 ou 2 centres quaternaires.

4.3.3 Cycloaddition [3+2] entre des diazoalcanes non-stabilisés et des alcynes ou des alcènes

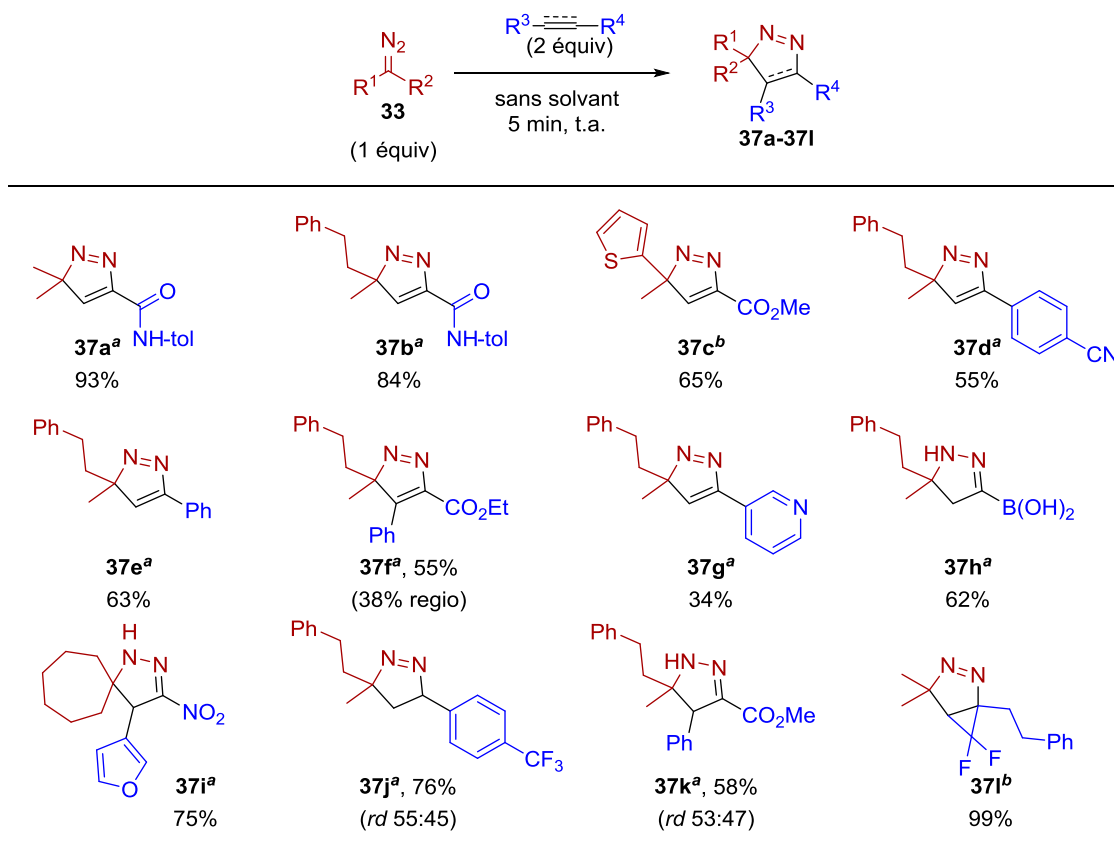
Les composés 37a-37b & 37d-37k ont été synthétisés par le Dr. Pauline Rullière et les composés 37c & 37l ont été synthétisés par l'auteur du manuscrit.

La grande majorité des diazoalcanes synthétisés dans les sections précédentes ont été directement engagés dans une cycloaddition de type [3+2] avec l'acétylènedicarboxylate de méthyle permettant ainsi de quantifier le rendement de formation de ces diazoalcanes. Cette réaction a été sélectionnée car elle est décrite comme quasi-quantitative. Fort de cette expérience, il a été décidé d'étendre cette cycloaddition à d'autres dipolarophiles de type alcynes et alcènes avec différents diazoalcanes.

Une série d'adduits de cycloaddition [3+2] a pu être ainsi synthétisée (Schéma 41). Les diazoalcanes sont générés en débit continu, par le procédé préalablement développé, et directement injectés dans un ballon contenant l'alcyne ou l'alcène à température ambiante. Un changement de couleur immédiat est observé indiquant la consommation du diazoalcane. Deux équivalents d'alcyne ou d'alcène sont mis en réaction de manière à totalement consommer le diazoalcane.

Les cycloadduits **37a-37c** ont été synthétisés avec des dérivés de propiolamide et propiolate, les rendements obtenus sont bons ; 93% et 84% de rendement pour les cycloadduits **37a** et **37b** respectivement et 65% de rendement pour le composé **37c**. Lorsque des arylacétylènes sont utilisés en tant que partenaires dans ces réactions, les rendements sont moyens, les pyrazolénines **37d**, **37e** et **37g** ont été obtenues avec 55%, 63% et 34% de rendement respectivement. En utilisant un alcyne di-substitué comme le 3-phénylpropiolate d'éthyle, la cycloaddition fonctionne bien, les deux régioisomères sont isolés avec 55% et 38% de rendement (**37f**).

Schéma 41. Synthèse de pyrazolénines et pyrazolines par cycloaddition [3+2] entre des diazoalcanes non-stabilisés et des alcynes / alcènes



* Rendements isolés. ^a Composés synthétisés par le Dr. Pauline Rullière. ^b Composés synthétisés par l'auteur du manuscrit.

Lorsque des alcènes sont employés en tant qu'électrophiles, la réaction fonctionne également bien. En utilisant l'ester de pinacol de l'acide vinylboronique, la pyrazoline correspondante **37h** est obtenue avec 62% de rendement. Il est à noter que lors de la purification sur colonne de gel de silice, la double liaison présente originalement entre les deux atomes d'azote migre en position 2,3 et l'ester de pinacol est clivé pour donner l'acide boronique correspondant. La migration de la double liaison est également observée pour la pyrazoline **37i** et **37k** qui sont obtenues avec 75% et 58% de rendement respectivement. De plus, le composé **37k** est obtenu avec un faible contrôle diastéréomérique. Lorsque le *p*-trifluorostyrène est employé comme partenaire de réaction, la pyrazoline **37j** est obtenue avec 76% de rendement et un faible diastéréocontrôle. Le dernier exemple de cycloaddition [3+2] a été effectué sur un difluorocyclopropène en tant que partenaire, le cycloadduit **37l** est obtenu avec un rendement quasi-quantitatif. Ce type de pyrazoline est unique et n'a jamais été décrit

auparavant dans la littérature. D'autres essais de cycloaddition ont été tentés sur des difluorocyclopropènes mais sans résultat notable, il s'avère que les difluorocyclopropènes disubstitués ne sont pas réactifs vis-à-vis des diazoalcane.

4.3.4 Montée en échelle, réaction sur 1 g

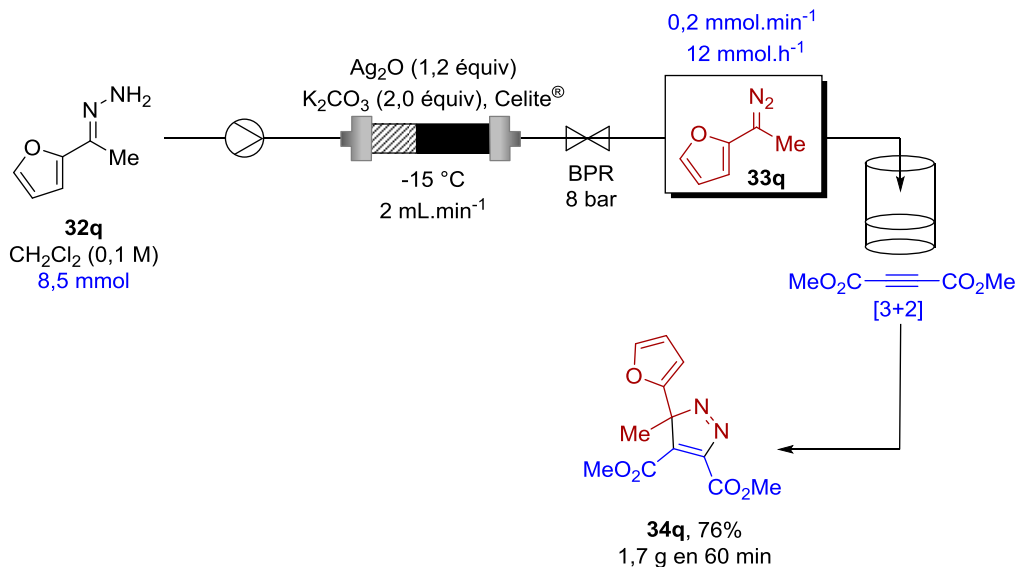
Cette montée en échelle a été réalisée par l'auteur du manuscrit.

L'intérêt principal de l'utilisation de la technologie de synthèse en débit continu est de pouvoir facilement augmenter l'échelle de la réaction. De ce fait, il a été important de réaliser une expérience sur plus grosse échelle afin de démontrer la robustesse du procédé préalablement développé. La synthèse des diazoalcane **33a-33s** a été initialement réalisée sur une échelle de 1,42 mmol ; il a été décidé de synthétiser le diazoalcane **33q** sur une échelle de 8,5 mmol, soit une augmentation de l'échelle par 6 (Schéma 42).

Pour se faire, un mélange d'oxyde d'argent (1,2 équiv), de carbonate de potassium (2 équiv) et de Celite® a été placé dans une colonne de verre d'un volume de 10,6 mL. Le montage est identique à celui utilisé précédemment, si ce n'est la taille de la colonne de verre utilisée. Une solution de 1 g d'hydrazone **32q** contenant 10 mol % d'hydrazine monohydrate dans du dichlorométhane est injectée à travers la colonne d'oxyde d'argent à un débit de 2 mL.min⁻¹ à une température de -15 °C. Le diazoalcane **33q** ainsi formé est directement injecté dans un ballon contenant de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle (1,5 équiv) permettant d'obtenir l'adduit de cycloaddition [3+2] **34q** avec un rendement de 76% en 60 min. Ce rendement est plus faible que dans la réaction réalisée sur 1,42 mmol ; ceci pourrait être expliqué par le fait que le système de refroidissement est moins efficace dans ce cas-ci dû au diamètre supérieur de la colonne utilisée.

Ces conditions permettent néanmoins une production de 12 mmol.h⁻¹ du diazoalcane **33q**. Cependant, cette échelle reste modérée ; il est important de noter que l'augmentation d'échelle est limitée par la taille des colonnes utilisées.

Schéma 42. Synthèse du diazoalcane **33q** sur une échelle de 8,5 mmol (1 g)



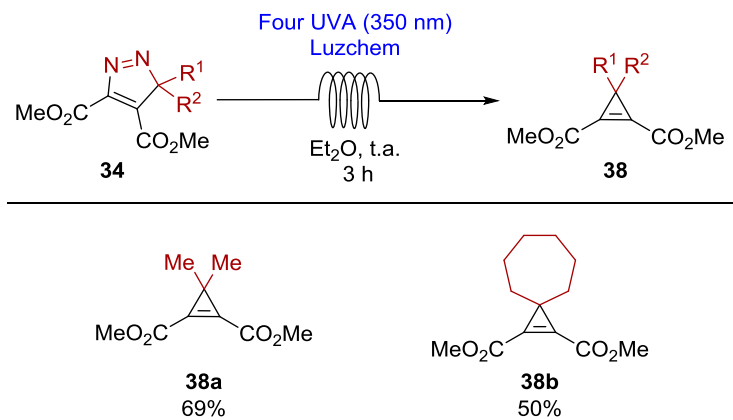
4.3.5 Conversion photochimique de pyrazolénines en cyclopropènes

Le composé **38a** a été synthétisé par le Dr. Pauline Rullière et le composé **38b** par l'auteur de ce manuscrit.

Il est connu que les pyrazolines et pyrazolénines peuvent être converties en cyclopropanes et cyclopropènes respectivement par extrusion d'une molécule de diazote lorsqu'elles sont irradiées par des rayons ultraviolets.²⁴⁷⁻²⁵⁰

Deux cycloadduits de réaction [3+2] en solution dans de l'éther diéthylique ont été irradiés par des rayons UVA ($\lambda = 350\text{ nm}$) dans un four UV Luzchem pendant 3 h. Ces réactions sont réalisées en débit continu dans un photoréacteur d'une capacité de 17,2 mL. Les cyclopropènes **38a** et **38b** sont obtenus avec 69% et 50% de rendement respectivement. Le composé **38b** est structurellement intéressant du fait du motif *spiro*-cycloheptane-cyclopropène (Schéma 43).

Schéma 43. Conversion photochimique de pyrazolénines en cyclopropènes



* Rendements isolés. Le composé **38a** a été synthétisé par le Dr. Pauline Rullière et le composé **38b** par l'auteur de ce manuscrit.

4.4 Conclusion

Ce chapitre a été consacré au développement d'un procédé simple et sécuritaire permettant l'accès à des diazoalcanes non-stabilisés en utilisant la technologie de synthèse en débit continu. Ce procédé est basé sur l'oxydation d'hydrazones mono- et disubstituées par de l'oxyde d'argent séquestré dans une colonne de verre. Les diazoalcanes ainsi générés sont directement injectés dans les réactions subséquentes sans que l'opérateur ne soit en contact direct avec du matériel dangereux. Cette adaptation, en débit continu, d'un procédé existant développé en 1962, permet une amélioration significative, tant au niveau sécuritaire que de l'étendue réactionnelle des diazoalcanes synthétisés par cette méthode. En effet, 19 nouveaux diazoalcanes diversement substitués (Bis-alkyl-, Mono-alkyl- & Aryl-alkyl-) ont pu être synthétisés efficacement. De plus, le potentiel synthétique de ces diazoalcanes a été évalué dans des réactions d'estérifications, de cyclopropanations et de cycloadditions [3+2]. Pour finir, la robustesse du procédé a également été éprouvée par la réalisation d'une génération d'un diazoalcane à plus grande échelle.

La force principale de ce procédé est sa simplicité. En effet, la réaction d'oxydation d'une hydrazone en diazoalcane est réalisée de manière hétérogène dans la colonne de verre et ne génère aucun sous-produit excepté de l'eau qui est piégée par le carbonate de potassium présent dans cette même colonne. De ce fait, seule une solution de diazoalcane dans du

dichlorométhane est présente à la sortie de la colonne d'oxydant ce qui est un avantage certain dans le cas où ce diazoalcane serait engagé dans une réaction subséquente sensible à différents composés résultant du processus de formation de ce diazoalcane.

Conclusion générale et perspectives

Ce manuscrit résume les différents travaux qui ont été effectués lors de cette thèse. Ces travaux s'inscrivent dans deux grandes thématiques phares du laboratoire du Pr. Charette, à savoir la synthèse de dérivés cyclopropaniques par réaction de Simmons-Smith et la synthèse de composés diazoïques en utilisant la technologie en débit continu.

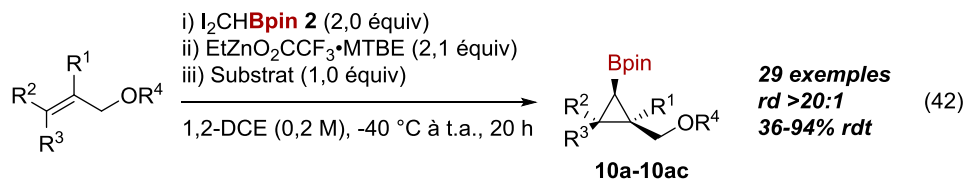
Les propriétés intrinsèques singulières des cyclopropanes, ainsi que leur architecture moléculaire unique, font que ce motif est de plus en plus incorporé dans les molécules d'intérêt pharmaceutique. De ce fait, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et de fonctionnalisation de ce carbocycle est pertinent.

Cependant, l'accès à des cyclopropanes hautement substitués à partir d'oléfines simples n'est pas toujours évident par des voies conventionnelles. En effet, leur synthèse requiert l'utilisation de composés diazoïques ou de précurseurs de carbénoïdes dihalogénés substitués qui ne sont pas aisément synthétisables et / ou très réactifs.

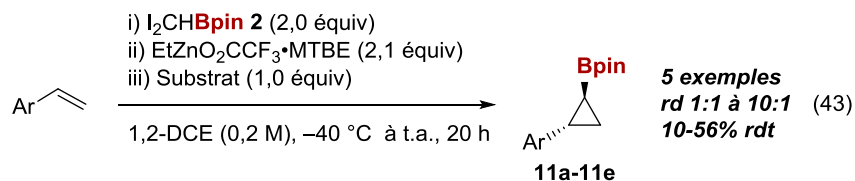
L'approche envisagée dans ce manuscrit a été de vouloir installer un groupement fonctionnel réactif sur le motif cyclopropanique ; ce groupement fonctionnel permet de diversifier rapidement la structure moléculaire et ainsi obtenir des cyclopropanes hautement substitués à partir d'un intermédiaire commun. Le choix du groupement fonctionnel s'est très vite porté sur un dérivé d'acide boronique ; en effet, cette fonctionnalité est réputée pour être faiblement ou non-toxique ainsi que pour sa stabilité. De plus, l'utilisation de composés borés permet de réaliser de nombreux couplages et transformations chimiques subséquentes afin de créer des liaisons C-C, C-N et C-O.

De ce fait, le premier objectif de ces travaux a été le développement d'une méthodologie de synthèse de borocyclopropanes efficace et performante en utilisant la réaction de Simmons-Smith. Le concept initial a été d'incorporer une fonction ester boronique sur le précurseur de carbénoïde et d'effectuer une borocyclopropanation directe en présence d'une oléfine simple. Cette approche permet, en une étape unique, la formation du cyclopropane et l'installation de la fonction dérivée d'acide boronique.

Le chapitre 2 de ce manuscrit décrit le processus de mise au point et d'identification d'un nouveau réactif *gem*-diodé de cyclopropanation (**2**) servant de précurseur de carbénoïde. Par la suite, le développement de la réaction de borocyclopropanation en tant que telle a été abordé. Les conditions optimales en main, une série de 29 borocyclopropanes diverserement substitués (**10a-10ac**) a été synthétisée. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 36 à 94% et les diastéréosélectivités sont dans l'ensemble supérieures à 20:1 (éq 42).

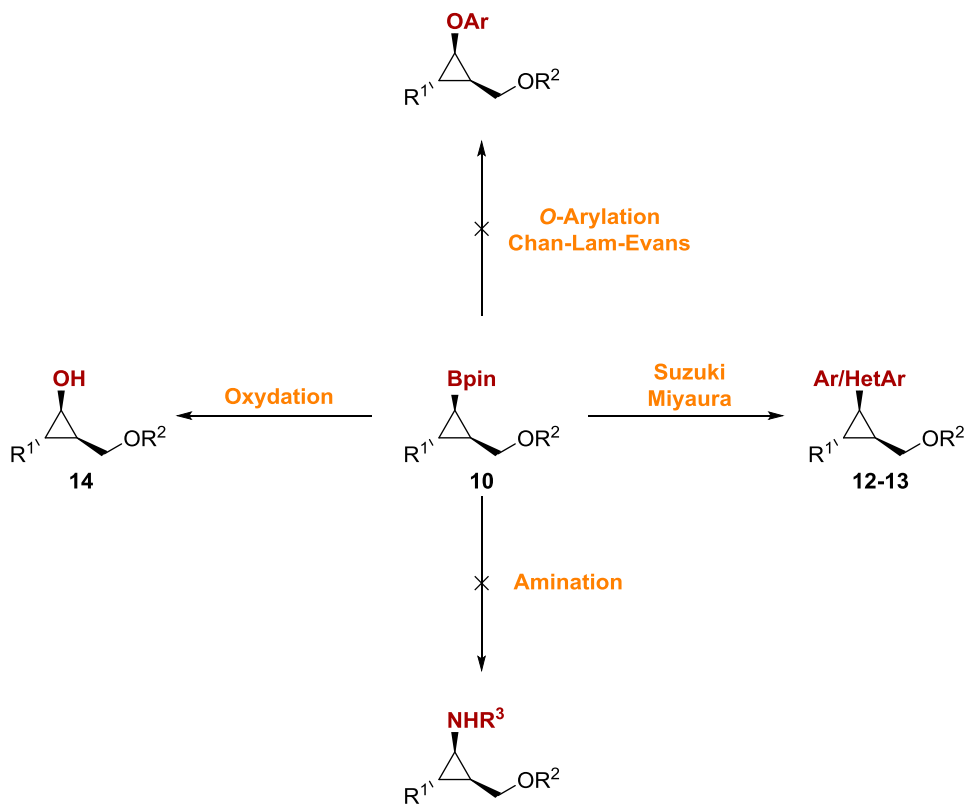


La réaction développée a également été appliquée à la synthèse d'une série de borocyclopropanes dérivés de styrènes. En effet, il est à noter que peu de méthodologies permettent l'accès à de tels composés dans un nombre d'étapes limitées et de bons rendements. Par conséquent, une série de 5 borocyclopropanes dérivés de styrènes a été synthétisées. Malheureusement, les rendements et les diastéréosélectivités obtenus pour ce type de substrats ne se sont pas révélés aussi bons que pour la série précédente ; à savoir des rendements de l'ordre de 10 à 56% et des diastéréosélectivités de l'ordre de 1:1 à 10:1 (éq 43).



Ces borocyclopropanes ont par la suite fait l'objet de post-fonctionnalisations. Des conditions réactionnelles d'oxydation de ces composés en cyclopropanols correspondants ont été mises au point ainsi que des conditions visant à réaliser des couplages croisés de Suzuki-Miyaura. Malheureusement, malgré les efforts déployés, les essais d'*O*-arylation et d'amination de borocyclopropanes, n'ont pas donné de résultats concluants (Schéma 44). Les résultats présentés dans le chapitre 2 de ce manuscrit ont été publiés dans le Journal de la Société Chimique Américaine (JACS) début 2017.²⁵¹

Schéma 44. Post-fonctionnalisations de borocyclopropanes



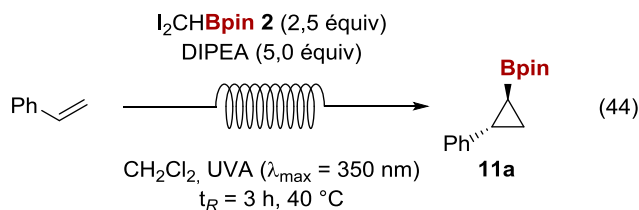
Il pourrait être intéressant d'investiguer plus profondément la fonctionnalisation et l'utilisation de ces borocyclopropanes dans des réactions de couplage n'impliquant pas de métaux de transition ; ce concept est exploité par le groupe du Pr. Aggarwal.²⁵² Il en va de même pour des couplages itératifs utilisant des composés diazoïques en tant que partenaire de réaction ; cette chimie est maintenant bien documentée et popularisée par le groupe du Pr. Ley.^{229,253}

Le chapitre 3 de ce manuscrit est, quant à lui, la suite logique du chapitre 2. En effet, les résultats obtenus lors de la borocyclopropanation de dérivés de styrène n'étant pas satisfaisants, il a été nécessaire de définir une nouvelle approche permettant d'accéder plus efficacement à ces composés. De plus, la méthodologie précédente possède quelques points négatifs, à savoir de longs temps de réaction, des conditions cryogéniques et strictement anhydres dû à la manipulation d'un réactif organométallique extrêmement pyrophorique.

De ce fait, il a été envisagé de passer par un processus photochimique impliquant l'utilisation d'un dérivé de styrène et du réactif **2** précédemment développé. Dans un premier

temps, une version catalytique photorédox a été développée ; celle-ci permet l'obtention du borocyclopropane **11a** dérivé du styrène avec 70% de rendement. Dans une volonté de continuer à améliorer ce procédé, l'utilisation de la technologie de synthèse en débit continu a été testée. Malheureusement aucune amélioration notable n'a pu être obtenue.

Fort de ces premiers résultats, une seconde génération de borocyclopropanation a vu le jour. En effet, il a été montré que l'utilisation d'un catalyseur métallique photorédox n'était pas nécessaire au bon fonctionnement de cette transformation ; seule une irradiation lumineuse par des UVA d'un mélange réactionnel contenant un styrène et le réactif **2** en présence d'une base de type trialkylamine permettait d'obtenir le borocyclopropane correspondant. Cette réaction a été réalisée en utilisant la technologie de synthèse en débit continu, ceci afin de permettre une meilleure irradiation du milieu réactionnel. Après une optimisation des conditions de réaction, il a été démontré que le borocyclopropane **11a** dérivé du styrène pouvait être obtenu avec un rendement de 76% pour un temps de résidence de 3 h (éq 44).



Cette nouvelle approche pour la synthèse de borocyclopropanes dérivés du styrène offre une alternative aux synthèses existantes. Ce procédé peut être qualifié de plus rapide, plus sécuritaire et plus « vert » : il n'utilise ni catalyseurs métalliques onéreux, ni réactifs potentiellement dangereux et utilise des substrats de départ simples et commercialement disponibles.

Ce projet est dorénavant entre les mains de Morgane Sayes ; de plus, Morgane a trouvé que l'ajout d'une quantité catalytique d'un photosensibilisateur UV au mélange réactionnel énoncé auparavant permettait de diminuer le temps de réaction de 3 à 1 h avec des rendements similaires. L'exploration de l'étendue réactionnelle est actuellement en cours de réalisation.

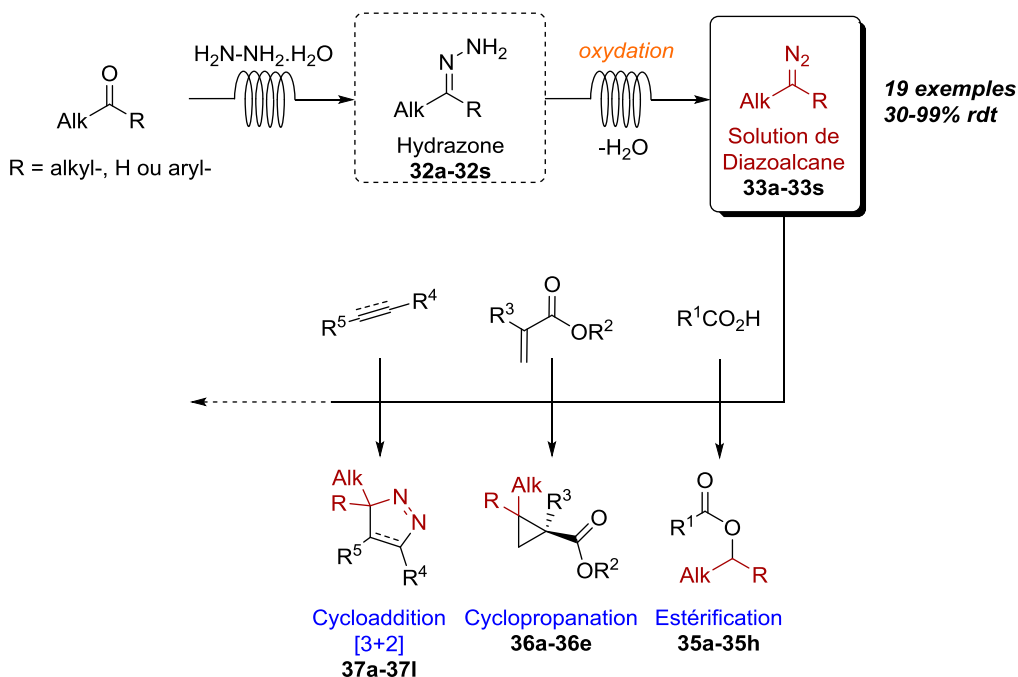
Pour finir, le chapitre 4 de ce manuscrit a été consacré au développement d'un procédé de synthèse efficace et sécuritaire de composés diazoïques non-stabilisés en utilisant la technologie de synthèse en débit continu. Ce projet a été réalisé en collaboration avec le Dr. Pauline Rullière qui a initié et très largement avancé ce projet.

Ce procédé de synthèse de composés diazoïques non-stabilisés en débit continu est basé sur l'oxydation d'hydrazones non-protégées par un oxydant métallique stœchiométrique séquestré dans une colonne de verre à travers laquelle une solution d'hydrazone est injectée pour générer les diazoalcanes correspondants. L'utilisation de la technologie de synthèse en débit continu permet une amélioration notable du procédé car elle permet à l'opérateur de ne pas être en contact direct avec des substances très toxiques et permet également de pouvoir générer efficacement ces diazoalcanes dans des conditions peu applicables en *batch*.

Dans un premier temps, la mise au point de conditions réactionnelles visant à préparer des hydrazones dérivées d'aldéhydes, de dialkyl- et aryl-alkyl-cétones en débit continu a été présentée. Par la suite, une série de 19 diazoalcanes non-stabilisés a été synthétisée.

Dans un second temps, le potentiel synthétique de ces composés a été évalué avec succès dans 3 réactions différentes à savoir des réactions d'estérification d'acides carboxyliques, de cyclopropanation d'accepteurs de Michael et dans des cycloadditions de type [3+2] (Schéma 45). Ces résultats ont été soumis à des fins de publication en octobre 2017.

Schéma 45. Synthèse de diazoalcanes non-stabilisés par oxydation d'hydrazones et fonctionnalisations subséquentes



Il pourrait être intéressant d'investiguer plus profondément le potentiel synthétique de ces diazoalcanes non-stabilisés dans des réactions de cyclopropanation catalysées par des métaux de transitions tels que du palladium,⁸⁸ du rhodium et du fer^{245,254} ou encore du cobalt.²⁵⁵ Ceci permettrait d'accéder directement et efficacement à des motifs structuraux encore difficiles à synthétiser aujourd'hui.

Il est à noter que dans le même temps le groupe du Pr. Ley a publié une méthodologie de synthèse de diazoalcanes non-stabilisés en débit continu à partir d'oxadiazolines. Ces diazoalcanes sont directement engagés dans des réactions de couplages croisés avec des acides arylboroniques.²⁵³ Il serait intéressant d'essayer ce type de couplages avec les diazoalcanes préalablement synthétisés en combinaison avec les borocyclopropanes décrits au chapitre 2 de ce manuscrit.

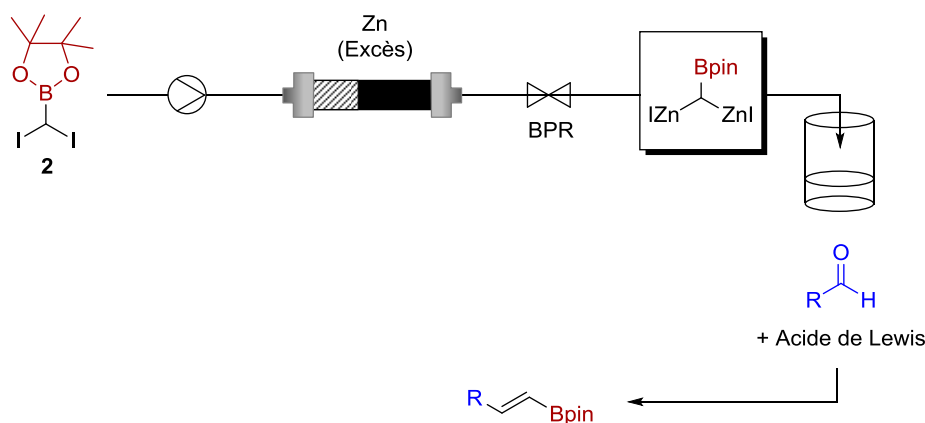
Quelques pistes de réflexions futures, relatives aux travaux résumés dans ce manuscrit, ont été énoncées. Outre cela, d'autres perspectives de travaux futurs peuvent être imaginées. En effet, un nouveau réactif *gem*-diiodé (**2**) a été développé et utilisé avec succès dans des

réactions de cyclopropanation. Cependant, il serait intéressant d'utiliser ce réactif dans d'autres types de transformations afin de démontrer pleinement son potentiel synthétique.

Une application évidente, pour laquelle le réactif (**2**) pourrait être utilisé, serait une oléfination borylative à partir d'aldéhydes afin de donner des boronates vinyliques. En effet, ce type de transformation a déjà été réalisée avec le 2-(Dibromométhyl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane (analogue bromé du réactif **2**). Cette réaction est réalisée en présence d'un excès de zinc (0) afin de former un réactif dizincé par insertion de 2 atomes de zinc dans les 2 liaisons C-Br ; cette espèce formée entreprend la réaction d'oléfination en présence d'un aldéhyde et d'un acide de Lewis donnant ainsi le boronate vinylique (*E*) préférentiellement.²⁵⁶

De ce fait, il serait possible de réaliser une transformation identique en utilisant le réactif (**2**). L'étape de formation de l'espèce dizincée pourrait être conduite en utilisant la chimie en débit continu, par simple passage d'une solution contenant le réactif (**2**) à travers une colonne ou serait séquestré du zinc (0) et la solution de l'espèce dizincée serait directement injectée dans une solution contenant le mélange de l'aldéhyde et de l'acide de Lewis (Schéma 46).

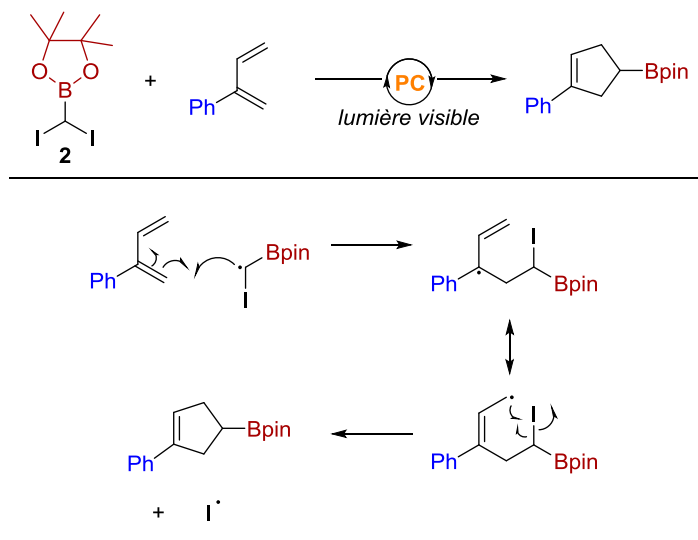
Schéma 46. Oléfination borylative utilisant le réactif (**2**)



Le réactif (**2**) pourrait être également utilisé dans une transformation photochimique utilisant la catalyse photorédox afin de préparer des borocyclopentènes. En effet, il est possible d'imaginer de faire réagir le réactif (**2**) avec une espèce diénique en présence d'un photocatalyseur (PC) et de la lumière visible. Ceci reviendrait à effectuer une cyclisation [4+1]. Un radical iodométhylboronate pourrait être généré à partir du réactif (**2**) résultant du

clivage homolytique d'une liaison C-I. Ce radical pourrait s'additionner sur le diène, générant ainsi un radical stabilisé à la fois benzylique et allylique qui après isomérisation pourrait entreprendre une fermeture de cycle par substitution homolytique et ainsi conduire au borocyclopentène désiré. Il est à noter, qu'à ce jour, aucune méthodologie ne permet d'accéder à ce motif structural (Schéma 47).

Schéma 47. Synthèse de borocyclopentène *via* utilisation de la catalyse photorédox



Partie expérimentale

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée un minimum de 8 heures à l'étuve à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous un flux d'argon en utilisant les techniques standards. Tous les produits utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Oakwood Products, Matrix Scientific, Maybridge et Akzo Nobel Chemicals et sont de « qualité réactif ou technique ». Les solvants usuels proviennent de VWR, Fisher ou Anachemia et sont de grade ACS ou HPLC. Les solvants anhydres THF, Et₂O, CH₂Cl₂, Toluène, MeCN et DMF ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). 1,2-dichloroethane (1,2-DCE) et methyl tert-butyl ether (MTBE) sont distillés sur CaH₂ et stockés sous argon. Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, renvoient aux produits purs isolés après distillation, chromatographie flash sur gel de silice, chromatographie flash sur un système automatisé Isco Rf Combiflash, ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm ou SiliCycle TLG-R10011B, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM) ou solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄). Des cartouches de gel de silice haute performance ont été utilisées pour les chromatographies sur un système automatisé : Isco Gold Rf (12g, 24g, 40g, 80g, 120g), Grace Reveleris (12g, 24g, 40g, 80g, 120g).

Les points de fusion ont été enregistrés sur un appareil à points de fusion Buchi et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un appareil Anton Paar MCP200 avec une cellule en quartz de 0.5 dm à une longueur d'onde de 589 nm à 20 °C. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (¹H RMN, ¹³C RMN et ¹⁹F RMN) ont été enregistrés sur trois spectromètres Avance AV300 MHz, AV400 MHz et AV500 MHz. Les déplacements chimiques pour les spectres ¹H RMN sont enregistrés en parties par million par rapport au tétraméthylsilane (TMS) en utilisant le pic

central du chloroforme deutéré (CDCl_3) ($\delta = 7.26$ ppm) comme standard interne. Les déplacements chimiques pour les spectres ^{13}C RMN sont enregistrés en parties par million par rapport au tétraméthylsilane en utilisant le pic central du chloroforme deutéré ($\delta = 77.16$ ppm) comme standard interne. Tous les spectres ^{13}C RMN ont été enregistrés avec découplage proton complet. Les données RMN sont rapportées comme suit : déplacement chimique, multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, sx = sextuplet, sp = septuplet, m = multiplet et br. = large), constante de couplage en Hz et intégration. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Bruker Vertex Series FTIR (sec) et sont rapportés en centimètres réciproques (cm^{-1}). Les spectres de masse à haute résolution ont été enregistrés par le Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal.

Les protocoles expérimentaux et la caractérisation de l'ensemble des produits synthétisés dans le cadre de cette thèse sont décrits dans les Annexes 1, 2 & 3. En accord avec la politique du Département de chimie de l'Université de Montréal, cette partie sera rédigée en anglais pour être conforme aux articles scientifiques publiés.

Bibliographie

- 1) Ringel, S. M. G., R. C.; Roemer, S.; Connor, D.; Gutt, A. L.; Blair, B.; Kanter, G.; von Strandtmann, M. *J. Antibiot.* **1977**, 371.
- 2) Elliott, M.; Janes, N. F. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, 7, 473.
- 3) Isaka, M.; Chinthanom, P.; Veeranondha, S.; Supothina, S.; Jennifer Luangsa-ard, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11028.
- 4) Kashman, Y.; Saltoun, M.; Rudi, A.; Benayahu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8855.
- 5) Gagnon, A.; Duplessis, M.; Fader, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, 42, 1.
- 6) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845.
- 7) Vuligonda, V.; Lin, Y.; Chandraratna, R. A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 213.
- 8) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529.
- 9) Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 433.
- 10) Yan, L.; Huo, P.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G.-J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Mandala, S. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 828.
- 11) WO2013/066734 *Merck Sharp & Dohme Corp.*
- 12) US2016/052930 *Pfizer.*
- 13) Bürl, R. W.; Luckhurst, C. A.; Aziz, O.; Matthews, K. L.; Yates, D.; Lyons, K. A.; Beconi, M.; McAllister, G.; Breccia, P.; Stott, A. J.; Penrose, S. D.; Wall, M.; Lamers, M.; Leonard, P.; Müller, I.; Richardson, C. M.; Jarvis, R.; Stones, L.; Hughes, S.; Wishart, G.; Haughan, A. F.; O'Connell, C.; Mead, T.; McNeil, H.; Vann, J.; Mangette, J.; Maillard, M.; Beaumont, V.; Munoz-Sanjuan, I.; Dominguez, C. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 9934.
- 14) WO2012/103008 *CHDI Foundation Inc.*
- 15) US2008/0194670 *Actelion Pharmaceuticals Ltd.*

- 16) Lebel, H.; Marcoux, J. F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.
- 17) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041.
- 18) Pellissier, H.; Lattanzi, A.; Dalpozzo, R. In *Asymmetric Synthesis of Three-Membered Rings*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2017, p 1.
- 19) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353.
- 20) Corey, E. J.; Jautelat, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3912.
- 21) Deng, X.-M. C., P.; Ye, S.; Sun, X.-L.; Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y.; Wu, Y.-D.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9730.
- 22) Grieco, P. A.; Finkelhor, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3781.
- 23) Shen, Y.; Liao, Q. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 31.
- 24) Huang, Y.-Z.; Tang, Y.; Zhou, Z.-L.; Xia, W.; Shi, L.-P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 893.
- 25) Kojima, S.; Hiroike, K.; Ohkata, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3565.
- 26) Couty, F. D., O.; Larmanjat, B.; Marrot, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1058.
- 27) De Vos, M. J.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 103.
- 28) Bernardi, A.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3733.
- 29) Amputch, M. A.; Matamoros, R.; Little, R. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5591.
- 30) Mamai, A.; Madalengoitia, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9009.
- 31) Ye, S.; Huang, Z.-Z.; Xia, C.-A.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2432.
- 32) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433.
- 33) Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10393.
- 34) Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2537.
- 35) Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13030.

- 36) Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2681.
- 37) Johansson, C. C. C.; Bremeyer, N.; Ley, S. V.; Owen, D. R.; Smith, S. C.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6024.
- 38) Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.
- 39) Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5874.
- 40) Hartikka, A.; Ślósarczyk, A. T.; Arvidsson, P. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1403.
- 41) Dotz, K. H.; Stendel, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227.
- 42) Barluenga, J.; Suárez-Sobrino, A. L.; Tomás, M.; García-Granda, S.; Santiago-García, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10494.
- 43) Brookhart, M.; Timmers, D.; Tucker, J. R.; Williams, G. D.; Husk, G. R.; Brunner, H.; Hammer, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6721.
- 44) Gorin, D. J.; Dube, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14480.
- 45) Ji, K.; Zheng, Z.; Wang, Z.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1245.
- 46) Xu, Z.-H.; Zhu, S.-N.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *Chem Commun* **2007**, 1960.
- 47) Müller, P.; Bernardinelli, G.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Flack, H. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1725.
- 48) Müller, P.; Bernardinelli, G.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Grass, S. *Synlett* **2005**, *2005*, 1397.
- 49) Doyle, M. P.; Austin, R. E.; Bailey, A. S.; Dwyer, M. P.; Dyatkin, A. B.; Kalinin, A. V.; Kwan, M. M. Y.; Liras, S.; Oalman, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763.
- 50) Charette, A. B.; Beauchemin, A. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: 2004.
- 51) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3495.
- 52) Nishimura, J.; Kawabata, N.; Furukawa, J. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2647.
- 53) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.

- 54) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651.
- 55) Charette, A. B.; Lemay, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1090.
- 56) Bull, J. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1895.
- 57) Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15633.
- 58) Lévesque, É.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1490.
- 59) Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; García-García, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138.
- 60) Kim, H. Y.; Salvi, L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 954.
- 61) Beaulieu, L. P. B.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11829.
- 62) Beaulieu, L. P. B.; Zimmer, L. E.; Gagnon, A.; Charette, A. B. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 14784.
- 63) Taillemaud, S.; Diercxsens, N.; Gagnon, A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14108.
- 64) Beaulieu, L. P. B.; Schneider, J. F.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7819.
- 65) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 386.
- 66) Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140.
- 67) Maruoka, K.; Fukutani, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4412.
- 68) Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3942.
- 69) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2210.
- 70) Takai, K.; Toshikawa, S.; Inoue, A.; Kokumai, R.; Hirano, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 520.
- 71) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Méjica, C.; Blanco, E. G.; García-Granda, S.; Rosario Díaz, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3828.
- 72) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117.
- 73) Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11566.

- 74) Lou, Y.; Horikawa, M.; Kloster, R. A.; Hawryluk, N. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8916.
- 75) Marek, I.; Simaan, S.; Masarwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7364.
- 76) Tarwade, V.; Liu, X.; Yan, N.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5382.
- 77) Didier, D.; Delaye, P. O.; Simaan, M.; Island, B.; Eppe, G.; Eijsberg, H.; Kleiner, A.; Knochel, P.; Marek, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1038.
- 78) Matsui, Y.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *244*, 369.
- 79) Diev, V. V.; Stetsenko, O. N.; Tung, T. Q.; Kopf, J.; Kostikov, R. R.; Molchanov, A. *P. J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2396.
- 80) Pallerla, M. K.; Fox, J. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3593.
- 81) Simaan, M.; Delaye, P. O.; Shi, M.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12345.
- 82) Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789.
- 83) Brackmann, F.; Schill, H.; Meijere, A. d. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6593.
- 84) Bertus, P.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3965.
- 85) Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synlett* **2007**, *2007*, 1346.
- 86) Fontani, P.; Carboni, B.; Vaultier, M.; Carrié, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4815.
- 87) Marko, I. E.; Giard, T.; Sumida, S.; Gies, A. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2317.
- 88) Marko, I. E.; Kumamoto, T.; Giard, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1063.
- 89) E. A. Luithle, J.; Pietruszka, J.; Witt, A. *Chem Commun* **1998**, 2651.
- 90) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8287.
- 91) Zhou, S. M.; Deng, M. Z.; Xia, L. J.; Tang, M. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845.
- 92) Uno, B. E.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3130.
- 93) Duncton, M. A.; Singh, R. *Org Lett* **2013**, *15*, 4284.

- 94) Bassan, E. M.; Baxter, C. A.; Beutner, G. L.; Emerson, K. M.; Fleitz, F. J.; Johnson, S.; Keen, S.; Kim, M. M.; Kuethe, J. T.; Leonard, W. R.; Mullens, P. R.; Muzzio, D. J.; Roberge, C.; Yasuda, N. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 87.
- 95) Volgraf, M.; Sellers, B. D.; Jiang, Y.; Wu, G.; Ly, C. Q.; Villemure, E.; Pastor, R. M.; Yuen, P.; Lu, A.; Luo, X.; Liu, M.; Zhang, S.; Sun, L.; Fu, Y.; Lupardus, P. J.; Wallweber, H. J. A.; Liederer, B. M.; Deshmukh, G.; Plise, E.; Tay, S.; Reynen, P.; Herrington, J.; Gustafson, A.; Liu, Y.; Dirksen, A.; Dietz, M. G. A.; Liu, Y.; Wang, T.-M.; Hanson, J. E.; Hackos, D.; Scarce-Levie, K.; Schwarz, J. B. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2760.
- 96) Lin, H. K.; Tian, L. M.; Krauss, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13176.
- 97) Hussain, M. M.; Li, H. M.; Hussain, N.; Urena, M.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6516.
- 98) Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198.
- 99) Parra, A.; Amenos, L.; Guisan-Ceinos, M.; Lopez, A.; Garcia Ruano, J. L.; Tortosa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15833.
- 100) de Meijere, A.; Khlebnikov, A. F.; Sünnemann, H. W.; Frank, D.; Rauch, K.; Yufit, D. *S. Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3295.
- 101) Liskey, C. W.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3375.
- 102) Miyamura, S.; Araki, M.; Suzuki, T.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 846.
- 103) He, J.; Jiang, H.; Takise, R.; Zhu, R. Y.; Chen, G.; Dai, H. X.; Dhar, T. G. M.; Shi, J.; Zhang, H.; Cheng, P. T. W.; Yu, J. Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 785.
- 104) Li, C.; Wang, J.; Barton, L. M.; Yu, S.; Tian, M.; Peters, D. S.; Kumar, M.; Yu, A. W.; Johnson, K. A.; Chatterjee, A. K.; Yan, M.; Baran, P. S. *Science* **2017**, *356*.
- 105) Fawcett, A.; Pradeilles, J.; Wang, Y.; Mutsuga, T.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Science* **2017**, *357*, 283.

- 106) Zhong, C. M.; Kunii, S.; Kosaka, Y.; Sawamura, M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11440.
- 107) Spencer, J. A.; Jamieson, C.; Talbot, E. P. A. *Org. Lett.* **2017**.
- 108) Charette, A. B.; Mathieu, S.; Fournier, J.-F. *Synlett* **2005**, *2005*, 1779.
- 109) Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15624.
- 110) Wuts, P. G. M.; Thompson, P. A. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *234*, 137.
- 111) Cornwall, R. G.; Wong, O. A.; Du, H. F.; Ramirez, T. A.; Shi, Y. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5498.
- 112) Lacasse, M. C.; Poulard, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12440.
- 113) Charette, A. B.; Francoeur, S.; Martel, J.; Wilb, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4539.
- 114) Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z. Q.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 327.
- 115) Yang, Z. Q.; Lorenz, J. C.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8621.
- 116) Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; Garcia-Garcia, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138.
- 117) Leonori, D.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1082.
- 118) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9194.
- 119) Hildebrand, J. P.; Marsden, S. P. *Synlett* **1996**, *1996*, 893.
- 120) Charette, A.; De Freitas-Gil, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2809.
- 121) Wang, X.-Z.; Deng, M.-Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2663.
- 122) Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5034.
- 123) Löhr, S.; de Meijere, A. *Synlett* **2001**, *2001*, 0489.
- 124) Fang, G. H.; Yan, Z. J.; Deng, M. Z. *Org Lett* **2004**, *6*, 357.
- 125) Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J Am Chem Soc* **2009**, *131*, 6961.

- 126) WO2009/21696 *LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.* .
- 127) Ito, H.; Kosaka, Y.; Nonoyama, K.; Sasaki, Y.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7424.
- 128) Kabalka, G. W.; Shoup, T. M.; Goudgaon, N. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1483.
- 129) Fontani, P.; Carboni, B.; Vaultier, M.; Maas, G. *Synthesis* **1991**, *1991*, 605.
- 130) Köster, R.; Arora, S.; Binger, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 205.
- 131) Utimoto, K.; Tamura, M.; Tanouti, M.; Sisido, K. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5697.
- 132) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933.
- 133) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937.
- 134) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941.
- 135) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
- 136) Qiao, J.; Lam, P. *Synthesis* **2010**, *2011*, 829.
- 137) King, A. E.; Brunold, T. C.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5044.
- 138) Benard, S.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6441.
- 139) Benard, S.; Neuville, L.; Zhu, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3393.
- 140) Racine, E.; Monnier, F.; Vors, J. P.; Taillefer, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7412.
- 141) Harris, M. R.; Li, Q.; Lian, Y.; Xiao, J.; Londregan, A. T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2450.
- 142) Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2394.
- 143) Carboni, B.; Vaultier, M.; Carrié, R. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1799.
- 144) Jego, J. M.; Carboni, B.; Vaultier, M.; Carrié, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 142.
- 145) Chavant, P.-Y.; Lhermitte, F.; Vaultier, M. *Synlett* **1993**, *1993*, 519.
- 146) Hupe, E.; Marek, I.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2861.

- 147) Moran, W. J.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2413.
- 148) Brown, H. C.; Kim, K. W.; Cole, T. E.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6761.
- 149) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Fujii, S.; Ikeda, M. *Synthesis* **1974**, *1974*, 196.
- 150) Jigajinni, V. B.; Pelter, A.; Smith, K. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 181.
- 151) Kabalka, G. W.; Sastry, K. A. R.; McCollum, G. W.; Yoshioka, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4296.
- 152) Mlynarski, S. N.; Karns, A. S.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16449.
- 153) Pietruszka, J.; Solduga, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 5998.
- 154) Matteson, D. S.; Ray, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7590.
- 155) Matteson, D. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10009.
- 156) Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339.
- 157) Lachance, H.; Lu, X.; Gravel, M.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10160.
- 158) Blomstrom, D. C.; Herbig, K.; Simmons, H. E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 959.
- 159) Pienta, N. J.; Kropp, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 655.
- 160) Kropp, P. J.; Pienta, N. J.; Sawyer, J. A.; Polniaszek, R. P. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3229.
- 161) Kropp, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *17*, 131.
- 162) Glukhovtsev, M. N.; Bach, R. D. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *269*, 145.
- 163) Tarnovsky, A. N.; Alvarez, J.-L.; Yartsev, A. P.; Sundström, V.; Åkesson, E. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *312*, 121.
- 164) Zheng, X.; Phillips, D. L. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6880.
- 165) Kwok, W. M.; Ma, C.; Parker, A. W.; Phillips, D.; Towrie, M.; Matousek, P.; Phillips, D. L. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 7471.

- 166) Phillips, D. L.; Fang, W.-H.; Zheng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4197.
- 167) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102.
- 168) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- 169) Zhang, Y.; Qian, R.; Zheng, X.; Zeng, Y.; Sun, J.; Chen, Y.; Ding, A.; Guo, H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 54.
- 170) Del Hoyo, A. M.; Herraiz, A. G.; Suero, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1610.
- 171) Del Hoyo, A. M.; García Suero, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2122.
- 172) Sarabia, F. J.; Ferreira, E. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2865.
- 173) Luo, J.; Zhang, J. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 873.
- 174) Clark, C. C.; Marton, A.; Meyer, G. J. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3383.
- 175) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796.
- 176) Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502.
- 177) Nagy, K. D.; Shen, B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 976.
- 178) Razzaq, T.; Kappe, C. O. *Chemistry, an Asian journal* **2010**, *5*, 1274.
- 179) Movsisyan, M.; Delbeke, E. I.; Berton, J. K.; Battilocchio, C.; Ley, S. V.; Stevens, C. V. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4892.
- 180) Anderson, N. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 852.
- 181) Ley, S. V. *Chem. Rec.* **2012**, *12*, 378.
- 182) Newman, S. G.; Jensen, K. F. *Green. Chem.* **2013**, *15*, 1456.
- 183) Oelgemoller, M.; Shvydkiv, O. *Molecules* **2011**, *16*, 7522.
- 184) Su, Y.; Straathof, N. J.; Hessel, V.; Noel, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562.
- 185) Cambie, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J.; Hessel, V.; Noel, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276.

- 186) Oelgemöller, M.; Goodine, T.; Malakar, P. *Flow Photochemistry - a Green Technology with a Bright Future*, 2017.
- 187) Lebel, H.; Piras, H.; Borduy, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1109.
- 188) Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds. Properties and Synthesis*; Academic Press, New York ed., 1987.
- 189) Doyle, M. P.; McKervey, A.; Ye, T. *Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*; Wiley: New York 1998.
- 190) Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981.
- 191) Mix, K. A.; Aronoff, M. R.; Raines, R. T. *ACS chemical biology* **2016**, *11*, 3233.
- 192) Bug, T.; Hartnagel, M.; Schlierf, C.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4068.
- 193) De Boer, T. J.; Backer, H. J. *Org. Synth.* **1956**, *36*, 16.
- 194) Gutsche, C. D. *Org. React.* **1954**, 364.
- 195) Sammakia, T. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: 2001.
- 196) In *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2002.
- 197) Bray, P. A.; Sokas, R. K. *J. Occup. Environ. Med.* **2015**, *57*, 15.
- 198) LeWinn, E. B. *Am J. Med. Sci.* **1949**, *218*, 556.
- 199) Lewis, C. E. *J. Occup. Environ. Med.* **1964**, *6*, 91.
- 200) Schoental, R. *Nature* **1960**, *188*, 420.
- 201) Proctor, L. D.; Warr, A. J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 884.
- 202) Fitzpatrick, D. E.; Battilocchio, C.; Ley, S. V. *ACS central science* **2016**, *2*, 131.
- 203) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688.
- 204) Deadman, B. J.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2298.

- 205) Muller, S. T.; Wirth, T. *ChemSusChem*. **2015**, *8*, 245.
- 206) Maurya, R. A.; Park, C. P.; Lee, J. H.; Kim, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5952.
- 207) Rossi, E.; Woehl, P.; Maggini, M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1146.
- 208) Mastronardi, F.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5590.
- 209) Dallinger, D.; Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5814.
- 210) Lehmann, H. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1449.
- 211) Delville, M. M.; van Hest, J. C.; Rutjes, F. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1813.
- 212) Maurya, R. A.; Min, K.-I.; Kim, D.-P. *Green Chem.* **2014**, *16*, 116.
- 213) Wirth, T.; Müller, S.; Smith, D.; Hellier, P. *Synlett* **2014**, *25*, 871.
- 214) Hock, K. J.; Mertens, L.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13783.
- 215) Mertens, L.; Hock, K. J.; Koenigs, R. M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9542.
- 216) Pieber, B.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1076.
- 217) Hock, K. J.; Mertens, L.; Metze, F. K.; Schmittmann, C.; Koenigs, R. M. *Green Chem.* **2017**, *19*, 905.
- 218) Audubert, C.; Gamboa Marin, O. J.; Lebel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6294.
- 219) Muller, S. T.; Murat, A.; Maillos, D.; Lesimple, P.; Hellier, P.; Wirth, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7016.
- 220) Deadman, B. J.; O'Mahony, R. M.; Lynch, D.; Crowley, D. C.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3423.
- 221) Müller, S. T. R.; Murat, A.; Hellier, P.; Wirth, T. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 495.
- 222) O'Mahony, R. M.; Lynch, D.; Hayes, H. L. D.; Ní Thuama, E.; Donnellan, P.; Jones, R. C.; Glennon, B.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, n/a.

- 223) Bartrum, H. E.; Blakemore, D. C.; Moody, C. J.; Hayes, C. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9586.
- 224) Bartrum, H. E.; Blakemore, D. C.; Moody, C. J.; Hayes, C. J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2276.
- 225) Levesque, E.; Laporte, S. T.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 837.
- 226) Poh, J. S.; Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7920.
- 227) Roda, N. M.; Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Labes, R.; Ingham, R. J.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2550.
- 228) Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Lou, S.-B.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1120.
- 229) Battilocchio, C.; Feist, F.; Hafner, A.; Simon, M.; Tran, D. N.; Allwood, D. M.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 360.
- 230) Rackl, D.; Yoo, C. J.; Jones, C. W.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3055.
- 231) Maruoka, K.; Concepcion, A. B.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4725.
- 232) von Pechmann, H. *Ber. Dtsch Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2640.
- 233) von Pechmann, H. *Ber. Dtsch Chem. Ges.* **1894**, *27*, 1888.
- 234) Staudinger, H. *Ber. Dtsch Chem. Ges.* **1916**, *49*, 1884.
- 235) Day, A. C.; Raymond, P.; Southam, R. M.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc. C* **1966**, 467.
- 236) Applequist, D. E.; Babad, H. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 288.
- 237) Holton, T. L.; Schechter, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4725.
- 238) Wommack, A. J.; Kingsbury, J. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10573.
- 239) Javed, M. I.; Brewer, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1789.
- 240) Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12222.
- 241) Barton, D. H. R.; Guzniec, F. S.; Shahak, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 1794.

- 242) Quast, H.; Kees, F. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 774.
- 243) Huisgen, R.; Pöchlauer, P.; Mlostoń, G.; Polborn, K. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 983.
- 244) Day, A. C.; Whiting, M. C. *Org. Syn.* **1970**, *50*, 3.
- 245) Adams, L. A.; Aggarwal, V. K.; Bonnert, R. V.; Bressel, B.; Cox, R. J.; Shepherd, J.; de Vicente, J.; Walter, M.; Whittingham, W. G.; Winn, C. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9433.
- 246) Nakano, Y.; Hamaguchi, M.; Nagai, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1135.
- 247) Andrews, S. D.; Day, A. C.; McDonald, A. N. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 787.
- 248) Franck-Neumann, M.; Miesch, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1247.
- 249) Day, A. C.; Inwood, R. N. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1065.
- 250) Dietrich-Buchecker, C.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 745.
- 251) Benoit, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1364.
- 252) Sandford, C.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5481.
- 253) Greb, A.; Poh, J. S.; Greed, S.; Battilocchio, C.; Pasau, P.; Blakemore, D. C.; Ley, S. *V. Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16602.
- 254) Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2785.
- 255) Wang, Y.; Wen, X.; Cui, X.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1049.
- 256) Matsubara, S.; Otake, Y.; Hashimoto, Y.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 747.

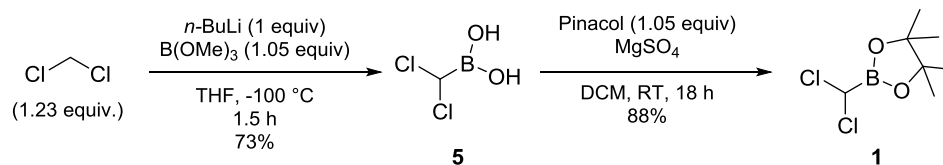
Annexe 1 : experimental section of Chapter 2

Reagents

Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification. Et_2Zn was purchased neat from Akzo Nobel and used as received. TFA was purified by distillation from traces of trifluoroacetic anhydride and stored in a Schlenk flask under argon.

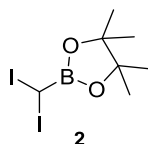
CAUTION: Neat Et_2Zn is extremely pyrophoric; care should be taken while using it.

Preparation of 2-(Diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2)



2-(Dichloromethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1). In a flame dried 500 mL three-necked round-bottom flask, was added dry CH₂Cl₂ (5 mL, 78 mmol, 1.23 equiv) in THF (100 mL). The mixture was cooled at -100 °C (EtOH/liqN₂ bath), then *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 25.37 mL, 63.42 mmol, 1 equiv) was added dropwise *via* an addition funnel over 45 min. The reaction was stirred for 40 min at this temperature, then trimethylborate (7.59 mL, 66.83 mmol, 1.05 equiv) was added in one portion and the reaction was stirred another 40 min at -100 °C. The reaction was quenched with 5N HCl solution (15 mL), the cooling bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was extracted with ether (x3), organic layers were combined, washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to provide the crude boronic acid **5** (7.87 g, purity 76%w, corrected yield 73%) as a reddish-brown syrup which was used without purification.

In a flame dried 100 mL round-bottom flask, was added the crude boronic acid (7.29 g, purity 76%w, 43.03 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (47 mL). Anhydrous magnesium sulfate (2 big spatulas) and pinacol (5.34 g, 45.18 mmol, 1.05 equiv) were added to the previous solution. The reaction was stirred at room temperature for 18 h. Then the reaction was diluted with CH₂Cl₂, filtered and concentrated in vacuum to provide a yellowish oil which was purified by distillation (b.p. 103 °C at 20 mmHg) to provide the desired product (7.99 g ; 88%) as a colorless liquid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.34 (s, 1H, CH), 1.33 (s, 12H, CH₃). Product corresponds to literature characterization data.¹

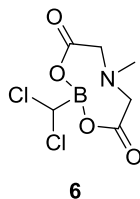


¹ (a) Wuts, P. G. M.; Thompson, P. A. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 234, 137; (b) Raheem, I. T.; Goodman, S. N.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 126, 706.

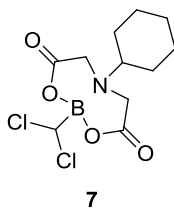
2-(Diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2). In a flame-dried 250 mL round-bottom flask were added 2-(dichloromethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (7 g, 33.19 mmol, 1 equiv), sodium iodide (11.44 g, 76.34 mmol, 2.3 equiv) and dry acetone (70 mL). The reaction was heated to reflux for 48h. Then reaction was cooled at room temperature and was filtered through a celite pad to remove salts. The filtrate was concentrated in vacuum and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ and magnesium sulfate was added to dry the solution. Then ground sodium thiosulfate was added to quench the residual iodine. The mixture was shaken until disappearance of the orange color, filtered through a celite pad and concentrated in vacuum to afford the desired product (12.25 g ; 94%) as a pale yellow crystalline solid. **Mp:** 74–76 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.3 (s, 1H, CH), 1.30 (s, 12H, CH₃). **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz) δ 85.5, 24.3 (the carbon directly attached to the boron atom was not detected, likely due to quadrupolar relaxation); **¹¹B NMR** (CDCl₃, 128 MHz): δ 29.7; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2975, 2925, 2864, 1466, 1371, 1370, 1270, 1136, 1086, 963, 892, 842, 675, 661, 593, 575, 484; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for C₇H₁₄BI₂O₂ [M+H]⁺: 394.9171 m/z, found 394.9167 m/z;. **Anal.** calcd for C₇H₁₃BI₂O₂: C, 21.35; H, 3.33; Found: C, 21.44; H, 3.17.

Note: *2-(Diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane can be stored protected from light and under argon for months without significant degradation.*

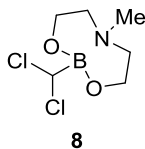
Preparation of compounds 6, 7, 8 & 4



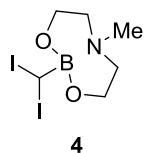
2-(dichloromethyl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (6): In a 25 mL round-bottom flask equipped with a Dean-Stark apparatus and a condenser, were added boronic acid **5** (1 g, 7.77 mmol, 1 equiv) and *N*-methyliminodiacetic acid (1.14 g, 7.77 mmol, 1 equiv) in a mixture toluene:DMF (95:5) (7.34 mL:0.39 mL). The reaction was refluxed for 16 h. The reaction was concentrated to a residue which was triturated in acetone for 2 h and Et₂O was added to crash the compound. The white solid in suspension was filtered and rinsed with Et₂O to provide compound **6** (726 mg, 39%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 5.94 (s, 1H, CH), 4.42 (d, 2H, *J* = 16 Hz, CH₂), 4.12 (d, 2H, *J* = 16 Hz, CH₂), 3.04 (s, 3H, CH₃).



6-cyclohexyl-2-(dichloromethyl)-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (7): In a round-bottom flask equipped with a Dean-Stark apparatus and a condenser, were added boronic acid **5** (470 mg, 2.88 mmol, 1 equiv) and *N*-cyclohexyliminodiacetic acid in a mixture toluene:DMF (95:5) (3.43 mL:0.18 mL). The reaction was heated to reflux. After 1 h, the mixture is homogeneous and the reaction was refluxed for 16 h. After 12 h of heating, the reaction was heterogeneous with a brown gum on the bottom of the boiler. A large amount of MeOH was added and the crude mixture was triturated in MeOH to provide a beige suspension which was filtered. The solid was washed with ether and dried in vacuum to provide compound **7** (813mg ; 92%) as a white solid. ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ 5.92 (s, 1H, CH), 4.38 (d, 2H, *J* = 16 Hz, CH₂), 4.15 (d, 2H, *J* = 16 Hz, CH₂), 3.60 – 3.50 (m, 1H, CH_{Cy}), 2.15 – 2.05 (m, 2H, CH_{2 Cy}), 1.95 – 1.85 (m, 2H, CH_{2 Cy}), 1.75 – 1.60 (m, 3H, CH₃), 1.50 – 1.40 (m, 2H, CH_{2 Cy}), 1.35 – 1.20 (m, 2H, CH_{2 Cy}).



2-(dichloromethyl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane (8): In a flame dried 100 mL round-bottom flask, was added boronic acid **5** (3.97 g, 24.85 mmol, 1 equiv), dry CH₂Cl₂ (30 mL), magnesium sulfate (9 g) and *N*-Methyldiethanolamine (2.71 mL, 2.81 mmol, 0.95 equiv). The reaction was stirred 16 h at rt. Then, the reaction was diluted with CH₂Cl₂, filtered and concentrated in vacuum to provide compound **8** (4.67 g ; 89%) as a beige solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (s, 1H, **CH**), 4.05 (dd, *J* = 6.9, 5.4 Hz, 4H, **CH**₂), 3.25 (dt, *J* = 10.9, 5.4 Hz, 2H, **CH**₂), 3.16 (dt, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 2H, **CH**₂), 3.06 (s, 3H, **CH**₃).

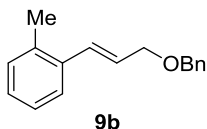


2-(diiodomethyl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane (4): In a flame-dried 20 mL-mw tube were added boronic acid **5** (1 g, 4.72 mmol, 1 equiv), sodium iodide (1.63 g, 10.9 mmol, 2.3 equiv) and acetone (10 mL). The reaction was heated to reflux for 48 h. The reaction was diluted with CH₂Cl₂ & acetone and was filtered through a celite pad to remove salts. This mixture was concentrated in vacuum to provide a crude orange/yellow mixture. The residue was triturated in Et₂O for 12 h to form a fine powder which was filtrated to provide compound **4** (534 mg, 29%) as an orange solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (s, 1H, **CH**), 4.05 (dd, *J* = 6.9, 5.4 Hz, 4H, **CH**₂), 3.25 (dt, *J* = 10.9, 5.4 Hz, 2H, **CH**₂), 3.16 (dt, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 2H, **CH**₂), 3.06 (s, 3H, **CH**₃).

Starting material preparation

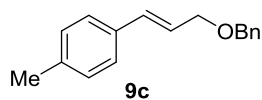
General procedure for allylic alcohol benzylation (General procedure A)

In a flame-dried round bottom flask was added NaH (60% in mineral oil dispersion) (1.3 equiv) in dry THF (0.25 M). The mixture was cooled at 0°C (ice/water bath) and substrate (1 equiv.) was added. The cooling bath was removed and the reaction was stirred at room temperature for 30 min. Then the reaction was cooled at 0°C and benzyl bromide (1.5 equiv) was added dropwise. The cooling bath was removed and the reaction was stirred at room temperature for 18h. The reaction was quenched with aqueous ammonium chloride (10 mL). The reaction was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). Organic layers were combined, washed with brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to provide the crude product. The crude mixture was purified by flash chromatography to provide the desired product.

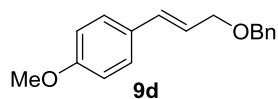


(E)-1-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-2-methylbenzene (9b). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.² The reaction was performed using **general procedure A** and with (*E*)-3-(*o*-tolyl)prop-2-en-1-ol (592 mg, 4 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 25% EtOAc in Hex) to provide a pale yellow oil (813 mg, 85% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.49 - 7.44 (m, 1H, ArH), 7.42 - 7.33 (m, 4H, ArH), 7.33 - 7.29 (m, 1H, ArH), 7.21 - 7.10 (m, 3H, ArH), 6.85 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.22 (dt, *J* = 15.8, 6.1 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.60 (s, 2H, CH_{2Bn}), 4.22 (dd, *J* = 6.1, 1.5 Hz, 2H, CH_{2allyl}), 2.36 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 138.5, 136.0, 135.6, 130.5, 130.4, 128.6, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 126.2, 125.9, 72.2, 71.1, 20.0; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3027, 2924, 2852, 1485, 1453, 1359, 1117, 1096, 1069, 965, 735, 695, 606, 448; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₈AgO [M+Ag]⁺: 345.0403 m/z, found 345.0409 m/z.

² Lightburn, T. E.; De Paolis, O. A.; Cheng, K. H.; Tan, K. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2686.



(E)-1-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-4-methylbenzene (9c). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.³ The reaction was performed using **general procedure A** and with (*E*)-3-(*p*-tolyl)prop-2-en-1-ol (600 mg, 4 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 25% EtOAc in Hex) to provide a pale yellow oil (748 mg, 76% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40 – 7.32 (m, 4H, ArH), 7.32 – 7.27 (m, 3H, ArH), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.28 (dt, *J* = 15.9, 6.1 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.57 (s, 2H, CH_{2Bn}), 4.19 (dd, *J* = 6.1, 1.4 Hz, 2H, CH_{2allyl}), 2.34 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 138.5, 137.7, 134.1, 132.7, 130.0, 128.6, 128.0, 127.8, 126.6, 125.1, 72.2, 71.0, 21.3; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3027, 2920, 2851, 1512, 1453, 1359, 1103, 1068, 966, 791, 733, 696, 605, 494, 461; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₈AgO [M+Ag]⁺: 345.0403 m/z, found 345.0412 m/z.

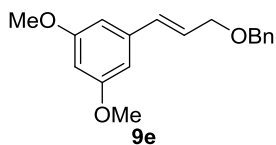


(E)-1-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-4-methoxybenzene (9d). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.⁴ The reaction was performed using **general procedure A** and with (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (422 mg, 2.57 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (327 mg, 50% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.40 – 7.27 (m, 7H, ArH), 6.89 – 6.82 (m, 2H, ArH), 6.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.20 (dt, *J* = 15.9, 6.2 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.57 (s, 2H, CH_{2Bn}), 4.18 (dd, *J* = 6.2, 1.4 Hz, 2H, CH_{2allyl}), 3.81 (s, 3H, O-CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 159.5, 138.5, 132.4, 129.7, 128.6, 128.0, 127.8, 127.8, 123.9, 114.1, 72.2, 71.1, 55.4; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3031, 2933, 2836, 1606, 1510, 1454, 1360, 1245, 1174, 1102, 1067, 1029, 966, 908, 839, 800, 731,

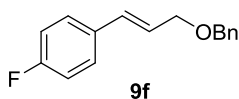
³ Ambler, B. R.; Altman, R. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5578.

⁴ Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12160.

696, 537, 462; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₈AgO₂ [M+Ag]⁺: 361.0352 m/z, found 361.0361 m/z.



(E)-1-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-3,5-dimethoxy benzene (9e). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.⁵ The reaction was performed using **general procedure A** and with (*E*)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (777 mg, 4 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (1.10 g, 97% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43 – 7.27 (m, 4H, ArH), 7.33 – 7.27 (m, 1H, ArH), 6.63 – 6.52 (m, 3H, ArH), 6.40 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.33 (dt, *J* = 16.0, 5.9 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.59 (s, 2H, CH_{2Bn}), 4.20 (dd, *J* = 6.0, 1.4 Hz, 2H, CH_{2allyl}), 3.80 (s, 6H, O-CH₃); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 161.0, 138.9, 138.4, 132.5, 128.6, 127.9, 127.8, 126.8, 104.7, 100.2, 72.4, 70.7, 55.5.; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2936, 2838, 1589, 1454, 1425, 1345, 1203, 1149, 1113, 1059, 965, 828, 733, 697, 601, 462; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₈H₂₁O₃ [M+H]⁺: 285.1485 m/z, found 285.1474 m/z.

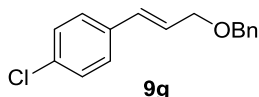


(E)-1-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-4-fluorobenzene (9f). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.⁶ The reaction was performed using **general procedure A** and with (*E*)-3-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-ol (370 mg, 2.43 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 15% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (553 mg, 94% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42 – 7.27 (m, 7H, ArH), 7.06 – 6.94 (m, 2H, ArH), 6.60 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.25 (dt, *J* =

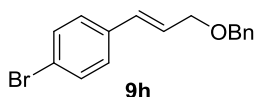
⁵ Sauerberg, P.; Mogensen, J. P.; Jeppesen, L.; Bury, P. S.; Fleckner, J.; Olsen, G. S.; Jeppesen, C. B.; Wulff, E. M.; Pihera, P.; Havranek, M.; Polivka, Z.; Pettersson, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3198.

⁶ Craig, D.; Slavov, N. K. *Chem Commun* **2008**, 6054.

15.9, 6.0 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 4.58 (s, 2H, CH_2Bn), 4.19 (dd, $J = 6.0, 1.2$ Hz, 2H, CH_2allyl); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ 138.4, 131.5, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0 (dd, $J = 24.7, 10.0$ Hz), 127.8, 126.0, 115.7, 115.5, 72.4, 70.8; ^{19}F NMR ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3/\text{CDCl}_3$, 471 MHz) δ -114.5; FTIR (cm^{-1}) (neat): 3032, 2851, 1601, 1507, 1453, 1360, 1226, 1156, 1113, 1093, 1068, 966, 608, 522, 462; HRMS (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{AgFO}$ [$\text{M}+\text{Ag}$] $^+$: 349.0152 m/z, found 349.0162 m/z.

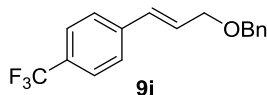


(E)-1-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-4-chlorobenzene (9g). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.⁸ The reaction was performed using **general procedure A** and with (*E*)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-ol (512 mg, 3 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 20% EtOAc in Hex) to provide a yellow oil (612 mg, 78% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.42 – 7.23 (m, 9H, ArH), 6.59 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 6.30 (dt, $J = 15.9, 5.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 4.58 (s, 2H, CH_2Bn), 4.19 (dd, $J = 5.9, 1.5$ Hz, 2H, CH_2allyl); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 138.3, 135.4, 133.4, 131.3, 128.8, 128.6, 128.0, 127.8, 127.8, 126.9, 72.5, 70.7; FTIR (cm^{-1}) (neat): 3030, 2922, 2858, 1703, 1594, 1490, 1453, 1360, 1088, 1067, 1012, 967, 844, 825, 735, 696, 604, 502, 454; HRMS (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{AgClO}$ [$\text{M}+\text{Ag}$] $^+$: 364.9857 m/z, found 364.9862 m/z.

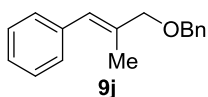


(E)-1-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-4-bromobenzene (9h). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.⁸ The reaction was performed using **general procedure A** and with (*E*)-3-(4-bromophenyl)prop-2-en-1-ol (852 mg, 4 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 25% EtOAc in Hex) to provide a pale yellow oil (1.14 g, 94% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.46 – 7.41 (m, 2H, ArH), 7.40 – 7.27 (m, 5H, ArH), 7.27 – 7.21 (m, 2H, ArH), 6.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 6.32 (dt, $J = 15.9, 5.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 4.58 (s, 2H, CH_2Bn), 4.18 (dd, $J = 5.9, 1.5$ Hz, 2H, CH_2allyl); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 138.3, 135.8, 131.8, 131.3, 128.6,

128.2, 128.0, 127.9, 127.1, 121.6, 72.5, 70.7; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3029, 2922, 2858, 1486, 1453, 1359, 1069, 1008, 966, 844, 734, 696, 498; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₆H₁₅BrOAg [M+Ag]⁺: 408.9352 m/z, found 408.9357 m/z



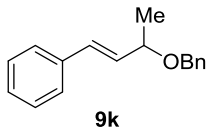
(E)-1-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl) benzene (9i). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.² The reaction was performed using **general procedure A** and with (*E*)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-ol (241 mg, 1.19 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 20% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (241 mg, 69% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.42 – 7.27 (m, 5H, ArH), 6.68 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.42 (dt, *J* = 16.0, 5.7 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.60 (s, 2H, CH_{2Bn}), 4.22 (dd, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 2H, CH_{2allyl}); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 140.4, 138.2, 130.8, 129.7, 129.4, 129.1, 128.6, 128.0, 127.9, 126.7, 125.7 (q), 72.7, 70.5; **¹⁹F NMR** (C₆H₅F/CDCl₃, 376 MHz) δ 62.6; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3032, 2854, 1615, 1322, 1162, 1115, 1064, 1015, 968, 855, 733, 697, 595; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₅F₃OAg [M+Ag]⁺: 399.0120 m/z, found 399.0129 m/z.



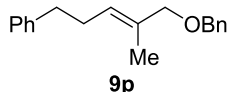
(E)-3-(Benzyloxy)-2-methylprop-1-en-1-ylbenzene (9j). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.⁷ The reaction was performed using **general procedure A** and with (*E*)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol (222.3 mg, 1.5 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 25% EtOAc in Hex) to provide a yellow oil (250 mg, 70% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42 – 7.34 (m, 5H, ArH), 7.34 – 7.27 (m, 3H, ArH), 7.25 – 7.19 (m, 1H, ArH), 6.54 (s, 1H, CH_{alkene}), 4.56 (s, 2H, CH_{2Bn}), 4.09 (s, 2H, CH_{2allyl}), 1.93 (s, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 138.6, 137.7, 135.3, 129.1, 128.5, 128.3, 127.9, 127.7, 127.2, 126.6, 76.5, 72.0, 15.7;

⁷ Zhao, H.; Wang, Y.; Sha, J.; Sheng, S.; Cai, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7517.

FTIR (cm⁻¹) (neat): 3060, 3026, 2915, 2853, 1738, 1493, 1451, 1350, 1229, 1091, 1071, 1026, 916, 847, 736, 695, 606, 514; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₈AgO [M+Ag]⁺: 345.0403 m/z, found 345.0414 m/z.



(E)-3-(Benzyloxy)but-1-en-1-yl)benzene (9k). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.⁸ The reaction was performed using **general procedure A** and with (*E*)-4-phenylbut-3-en-2-ol (582 mg, 3.93 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 25% Ether in Hex) to provide a yellow oil (595 mg, 64% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44 – 7.38 (m, 2H, ArH), 7.38 – 7.30 (m, 6H, ArH), 7.30 – 7.21 (m, 2H, ArH), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.17 (dd, *J* = 16.0, 7.7 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.62 – 4.45 (m, 2H, CH_{2Bn}), 4.11 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH_{allyl}), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (CDCl₃, 101 MHz): δ 138.9, 136.8, 131.8, 131.6, 128.7, 128.5, 127.8, 127.6, 126.6, 76.0, 70.2, 21.9; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2973, 2938, 2923, 2865, 1494, 1453, 1370, 1320, 1058, 1032, 1015, 967, 746, 692, 456; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₈AgO [M+Ag]⁺: 345.0403 m/z, found 345.0413 m/z.

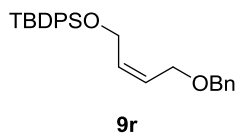


(E)-5-(Benzyloxy)-4-methylpent-3-en-1-yl)benzene (9p). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.⁹ The reaction was performed using **general procedure A** and with (*E*)-2-methyl-5-phenylpent-2-en-1-ol (264.4 mg, 1.5 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (249 mg, 62% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42 – 7.24 (m, 7H, ArH), 7.24 – 7.14 (m, 3H, ArH), 5.49 (td, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.42 (s, 2H, CH_{2Bn}), 3.90 (s, 2H CH_{2allyl}), 2.75 – 2.64 (m, 2H, CH₂), 2.40 (dd, *J* = 15.2, 7.4 Hz, 2H,

⁸ Bouziane, A.; Carboni, B.; Bruneau, C.; Carreaux, F.; Renaud, J.-L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11745.

⁹ Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584.

CH₂), 1.64 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 142.2, 138.7, 133.0, 128.6, 128.4, 128.5, 127.9, 127.6, 127.6, 126.0, 76.3, 71.5, 35.8, 29.7, 14.0; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2967, 2922, 2861, 1496, 1453, 1352, 1060, 1032, 1014, 734.35, 695, 466; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₉H₂₂AgO [M+Ag]⁺: 373.0716 m/z, found 373.0729 m/z.

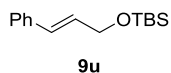


(Z)-((4-(Benzyloxy)but-2-en-1-yl)oxy)(tert-butyl) diphenylsilane (9r). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.¹⁰ The reaction was performed using **general procedure A** and with (Z)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)but-2-en-1-ol (839 mg, 2.6 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 20% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (667 mg, 62% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.71 – 7.63 (m, 4H, ArH), 7.46 – 7.33 (m, 6H, ArH), 7.33 – 7.22 (m, 5H, ArH), 5.82 – 5.74 (m, 1H, CH_{alkene}), 5.65 – 5.59 (m, 1H, CH_{alkene}), 4.39 (s, 2H, CH_{2Bn}), 4.26 – 4.21 (m, 2H, CH_{2allyl}), 3.94 – 3.88 (m, 2H, CH_{2allyl}), 1.04 (s, 9H, CH_{3 tBu}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 138.3, 135.7, 133.8, 132.4, 129.8, 128.5, 127.8, 127.2, 72.3, 66.0, 60.5, 26.9, 19.3; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2924, 2860, 1427, 1107, 1057, 1009, 822, 738, 697, 611, 503, 487, 432; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₂₇H₃₂O₂SiAg [M+Ag]⁺: 523.1217 m/z, found 523.1232 m/z.

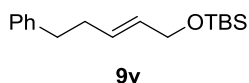
General procedure for allylic alcohol silylation (General procedure B)

In a flame-dried 25 mL round bottom flask was added substrate (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (0.3 M). Then imidazole (1.5 equiv) and trialkylsilyl chloride (1.3 equiv) were added. The reaction was stirred at room temperature for 18 h. The reaction was quenched with water. The reaction was extracted with ether (2 x 15 mL). Organic layers were combined, washed with brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to provide a crude oil which was purified by flash chromatography to provide the desired product.

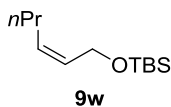
¹⁰ Trost, B. M.; Waser, J.; Meyer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16424.



***tert*-Butyl(cinnamyloxy)dimethylsilane (9u).** The reaction was performed using **general procedure B** and with (*E*)-cinnamyl alcohol (500 mg, 3.76 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 10% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (700 mg, 76% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42 – 7.35 (m, 2H, ArH), 7.34 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.25 – 7.17 (m, 1H, ArH), 6.59 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.28 (dt, *J* = 15.8, 5.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.36 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 2H, CH_{2allyl}), 0.94 (s, 9H, CH₃ *t*Bu), 0.11 (s, 6H, CH₃ TBS). Product corresponds to literature characterization data.¹¹



(*E*)-*tert*-Butyldimethyl((5-phenylpent-2-en-1-yl)oxy) silane (9v). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure. The reaction was performed using **general procedure B** and with (*E*)-5-phenylpent-2-en-1-ol (150 mg, 0.92 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 10% Ether in Hex) to provide a colorless oil (221 mg, 86% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.32 – 7.23 (m, 2H, ArH), 7.22 – 7.13 (m, 3H, ArH), 5.69 (dt, *J* = 14.8, 6.5 Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.58 (dt, *J* = 15.3, 5.2 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.12 (dd, *J* = 5.2, 1.1 Hz, 2H, CH_{2allyl}), 2.74 – 2.65 (m, 2H, CH_{2allyl}), 2.36 (dd, *J* = 15.0, 7.1 Hz, 2H, CH₂), 0.91 (s, 9H, CH₃ *t*Bu), 0.06 (s, 6H, CH₃ TBS). Product corresponds to literature characterization data.¹²

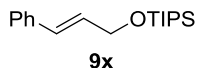


(*Z*)-*tert*-Butyl(hex-2-en-1-yloxy)dimethylsilane (9w). The reaction was performed using **general procedure B** and with (*Z*)-hex-2-en-1-ol (247 mg, 2.46 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 10% Ether in Hex) to provide a colorless oil (363 mg, 69% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.55 – 5.49 (m, 1H,

¹¹ Yu, J.; Ko, S. Y. *Tetrahedron- Asymmetry* **2012**, *23*, 650.

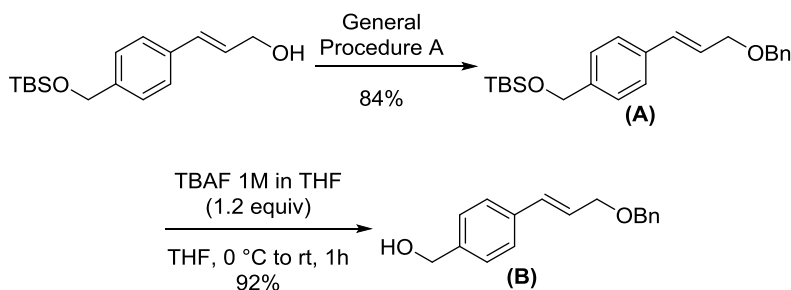
¹² Uenishi, J. i.; Kubo, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6697.

$\text{CH}_{\text{alkene}}$), 5.47 – 5.38 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 4.27 – 4.18 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{allyl}}$), 2.04 – 1.98 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{allyl}}$), 1.42 – 1.33 (m, 2H, CH_2), 0.90 (s, 9H, CH_3_{tBu}), 0.07 (s, 6H, CH_3_{TBS}). Product corresponds to literature characterization data.¹³



(Cinnamyloxy)triisopropylsilane (9x). The reaction was performed using **general procedure B** and with (*E*)-cinnamyl alcohol (400 mg, 2.98 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 10% Ether in Hex) to provide a colorless oil (668 mg, 77% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40 - 7.36 (m, 2H, ArH), 7.33 – 7.28 (m, 2H, ArH), 7.24 – 7.19 (m, 1H, ArH), 6.65 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 6.30 (dt, *J* = 15.8, 4.8 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 4.44 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{allyl}}$), 1.16 (m, 3H, CH_{TIPS}), 1.10 (m, 18H, $\text{CH}_3_{\text{TIPS}}$). Product corresponds to literature characterization data.¹⁴

Preparation of substrates (9y), 9z), (9aa), (9ab) and (9ac)



(*E*)-((4-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzyl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane (A). The starting allylic alcohol was synthesized according to a previously known procedure.¹⁵ The reaction was performed using **general procedure A** and with (*E*)-3-(4-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)prop-2-en-1-ol (410 mg, 1.47 mmol) as starting material. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 10% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (455 mg, 84% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.40 – 7.34 (m,

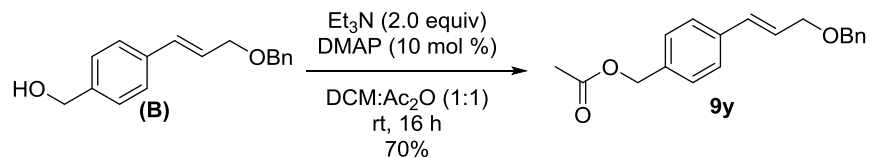
¹³ Six, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1159.

¹⁴ Ikawa, T.; Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6901.

¹⁵ Maurya, S. K.; Dow, M.; Warriner, S.; Nelson, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 775.

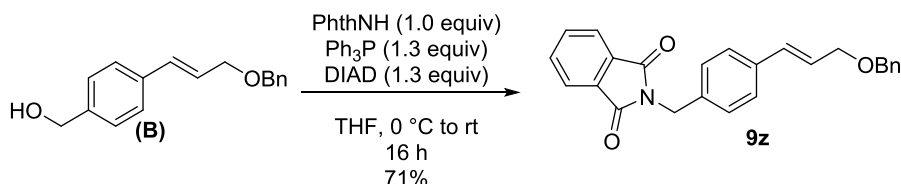
7H, ArH), 7.34 – 7.27 (m, 2H, ArH), 6.62 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.32 (dt, $J = 15.9$, 6.1 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.73 (s, 2H, CH_{2Bn}), 4.58 (s, 2H, CH₂-OTBS), 4.20 (dd, $J = 6.1$, 1.3 Hz, 2H, CH_{2allyl}), 0.94 (s, 9H, CH_{3 tBu}), 0.10 (s, 6H, CH_{3 TBS}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 141.16, 138.45, 135.57, 132.61, 128.57, 127.97, 127.94, 127.79, 126.54, 126.42, 125.72, 72.29, 70.99, 64.92, 26.11, 18.57, -5.08; ; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2953, 2928, 2855, 1462, 1360, 1254, 1086, 968, 836, 776, 734, 697; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₂₃H₃₂O₂SiAg [M+Ag]⁺: 475.1217 m/z, found 475.1235 m/z.

(E)-4-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)phenyl)methanol (B). In a flame-dried round bottom flask was added compound (A) (455 mg, 1.23 mmol) in 3.8 mL of dry THF. The solution was cooled at 0 °C and TBAF (1 M in THF) (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise. The cooling bath was removed and the reaction was stirred and monitored by TLC (10% EtOAc in Hex) until completion (60 min). The reaction was quenched with 4 mL of water and transferred to a separating funnel. This mixture was extracted with EtOAc (3x 7 mL). Organic layers were combined, washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (5% to 100% EtOAc in Hex) to provide the desired product (290 mg, 92% yield) as a colorless oil.). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.46 – 7.28 (m, 9H, ArH), 6.64 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.34 (dt, $J = 15.9$, 6.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.66 (s, 2H, CH_{2Bn}), 4.59 (s, 2H, CH₂), 4.27 – 4.14 (m, 2H, CH_{2 allyl}), 1.85 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 140.5, 138.3, 136.3, 132.2, 128.6, 128.0, 127.8, 127.3, 126.8, 126.2, 72.4, 70.9, 65.2; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3369, 3028, 2855, 1454, 1360, 1102, 1050, 969, 737, 698; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₁₇O [M-H₂O+H]⁺: 237.1273 m/z, found 237.1268 m/z.



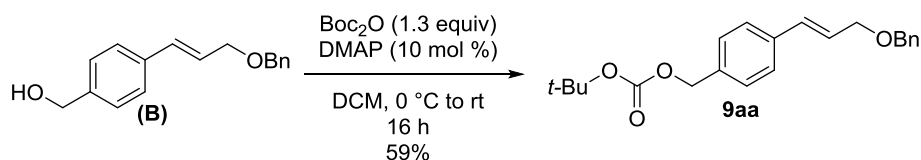
(E)-4-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzyl acetate (9y). In a flame-dried round bottom flask was added compound (B) (65 mg, 0.26 mmol) in a mixture of dry DCM (1 mL) and acetic anhydride (1 mL). Triethylamine (71 μL, 0.51 mmol, 2 equiv) and DMAP (3 mg, 10 mol %) were added. Then the reaction was stirred at rt for 16h. The reaction was quenched with water

and diluted with EtOAc. Layers were separated; the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x 7 mL). Organic Layers were combined and washed successively with a saturated solution of sodium bicarbonate (10 mL) and brine (10 mL), dried over dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 40% EtOAc in Hex) to provide the desired product (53 mg, 70% yield) as a colorless oil. **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.44 – 7.30 (m, 9H, ArH), 6.66 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.37 (dt, *J* = 15.9, 5.9 Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.12 (s, 2H, CH₂-OAc), 4.61 (s, 2H, CH₂Bn), 4.23 (dd, *J* = 6.0, 1.4 Hz, 2H, CH₂ allyl), 2.13 (s, 3H, Ac); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 171.0, 138.3, 136.9, 135.4, 131.9, 128.7, 128.5, 127.9, 128.0, 126.8, 72.4, 70.8, 7.1, 21.1; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3030, 2929, 2851, 1735, 1360, 1223, 1026, 967, 736, 697, 605; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₉H₂₀O₃Ag [M+Ag]⁺: 403.0458 m/z, found 403.0450 m/z.

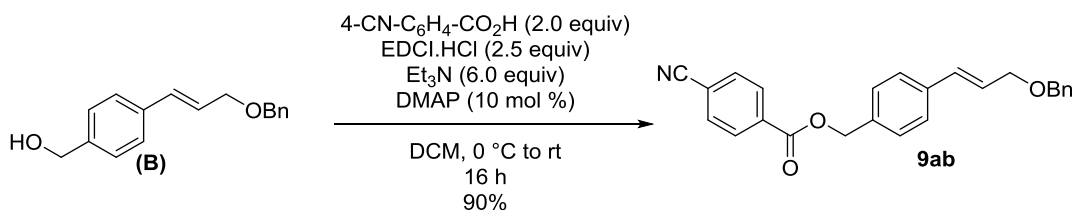


(E)-2-(4-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzyl)isoindoline-1,3-dione (9z). In a flame-dried round bottom flask, were added compound **(B)** (120 mg, 0.47 mmol, 1 equiv), Phthalimide (69.4 mg, 0.47 mmol, 1 equiv) and triphenylphosphine (161 mg, 0.61 mmol, 1.30 equiv) in dry THF (1.80 mL). The reaction was cooled at 0°C and DIAD (121 μL, 0.61 mmol, 1.30 equiv) was added dropwise. The reaction was stirred at this temperature for 15 min; the cooling bath was removed and the reaction was stirred for 16h at rt. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3 x 10 mL). Organic layers were combined and washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to provide a crude yellow solid. The crude solid was purified by flash chromatography (10% to 60% EtOAc in Hex) to provide a white solid (128 mg, 71 %). **Mp**: 92–94 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, ArH), 7.69 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H, ArH), 7.43 – 7.32 (m, 8H, ArH), 7.32 – 7.27 (m, 1H, ArH), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.30 (dt, *J* = 15.9, 6.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.83 (s, 2H, CH₂Bn), 4.56 (s, 2H, CH₂-N), 4.18 (dd, *J* = 6.0, 1.3 Hz, 2H, CH₂ allyl); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 168.1, 138.3, 136.5, 135.8, 134.1, 132.2, 131.9, 129.0, 128.5, 127.9, 127.7, 126.8, 126.5, 123.4, 72.3, 70.7,

41.4; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3030, 2933, 2853, 1769, 1713, 13931350, 1109, 1086, 716; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₅H₂₁NO₃NH₄ [M+NH₄]⁺: 401.1860 m/z, found 401.1861 m/z.

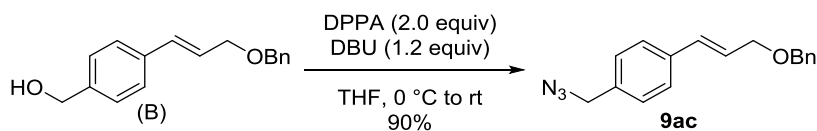


(E)-4-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzyl tert-butyl carbonate (9aa). In a flame-dried round bottom flask were added compound **(B)** (87.0 mg, 0.34 mmol, 1 equiv) and Di-tert-butyl dicarbonate (97.1 mg, 0.45 mmol, 1.30 equiv) in dry DCM (3.40 mL). This mixture was cooled at 0°C and DMAP (4.2 mg, 10 mol %) was added. The reaction was stirred at this temperature for 10 min and the cooling bath was removed and the reaction was stirred at rt for 16h. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3 x 10 mL). Organic layers were combined and washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to provide a crude colorless oil. The crude product was purified by flash chromatography (5% to 50% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil. (71.0 mg, 59 %). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.27 (m, 9H, ArH), 6.64 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.35 (dt, *J* = 15.9, 6.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.08 (s, 2H, CH₂-OBoc), 4.59 (s, 2H, CH₂Bn), 4.21 (dd, *J* = 6.0, 1.4 Hz, 2H, CH₂ allyl), 1.50 (s, 9H, CH₃ tBu); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 153.6, 138.3, 1367.0, 135.1, 132.0, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 126.7, 82.4, 72.4, 70.8, 68.5, 27.9; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2980, 2934, 2853, 1736, 1453, 1368, 1273, 1252, 1156, 1085, 969, 864, 736, 698; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₂H₂₆O₄NH₄ [M+NH₄]⁺: 372.2169 m/z, found 372.2172 m/z.



(E)-4-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzyl 4-cyanobenzoate (9ab). In a flame dried round bottom flask were added compound **(B)** (87.0 mg, 0.34 mmol, 1 equiv), 4-Cyanobenzoic acid (101 mg, 0.68 mmol, 2 equiv) and dry DCM (1.6 mL). Triethylamine (286 uL, 2.05 mmol, 6

equiv) and 4-Dimethylaminopyridine (4.2 mg, 10 mol %) were added. Then the reaction was cooled at 0 °C and *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (164 mg, 0.86 mmol, 2.5 equiv) was added and the cooling bath was removed and the reaction was stirred at rt for 16h. The reaction was quenched with aqueous HCl (0.5N) (5 mL) and diluted with DCM (15 mL). Layers were separated; the aqueous layer was extracted with DCM (3x 7 mL). Organic Layers were combined and washed successively with a saturated solution of sodium bicarbonate (10 mL) and brine (10 mL), dried over dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (20% to 100% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil. (118 mg, 90 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 – 8.13 (m, 2H, ArH), 7.76 – 7.69 (m, 2H, ArH), 7.47 – 7.27 (m, 9H, ArH), 6.66 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.37 (dt, *J* = 15.9, 5.9 Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.37 (s, 2H, CH₂-O₂CAr), 4.59 (s, 2H, CH₂Bn), 4.22 (dd, *J* = 5.9, 1.5 Hz, 2H, CH₂ allyl); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.8, 138.3, 137.2, 134.6, 134.0, 132.3, 131.7, 130.2, 128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 127.1, 126.8, 118.0, 116.5, 72.4, 70.7, 67.3; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3030, 2851, 2231, 1721, 1361, 1268, 1176, 1101, 969, 859, 766, 737, 692, 545; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₂₅H₂₁NO₃NH₄ [M+NH₄]⁺: 401.1860 m/z, found 401.1860 m/z.

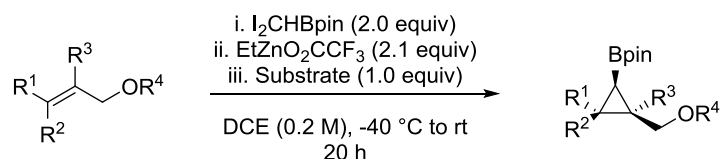


(*E*)-1-(Azidomethyl)-4-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzene (9ac). In a flame-dried round bottom flask, was added compound (B) (120 mg, 0.47 mmol, 1 equiv) in dry THF (1.2 mL). The reaction was cooled at 0°C and Diphenylphosphoryl azide (203 μL, 0.94 mmol, 2 equiv) was added dropwise followed by 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ene (84.5 μL, 0.57 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 1 h (cloudy reaction mixture), then the cooling bath was removed and the reaction was stirred at rt for 16h. The reaction was concentrated in vacuum and the residue was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex) to provide colorless oil (118 mg, 90 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.37 (m, 5H, ArH), 7.37 – 7.27 (m, 4H, ArH), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.38 (dt, *J* = 15.9, 5.9 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.62 (s, 2H, CH₂Bn), 4.33 (s, 2H, CH₂-N₃), 4.24 (dd, *J* = 5.9, 1.2 Hz, 2H, CH₂ allyl); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 136.9, 134.7, 131.7, 128.6, 128.5, 127.9, 127.8, 127.0,

126.9, 72.3, 70.7, 54.6; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3029, 2851, 2169, 2092, 1453, 1358, 1247, 1105, 1069, 773, 734, 696; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{ONH}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 297.1701 m/z, found 297.1713 m/z.

Borocyclopropane characterization data

General Borocyclopropanation Procedure C



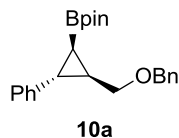
EtZnO₂CCF₃ (1 M solution). In a flame-dried 10 mL microwave vial were added DCE (2.46 mL), MTBE (0.42 mL, 3.50 mmol, 1 equiv). The reaction was cooled at -40 °C and neat Et₂Zn (359 μL, 3.50 mmol, 1 equiv) was carefully added dropwise. Then freshly distilled TFA (0.26 mL, 3.50 mmol, 1 equiv) was carefully added dropwise (gas evolution). The reaction was stirred at this temperature for 15 min.

Cyclopropanation. In a flame-dried 4 mL vial was added the **substrate** (0.4 mmol, 1 equiv) in 0.4 mL of DCE.

In another flame-dried 10 mL microwave vial was added 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (315 mg, 0.8 mmol, 2 equiv) in 0.4 mL of DCE. The reaction was cooled at -40 °C (dry ice/acetone).

Note: *2-(Diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane is not soluble at this concentration and temperature.*

EtZnO₂CCF₃ (1M solution) (0.84 mL, 0.84 mmol, 2.1 equiv) was added *via* a syringe dropwise into the previous mixture. The reaction was stirred for 30 min at -40 °C. Then the substrate solution was added dropwise and the reaction was stirred and let slowly warm to room temperature for 20 h (-40 °C to rt for 7 h). The reaction was quenched with water (2 mL) and aqueous sodium bicarbonate (0.5 mL) and then diluted with EtOAc (3 mL). The reaction was extracted with EtOAc (3 x 40 mL), organic layers were combined, washed with brine (30 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to provide a crude yellow oil. The crude product was purified by flash chromatography to provide the desired product.



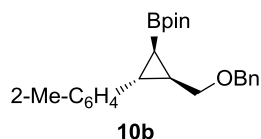
(±)-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-phenylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10a**). The starting benzyl ether was synthesized according to a previously known procedure.⁴ The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzene (**9a**) (89.7 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (131 mg, 90% yield) which crystallized after few days in the fridge. **Mp**: 62–63 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.40 – 7.29 (m, 4H, ArH), 7.29 – 7.20 (m, 3H, ArH), 7.16 – 7.10 (m, 1H, ArH), 7.10 – 7.04 (m, 2H, ArH), 4.58 – 4.50 (m, 2H, CH₂Bn), 3.78 (dd, *J* = 10.2, 6.5 Hz, 1H, CH-O), 3.58 (dd, *J* = 10.2, 8.0 Hz, 1H, CH-O), 2.14 – 2.08 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.78 (dddd, *J* = 9.8, 7.9, 6.5, 5.0 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.24 (s, 6H, CH_{3 pin}), 1.22 (s, 6H, CH_{3 pin}), 0.57 (dd, *J* = 9.8, 6.4 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 142.7, 138.8, 128.4, 127.8, 127.6, 125.9, 125.8, 83.5, 72.6, 71.1, 28.8, 27.8, 25.1, 24.8, 10.4. ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 33.0; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3030, 2982, 2857, 1602, 1496, 1438, 1411, 1382, 1359, 1327, 1214, 1143, 1099, 1070, 1043, 975, 931, 845, 733, 701, 580, 535, 451; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₃H₂₉BO₃Na [M+Na]⁺: 387.2102 m/z, found 387.2106 m/z.

Alternative Procedure: In a flame-dried 4 mL vial was added the (**9a**) (89.7 mg, 0.4 mmol, 1 equiv) in 0.4 mL of DCE. In another flame-dried 10 mL microwave vial was added 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (315 mg, 0.8 mmol, 2 equiv) in 0.4 mL of DCE. The reaction was cooled at -40 °C (dry ice/acetone).

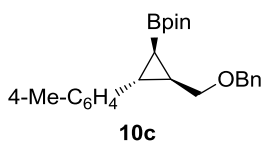
EtZnO₂CCF₃ (1M solution) (0.84 mL, 0.84 mmol, 2.1 equiv) was added *via* a syringe dropwise into the previous mixture. The reaction was stirred for 30 min at -40 °C. Then the (**2a**) solution was added dropwise and the reaction was stirred for 5 min and the cooling bath was removed. The reaction was stirred at room temperature for 6h. The reaction was quenched with water (2 mL) and aqueous sodium bicarbonate (0.5 mL) and then diluted with EtOAc (3 mL). The reaction was extracted with EtOAc (3 x 40 mL), organic layers were combined, washed with brine (30 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in

vacuum to provide a crude yellow oil. The crude product was purified by flash chromatography to provide the desired product.(**3a**) as a colorless oil (131 mg, 90% yield).

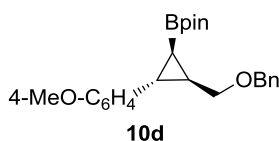
Gram Scale Reaction: The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzene (**9a**) (1g, 4.46 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (1.36 g, 84% yield).



(±)-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-(*o*-tolyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10b**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-1-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-2-methylbenzene (**9b**) (95.3 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (111.7 mg, 74% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.42 – 7.33 (m, 4H, ArH), 7.32 – 7.27 (m, 1H, ArH), 7.18 – 7.08 (m, 3H, ArH), 7.07 – 7.01 (m, 1H, ArH), 4.59 (dd, *J* = 12, 22 Hz, 2H, CH₂Bn), 3.87 (dd, *J* = 10.1, 6.6 Hz, 1H, CH-O), 3.66 (dd, *J* = 10.1, 8.0 Hz, 1H, CH-O), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.86 – 1.76 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.27 (s, 6H, CH_{3 pin}), 1.16 (s, 6H, CH_{3 pin}) 0.47 (dd, *J* = 9.6, 6.7 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 140.2, 138.9, 137.9, 129.7, 128.4, 127.8, 127.5, 126.0, 125.9, 125.8, 83.4, 72.7, 71.4, 26.4, 26.3, 25.0, 24.8, 19.7, 7.8; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 33.3; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2976, 2929, 2856, 1451, 1379, 1371, 1320, 1213, 1143, 1092, 1073, 860, 736, 696, 450; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₂₄H₃₁BO₃Na [M+Na]⁺: 401.2259 m/z, found 401.2278 m/z.

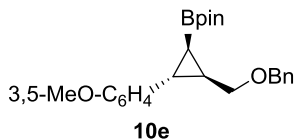


(±)-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-(*p*-tolyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10c**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-1-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-4-methylbenzene (**9c**) (95.3 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (131 mg, 87% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.41 – 7.31 (m, 4H, ArH), 7.31 – 7.26 (m, 1H, ArH), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 4.62 – 4.51 (m, 2H, CH₂Bn), 3.81 (dd, *J* = 10.2, 6.5 Hz, 1H, CH-O), 3.60 (dd, *J* = 10.2, 8.1 Hz, 1H, CH-O), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.12 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.82 – 1.72 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.26 (s, 6H, CH_{3 pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{3 pin}), 0.57 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H, CH_{cPr}). ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 139.5, 138.8, 135.3, 129.1, 128.4, 127.8, 127.5, 125.9, 83.4, 72.5, 71.1, 28.5, 27.5, 25.1, 24.7, 21.1, 10.2; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 32.8; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2977, 2924, 2858, 1518, 1450, 1378, 1321, 1250, 1216, 1143, 1091, 1072, 848, 808, 734, 696, 670, 520; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₂₄H₃₁BO₃Na [M+Na]⁺: 401.2259 m/z, found 401.2278 m/z

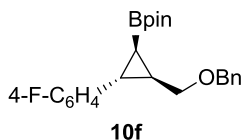


(±)-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10d**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-1-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-4-methoxybenzene (**9d**) (101.7 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (117 mg, 74% yield). **Mp**: 63–66 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.40 – 7.31 (m, 4H, ArH), 7.30 – 7.27 (m, 1H, ArH), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 4.60 – 4.50 (m, 2H, CH₂Bn), 3.81 – 3.76 (m, 4H, OCH₃ & CH-O), 3.59 (dd, *J* = 10.2, 8.0 Hz, 1H, CH-O), 2.09 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.76 – 1.67 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{3 pin}), 1.23 (s, 6H, CH_{3 pin}), 0.51 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 157.9, 138.8, 134.6, 128.4, 127.8, 127.5, 127.0, 113.9, 83.4, 72.5, 71.1, 55.4, 28.3, 27.6, 25.1, 24.7, 9.9; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz):

δ 32.4; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2982, 2928, 2911, 2857, 1612, 1514, 1443, 1417, 1371, 1329, 1245, 1143, 1060, 1028, 977, 847, 755, 742, 702, 607, 526; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 417.2208 m/z, found 417.2220 m/z.

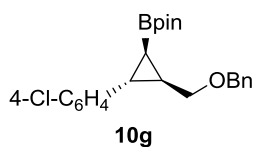


(±)-((1R,2R,3R)-2-((benzyloxy)methyl)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (10e). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-1-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-3,5-dimethoxybenzene (**9e**) (113.7 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (12:1) was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (150 mg, 88% yield). **Mp**: 56–58 °C; **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.38 – 7.29 (m, 4H, ArH), 7.29 – 7.22 (m, 1H, ArH), 6.27 – 6.24 (m, 3H, ArH), 4.58 – 4.49 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 3.81 – 3.70 (m, 7H, OCH_3 & CH-O), 3.56 (dd, $J = 10.2, 8.0$ Hz, 1H, CH-O), 2.06 (dd, $J = 6.2, 5.1$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.81 – 1.73 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.24 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.22 (s, 6H, CH_3_{pin}), 0.58 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}); **$^{13}\text{C NMR}$** (CDCl_3 , 126 MHz): δ 160.9, 145.2, 138.8, 128.4, 127.8, 127.6, 104.0, 98.1, 83.5, 72.6, 71.0, 55.4, 28.8, 28.1, 25.1, 24.6, 10.5; **$^{11}\text{B NMR}$** (CDCl_3 , 128 MHz): δ 32.7; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2978, 2927, 2871, 1596, 1468, 1424, 1363, 1345, 1326, 1201, 1139, 1096, 1061, 974, 849, 822, 737, 694, 440; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 447.2313 m/z, found 447.2499 m/z.

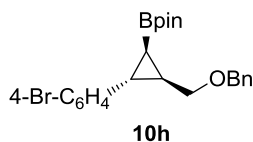


(±)-((1R,2R,3R)-2-((benzyloxy)methyl)-3-(4-fluorophenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (10f). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-1-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-4-fluorobenzene (**9f**) (96.9 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to

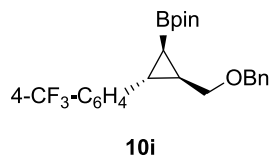
25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (126.7 mg, 83% yield). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.39 – 7.30 (m, 4H, ArH), 7.31 – 7.22 (m, 1H, ArH), 7.07 – 7.00 (m, 2H, ArH), 6.97 – 6.89 (m, 2H, ArH), 4.59 – 4.48 (m, 2H, CH_2Bn), 3.76 (dd, $J = 10.2, 6.7$ Hz, 1H, CH-O), 3.58 (dd, $J = 10.2, 7.8$ Hz, 1H, CH-O), 2.14 – 2.06 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.75 – 1.67 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.24 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{ pin}$), 1.22 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{ pin}$), 0.51 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 162.3, 160.4, 138.7, 138.2 (d), 128.4, 127.8, 127.6, 127.4 (d), 115.2, 115.1, 83.5, 72.6, 71.0, 28.6, 27., 25.1, 24.8, 10.2, 10.0; $^{19}\text{F NMR}$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3/\text{CDCl}_3$, 471 MHz) δ -117.7; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 33.2; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2978, 2859, 1512, 1452, 1406, 1371, 1323, 1212, 1143, 1092, 1073, 975, 846, 832, 735, 697, 671, 606, 522, 456; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BFO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 405.2008 m/z, found 405.2014 m/z.



(±)-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10g**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-1-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-4-chlorobenzene (**9g**) (103 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (119 mg, 75% yield). **Mp**: 70–73 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.40 – 7.31 (m, 4H, ArH), 7.31 – 7.24 (m, 1H, ArH), 7.23 – 7.18 (m, 2H, ArH), 7.04 – 6.98 (m, 2H, ArH), 4.59 – 4.50 (m, 2H, CH_2Bn), 3.76 (dd, $J = 10.2, 6.7$ Hz, 1H, CH-O), 3.59 (dd, $J = 10.2, 7.8$ Hz, 1H, CH-O), 2.12 – 2.07 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.78 – 1.70 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{ pin}$), 1.23 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{ pin}$), 0.54 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 141.2, 138.7, 131.4, 128.4, 128.4, 127.8, 127.6, 127.3, 83.5, 72.6, 70.9, 28.7, 27.2, 25.1, 24.7, 10.5; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 32.6; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2985, 2924, 2852, 1495, 1451, 1402, 1333, 1214, 1142, 1091, 849, 815, 735, 697, 534, 449; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BClO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 421.1712 m/z, found 421.1731 m/z.

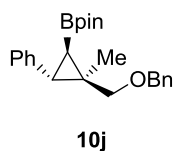


(±)-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-(4-bromophenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10h**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-1-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-4-bromobenzene (**9h**) (121 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (126 mg, 71% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.37 – 7.30 (m, 6H, ArH), 7.30 – 7.24 (m, 1H, ArH), 6.97 – 6.91 (m, 2H, ArH), 4.58 – 4.48 (m, 2H, CH₂Bn), 3.76 (dd, *J* = 10.2, 6.7 Hz, 1H, CH-O), 3.58 (dd, *J* = 10.2, 7.8 Hz, 1H, CH-O), 2.11 – 2.04 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.78 – 1.68 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.24 (s, 6H, CH_{3 pin}), 1.22 (s, 6H, CH_{3 pin}), 0.53 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 141.7, 138.7, 131.4, 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 119.3, 83.5, 72.6, 70.9, 28.8, 27.3, 25.1, 24.7, 10.6; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 32.4; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2977, 2929, 2859, 1450, 1398, 1370, 1323, 1213, 1142, 1091, 1072, 1008, 849, 810, 734, 696, 672, 518, 495; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₂₃H₂₈BBrO₃Na [M+Na]⁺: 465.1207 m/z, found 465.1207 m/z.

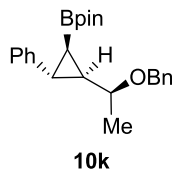


(±)-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10i**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-1-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene (**9i**) (116 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (62.3 mg, 36% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.38 – 7.31 (m, 4H, ArH), 7.31 – 7.22 (m, 1H, ArH), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 4.59 – 4.50 (m, 2H, CH₂Bn), 3.75 (dd, *J* = 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH-O), 3.60 (dd, *J* = 10.2, 7.7 Hz, 1H, CH-O), 2.19 – 2.13 (m, 1H, CH_{cPr}),

1.85 – 1.76 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.23 (s, 6H, CH_3_{pin}), 0.62 (dd, $J = 9.9, 6.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ 147.0, 138.6, 128.5, 127.8, 127.6, 126.1, 125.4, 125.3, 125.3, 125.3, 83.6, 72.7, 70.8, 29.2, 27.6, 25.1, 24.7, 11.1; ^{19}F NMR ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3/\text{CDCl}_3$, 471 MHz) δ -62.4; ^{11}B NMR (CDCl_3 , 128 MHz): δ 33.0; FTIR (cm^{-1}) (neat): 2979, 2930, 2857, 1618, 1454, 1407, 1372, 1322, 1249, 1215, 1119, 1067, 1015, 975, 851, 831, 735, 697, 601; HRMS (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BF}_3\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 455.1976 m/z, found 455.1986 m/z.



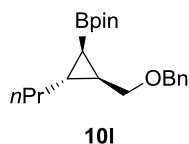
(±)-((1*R*,2*R*,3*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)-2-methyl-3-phenylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10j**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-3-(benzyloxy)-2-methylprop-1-en-1-yl)benzene (**9j**) (95.3 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ^1H -NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (117 mg, 77% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.43 - 7.40 (m, 2H, ArH), 7.40 – 7.35 (m, 2H, ArH), 7.34 – 7.27 (m, 3H, ArH), 7.24 - 7.19 (m, 3H, ArH), 4.60 (dd, $J = 36.6, 12.1$ Hz, 2H, CH_{2Bn}), 3.64 (dd, $J = 25.4, 9.5$ Hz, 2H, CH-O), 2.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.26 (d, $J = 1.5$ Hz, 12H, CH_3_{pin}), 1.02 (s, 3H, CH_3), 0.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ 139.0, 139.0, 129.1, 128.4, 128.0, 127.5, 127.4, 126.0, 83.3, 76.6, 72.6, 33.6, 30.1, 25.1, 24.8, 18.5, 11.5; ^{11}B NMR (CDCl_3 , 128 MHz): δ 33.0; FTIR (cm^{-1}) (neat): 2977, 2927, 2856, 1429, 1357, 1319, 1255, 1143, 1097, 1074, 970, 851, 733, 697, 478; HRMS (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 401.2259 m/z, found 401.2268 m/z.



(±)-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((*S*)-1-(Benzyloxy)ethyl)-3-phenylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10k**). The reaction was performed using **general procedure C** and with

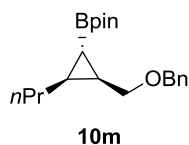
(*E*)-(3-(benzyloxy)but-1-en-1-yl)benzene (**9k**) (95.3 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (1.9:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide the major diastereoisomer as a colorless solid (51 mg, 34% yield). **Mp**: 93–96 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36 – 7.18 (m, 7H, ArH), 7.17 - 7.04 (m, 3H, ArH), 4.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Bn), 4.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Bn), 3.53-3.42 (m, 1H, CH-O), 2.24 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.52-1.43 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 1.22 (s, 6H, CH₃ pin), 1.19 (s, 6H, CH₃ pin), 0.50 (dd, *J* = 10.3, 6.3 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 142.5, 139.3, 128.5, 128.4, 127.8, 127.4, 125.9, 125.9, 83.5, 76.6, 34.9, 29.9, 25.2, 24.7, 21.3, 8.8.; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 32.8; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2973, 2927, 2856, 1603, 1431, 1385, 1370, 1322, 1264, 1217, 1137, 1099, 1027, 986, 937, 861, 737, 696, 541, 452; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₄H₃₁BO₃Na [M+Na]⁺: 400.2295 m/z, found 400.2288 m/z.

And the minor diastereoisomer as a colorless oil (27.2 mg, 18% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.41-7.36 (m, 2H, ArH), 7.36 – 7.30 (m, 2H, ArH), 7.29 – 7.22 (m, 3H, ArH), 7.19 – 7.13 (m, 1H, ArH), 7.13 – 7.06 (m, 2H, ArH), 4.58 (s, 2H, CH₂Bn), 3.64-3.57 (m, 1H, CH-O), 2.03 – 1.97 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.64-1.58 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 1.23 (s, 12H, CH₃ pin), 0.66 (dd, *J* = 9.5, 6.4 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 171.3, 142.8, 139.4, 128.5, 128.4, 127.5, 127.4, 126.0, 125.8, 83.4, 76.4, 69.9, 54.3, 35.3, 26.7, 25.1, 25.0, 20.6, 12.0; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 33.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2976, 2928, 1604, 1436, 1387, 1352, 1322, 1262, 1229, 1140, 1107, 1028, 861, 735, 696, 527, 461; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₄H₃₁BO₃Na [M+Na]⁺: 401.2263 m/z, found 401.2276 m/z.



(±)-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-propylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**101**). The starting benzyl ether was synthesized according to a previously

known procedure.¹⁶ The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-((hex-2-en-1-yloxy)methyl)benzene (**9l**) (76.1 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (121.5 mg, 92% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.36 – 7.28 (m, 4H, ArH), 7.28 – 7.21 (m, 1H, ArH), 4.55 – 4.45 (m, 2H, CH₂Bn), 3.64 (dd, *J* = 10.2, 6.7 Hz, 1H, CH-O), 3.44 (dd, *J* = 10.1, 8.0 Hz, 1H, CH-O), 1.44 – 1.35 (m, 2H, CH₂), 1.35 – 1.28 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.28 – 1.21 (m, 2H, CH₂), 1.20 (s, 6H CH₃_{pin}), 1.18 (s, 6H, CH₃_{pin}), 0.96 – 0.92 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), -0.15 (dd, *J* = 9.3, 6.3 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 139.0, 128.3, 127.7, 127.4, 83.0, 72.4, 71.6, 36.8, 25.4, 25.0, 24.7, 24.0, 22.7, 14.0, 5.7; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 33.0 FTIR (cm⁻¹) (neat): 2976, 2927, 2859, 1454, 1379, 1315, 1234, 1214, 1144, 1098, 1072, 979, 949, 859, 734, 696, 607, 578, 460; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₂₀H₃₁BO₃Na [M+Na]⁺:353.2259 m/z, found 353.2271 m/z.

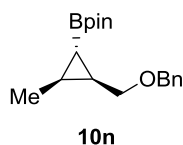


(±)-((1*S*,2*R*,3*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-propylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10m**). The starting benzyl ether was synthesized according to a previously known procedure.¹⁷ The reaction was performed using **general procedure C** and with (*Z*)-((hex-2-en-1-yloxy)methyl)benzene (**9m**) (76.1 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (107 mg, 81% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.38 – 7.30 (m, 4H, ArH), 7.29 – 7.24 (m, 1H, ArH), 4.52 (dd, *J* = 28.3, 12.0 Hz, 2H, CH₂Bn), 3.59 (dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz, 1H, CH-O), 3.38 (dd, *J* = 10.4, 8.3 Hz, 1H, CH-O), 1.51 – 1.35 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.27 – 1.17 (m, 13H, CH_{cPr} & CH₃_{pin}), 1.13 – 1.05 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), -

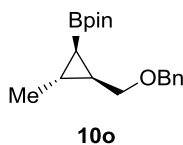
¹⁶ Pérez, M.; Fañanás-Mastral, M.; Hornillos, V.; Rudolph, A.; Bos, P. H.; Harutyunyan, S. R.; Feringa, B. L. *Chem. A Eur. J.* **2012**, *18*, 11880.

¹⁷ Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 386.

0.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH_{cPr}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ 138.8, 128.4, 127.8, 127.5, 83.0, 72.6, 70.4, 31.4, 24.8, 23.1, 22.8, 22.0, 14.1, 6.0; ^{11}B NMR (CDCl_3 , 128 MHz): δ 33.1; FTIR (cm^{-1}) (neat): 2977, 2927, 2859, 1454, 1379, 1315, 1234, 1214, 1144, 1098, 1072, 979, 949, 859, 734, 696, 578, 460; HRMS (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 353.2259 m/z, found 353.2263 m/z.



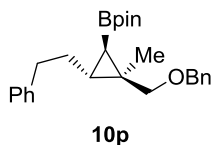
(±)-((1*S*,2*R*,3*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-methylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10n**). The starting benzyl ether was synthesized according to a previously known procedure.¹⁸ The reaction was performed using **general procedure C** and with (*Z*)-((but-2-en-1-yloxy)methyl)benzene (**9n**) (64.9 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ^1H -NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (45.4 mg, 38% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.38 – 7.31 (m, 4H, ArH), 7.30 – 7.24 (m, 1H, ArH), 4.57 – 4.49 (m, 2H, CH_2Bn), 3.66 (dd, $J = 10.5, 5.6$ Hz, 1H, CH-O), 3.32 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H, CH-O), 1.40 – 1.32 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.21 (s, 12H, CH_3pin), 1.19 – 1.14 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.11 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, CH_3), -0.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH_{cPr}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ 138.8, 128.5, 127.8, 127.6, 83.1, 72.6, 70.2, 24.8, 24.8, 22.1, 16.7, 13.8, 7.1; ^{11}B NMR (CDCl_3 , 128 MHz): δ 33.0; FTIR (cm^{-1}) (neat): 2977, 29,31, 2868, 1453, 1441, 1359, 1315, 1222, 1143, 1073, 967, 848, 735, 697, 675, 609, 578, 446; HRMS (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 325.1946 m/z, found 325.1947 m/z.



(±)-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-methylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10o**). The starting benzyl ether was synthesized according to a previously

¹⁸ Motoyama, Y.; Abe, M.; Kamo, K.; Kosako, Y.; Nagashima, H. *Chem Commun* **2008**, 5321.

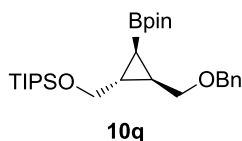
known procedure.¹⁹ The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-((but-2-en-1-yloxy)methyl)benzene (**9o**) (64.9 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (96 mg, 79% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.38 – 7.29 (m, 4H, ArH), 7.28 – 7.23 m, 1H, ArH), 4.56 – 4.45 (m, 2H, CH₂Bn), 3.61 (dd, *J* = 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH-O), 3.46 (dd, *J* = 10.2, 7.7 Hz, 1H, CH-O), 1.20 (s, 6H, CH₃ pin), 1.19 (s, 6H, CH₃ pin), 1.18 – 1.13 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.11 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, CH₃), 1.01 – 0.92 (m, 1H, CH_{cPr}), -0.19 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 139.0, 128.4, 127.8, 127.4, 83.0, 72.4, 71.5, 26.4, 25.1, 24.7, 19.6, 18.4, 7.0; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 33.1; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2978, 2951, 2865, 1450, 1379, 1316, 1216, 1143, 1095, 1071, 1028, 975, 945, 857, 734, 696, 607, 579, 458; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₈H₂₇BO₃Na [M+Na]⁺: 325.1946 m/z, found 325.1949 m/z.



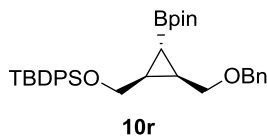
(±)-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-2-methyl-3-phenethylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10p**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-(5-(benzyloxy)-4-methylpent-3-en-1-yl)benzene (**9p**) (106.6 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (152 mg, 94% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.39 – 7.31 (m, 4H, ArH), 7.31 – 7.24 (m, 3H, ArH), 7.22 – 7.15 (m, 3H, ArH), 4.50 (dd, *J* = 49.3, 12.2 Hz, 2H, CH₂Bn), 3.42 (dd, *J* = 46.5, 9.5 Hz, 2H, CH-O), 2.77 – 2.63 (m, 2H, CH₂), 1.78 – 1.64 (m, 2H, CH₂), 1.22 (s, 6H, CH₃ pin), 1.21 (bs, 9H, CH₃ pin & CH₂), 1.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH_{cPr}), -0.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 142.5, 139.2, 128.7, 128.3, 128.3, 127.5, 127.3, 125.8, 83.0, 76.9, 72.5, 36.4, 31.9, 28.8, 28.0, 25.1, 24.7, 18.0, 13.6; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 33.2; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2978, 2930, 2857,

¹⁹ Huo, X.; Quan, M.; Yang, G.; Zhao, X.; Liu, D.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1570.

1453, 1385, 1369, 1314, 1230, 1210, 1143, 1073, 970, 909, 853, 696, 608, 579, 453; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₆H₃₅BO₃Na [M+Na]⁺: 429.2572 m/z, found 425.2575 m/z.

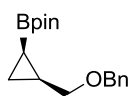


(±)-(((1*R*,2*R*,3*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl) methoxy)triisopropylsilane (**10q**). The starting benzyl ether was synthesized according to a previously known procedure.¹⁶ The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-((4-(benzyloxy)but-2-en-1-yl)oxy)triisopropylsilane (**9q**) (133.8 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (166 mg, 88% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.37 – 7.28 (m, 4H, ArH), 7.28 – 7.22 (m, 1H, ArH), 4.57 – 4.48 (m, 2H, CH₂Bn), 3.71 (dd, *J* = 10.5, 5.2 Hz, 1H, CH-O), 3.66 (dd, *J* = 10.3, 6.7 Hz, 1H, CH-O), 3.60 (dd, *J* = 10.5, 5.7 Hz, 1H, CH-O), 3.49 (dd, *J* = 10.3, 8.0 Hz, 1H, CH-O), 1.45 – 1.38 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.30 – 1.24 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.19 (s, 6H, CH₃pin), 1.18 (s, 6H, CH₃pin), 1.09 – 0.99 (m, 21H, CH_{TIPS}), 0.08 (dd, *J* = 9.6, 6.3 Hz, 1H, CH_{cPr}); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 139.0, 128.3, 127.8, 127.4, 83.1, 72.3, 71.1, 66.0, 26.1, 25.0, 24.7, 22.7, 18.2, 12.2, 2.5; **¹¹B NMR** (CDCl₃, 128 MHz): δ 33.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2942, 2891, 2865, 1461, 1379, 1318, 1245, 1214, 1144, 1101, 1068, 1012, 882, 860, 769, 734, 680, 458; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₇H₄₇BOSiNa [M+Na]⁺: 497.3229 m/z, found 497.3230 m/z.



(±)-(((1*S*,2*R*,3*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl) methoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (**10r**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*Z*)-((4-(benzyloxy)but-2-en-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (**9r**) (167.5 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (95 mg,

43% yield). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.71 – 7.65 (m, 4H, ArH), 7.46 – 7.40 (m, 2H, ArH), 7.40 – 7.35 (m, 4H, ArH), 7.35 – 7.29 (m, 4H, ArH), 7.29 – 7.24 (m, 1H, ArH), 4.54 – 4.45 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 3.73 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH-O), 3.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH-O), 1.52 – 1.44 (m, 2H, CH_{cPr}), 1.23 (s, 12H, CH_3_{pin}), 1.06 (s, 9H, CH_{TBDPS}), -0.22 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 138.7, 135.8, 135.7, 134.1, 134.0, 129.6, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5, 83.2, 72.5, 70.3, 64.0, 4.7; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 33.7; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2976, 2931, 2857, 1471, 1455, 1428, 1367, 1319, 1261, 1216, 1144, 1105, 1071, 967, 849, 823, 737, 699, 611, 503, 488; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{BO}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 579.3072 m/z, found 575.3072 m/z.

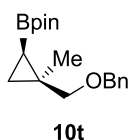


10s

(±)-((1*R*,2*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**10s**). The starting benzyl ether was synthesized according to a previously known procedure.²⁰ The reaction was performed using **general procedure C** and with ((allyloxy)methyl)benzene (**9s**) (59.3 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (1.5:1) was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide the major diastereoisomer as a colorless oil (43 mg, 43% yield). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.38 – 7.30 (m, 4H, ArH), 7.29 – 7.22 (m, 1H, ArH), 4.56 – 4.47 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 3.60 (dd, $J = 10.1, 6.9$ Hz, 1H, CH-O), 3.47 (dd, $J = 10.0, 7.8$ Hz, 1H, CH-O), 1.50 – 1.39 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.21 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.20 (s, 6H, CH_3_{pin}), 0.92 – 0.85 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.59 – 0.51 (m, 1H), 0.10 – 0.01 (m, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 138.9, 128.4, 127.9, 127.5, 83.2, 72.6, 72.0, 25.1, 24.7, 17.6, 9.6, -2.5; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 33.0; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2977, 2930, 2861, 1454, 1367, 1316, 1240, 1144, 1074, 962, 909, 848, 732, 697, 676, 578, 457; ; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 311.1789 m/z, found 311.1795 m/z.

²⁰ Heinrich, D. M.; Youte, J.-J.; Denny, W. A.; Terce, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7000.

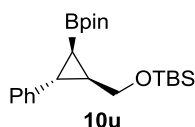
And the minor diastereoisomer as a colorless oil (37 mg, 32% yield). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.37 – 7.30 (m, 4H, ArH), 7.30 – 7.24 (m, 1H, ArH), 4.54 (s, 2H, CH_2Bn), 3.46 (dd, $J = 10.4$, 6.1 Hz, 1H, CH-O), 3.25 (dd, $J = 10.4$, 7.1 Hz, 1H, CH-O), 1.38 – 1.30 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.22 (s, 12H, $\text{CH}_3\text{ pin}$), 0.77 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.59 – 0.50 (m, 1H, CH_{cPr}), -0.19 - 0.29 (m, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 138.8, 128.5, 127.8, 127.6, 83.1, 75.0, 72.5, 24.8, 24.8, 17.3, 9.7, -1.7; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 33.1; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2977, 2933, 2857, 1454, 1425, 1316, 1269, 1215, 1143, 1087, 967, 856, 735, 697, 673, 607, 578, 459; ; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 311.1789 m/z, found 311.1792 m/z.



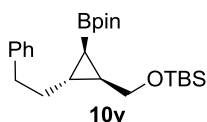
(±)-((1R,2S)-2-((Benzyloxy)methyl)-2-methylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (10t). The starting benzyl ether was synthesized according to a previously known procedure.²¹ The reaction was performed using **general procedure C** and with (((2-methylallyl)oxy)methyl)benzene (**9t**) (64.9 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (2.2:1) was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide the major diastereoisomer as a colorless oil (71 mg, 59% yield). **Mp**: 42–45°C $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.38 – 7.30 (m, 4H, ArH), 7.29 – 7.23 (m, 1H, ArH), 4.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Bn), 4.47 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Bn), 3.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH-O), 3.42 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH-O), 1.23 (s, 3H, CH_3), 1.20 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{ pin}$), 1.19 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{ pin}$), 0.73 (dd, $J = 6.9$, 3.6 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.68 (dd, $J = 9.1$, 3.6 Hz, 1H, CH_{cPr}), -0.12 (dd, $J = 9.1$, 6.9 Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 139.1, 128.4, 127.6, 127.4, 83.1, 75.6, 72.7, 25.1, 24.7, 23.7, 23.4, 17.9, 6.7; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 32.9; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2993, 2976, 2854, 2798, 1406, 1370, 1329, 1206, 1138, 1108, 1095, 1023, 851, 742, 698, 658, 576, 467; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 325.1946 m/z, found 325.1944 m/z.

²¹ Blanc, A.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2096.

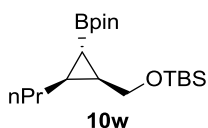
And the minor diastereoisomer as a colorless oil (32 mg, 27% yield). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.37 – 7.30 (m, 4H, ArH), 7.30 – 7.23 (m, 1H, ArH), 4.56 – 4.48 (dd, $J = 18.4, 12.1$ Hz, 2H, CH_2Bn), 3.41 (dd, $J = 9.9, 0.8$ Hz, 1H, CH-O), 3.14 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, CH-O), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.24 (s, 6H, CH_3pin), 1.22 (s, 6H, CH_3pin), 0.73 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.69 – 0.63 (m, 1H, CH_{cPr}), -0.11 (dd, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 138.9, 128.4, 127.7, 127.5, 83.2, 79.4, 72.6, 25.3, 24.7, 22.6, 18.0, 17.2, 4.8; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 33.2; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2978, 2932, 2861, 1414, 1357, 1317, 1289, 1204, 1144, 1090, 973, 911, 852, 733, 696, 607, 462; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 325.1946 m/z, found 325.1947 m/z.



(±)-*tert*-Butyldimethyl(((1*R*,2*R*,3*R*)-2-phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl) methoxy)silane (**10u**). The reaction was performed using **general procedure C** and with *tert*-butyl(cinnamyloxy)dimethylsilane (**9u**) (60.2 mg, 0.24 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (12:1) was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless crystalline solid (66 mg, 70% yield). **Mp**: 27–29 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.28 – 7.20 (m, 2H, ArH), 7.15 – 7.10 (m, 1H, ArH), 7.10 – 7.04 (m, 2H, ArH), 3.86 (dd, $J = 10.9, 7.0$ Hz, 1H, CH-O), 3.72 (dd, $J = 10.9, 7.5$ Hz, 1H, CH-O), 2.09 – 2.02 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.71 – 1.60 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_3pin), 1.23 (s, 6H, CH_3pin), 0.89 (s, 9H, CH_{TBS}), 0.52 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.06 (s, 3H, CH_{TBS}), 0.05 (s, 3H, CH_{TBS}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 143.0, 128.4, 126.0, 126.0, 83.4, 64.3, 31.8, 27.8, 26.2, 25.1, 24.8, 18.5, 10.4, -4.8, -4.9; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 33.1; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2977, 2955, 2929, 3884, 2857, 1471, 1371, 1322, 1255, 1216, 1144, 1086, 1069, 1006, 967, 831, 774, 744, 696, 668, 578, 520; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{BO}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 411.2497 m/z, found 411.2498 m/z.

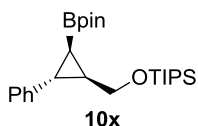


(±)-*tert*-Butyldimethyl(((1*R*,2*R*,3*R*)-2-phenethyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl) methoxy)silane (**10v**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-*tert*-butyldimethyl((5-phenylpent-2-en-1-yl)oxy)silane (**9v**) (110.6 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (8:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (139 mg, 83% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.30 – 7.22 (m, 2H, ArH), 7.21 – 7.13 (m, 3H, ArH), 3.64 – 3.58 (m, 2H, CH₂-O), 2.76 – 2.64 (m, 2H, Ph-CH₂), 1.70 – 1.60 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂), 1.55 – 1.47 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂), 1.22 (s, 6H, CH₃ *pin*), 1.21 (s, 6H, CH₃ *pin*), 1.13 – 1.05 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.96 – 0.90 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.89 (s, 9H, CH_{TBS}), 0.05 (s, 3H, CH_{TBS}), 0.04 (s, 3H, CH_{TBS}), -0.19 (dd, *J* = 9.5, 6.2 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 142.6, 128.7, 128.3, 125.7, 83.1, 64.6, 36.9, 36.1, 28.6, 26.2, 25.1, 24.8, 24.0, 18.6, 5.8, -4.8, -4.9; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 33.1; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2978, 2955, 2928, 2856, 1453, 1398, 1373, 1316, 1253, 1218, 1145, 1093, 1066, 1006, 965, 833, 773, 748, 698, 667, 578; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₂₄H₄₁BO₃SiNa [M+Na]⁺: 439.2810 m/z, found 439.2812 m/z.

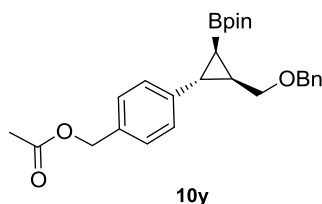


(±)-*tert*-Butyldimethyl(((1*R*,2*S*,3*S*)-2-propyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl) methoxy)silane (**10w**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*Z*)-*tert*-butyl(hex-2-en-1-yloxy)dimethylsilane (**9w**) (85.8 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (125 mg, 88% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.73 (dd, *J* = 11.0, 6.1 Hz, 1H, CH-O), 3.51 (dd, *J* = 11.0, 8.0 Hz, 1H, CH-O), 1.50 – 1.34 (m, 3H, CH₂ & CH_{cPr}), 1.33 – 1.23 (m, 2H, CH₂), 1.20 (s, 12H, CH₃ *pin*), 1.10 – 1.02 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 0.89 (s, 9H, CH_{TBS}), 0.05 (s, 3H, CH_{TBS}), 0.04 (s, 3H, CH_{TBS}), -0.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 83.0, 63.5, 31.2, 26.1, 25.0, 24.8, 24.8, 23.2, 23.1, 18.4, 14.1, 5.9, -4.9, -5.0; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 33.1; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2956, 2929, 2858, 1461, 1371, 1316, 1255, 1217, 1145, 1073, 1006, 970, 834, 773,

666, 576; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $C_{19}H_{39}BO_3SiNa$ $[M+Na]^+$: 377.2654 m/z, found 377.2664 m/z.

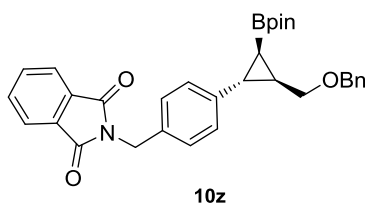


(±)--Triisopropyl(((1R,2R,3R)-2-phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl) methoxy)silane (10x). The reaction was performed using **general procedure C** and with (cinnamyloxy)triisopropylsilane (**9x**) (116.2 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by 1H -NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (99.5 mg, 58% yield). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.29 – 7.18 (m, 2H, ArH), 7.16 – 7.11 (m, 1H, ArH), 7.11 – 7.06 (m, 2H, ArH), 3.92 (dd, J = 10.7, 7.0 Hz, 1H, CH-O), 3.79 (dd, J = 10.7, 7.4 Hz, 1H, CH-O), 2.11 – 2.05 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.73 – 1.66 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.23 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.12 – 1.03 (m, 21H, CH_{TIPS}), 0.52 (dd, J = 9.8, 6.3 Hz, 1H, CH_{cPr}); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz): δ 143.1, 128.4, 126.1, 125.7, 83.4, 32.0, 27.8, 25.1, 24.8, 18.2, 12.3, 10.3; ^{11}B NMR ($CDCl_3$, 128 MHz): δ 32.0; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2942, 2865, 1461, 1438, 1370, 1323, 1259, 1216, 1144, 1089, 1064, 967, 882, 861, 748, 679, 578, 520, 458; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $C_{25}H_{43}BO_3SiNa$ $[M+Na]^+$: 453.2967 m/z, found 453.2987 m/z.

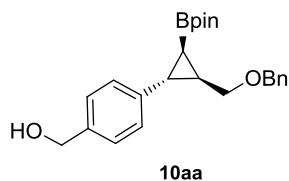


(±)--4-(((1R,2R,3R)-2-((benzyloxy)methyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl)benzyl acetate (10y). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-4-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzyl acetate (**9y**) (53 mg, 0.13 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by 1H -NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (5 to 50% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (53mg, 68% yield). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.42 – 7.29 (m, 4H, ArH), 7.29 – 7.19 (m, 3H, ArH), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH), 5.05 (s, 2H, CH_2 -

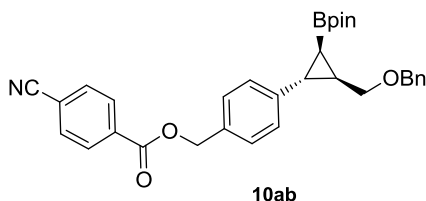
OAc), 4.60 – 4.48 (m, 2H, CH_2Bn), 3.77 (dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 1H, CH-O), 3.59 (dd, $J = 10.2, 7.9$ Hz, 1H, CH-O), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 2.08 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OAc}$), 1.83 – 1.73 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.25 9s, 6H, CH_3_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.22 (s, 1H, CH_{cPr}), 0.57 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 171.0, 143.0, 138.8, 133.4, 128.7, 128.4, 127.8, 127.6, 126.2, 83.5, 72.6, 71.0, 66.3, 28.8, 27.6, 25.1, 24.7, 21.2; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 32.3; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2977, 2931, 2856, 1738, 1451, 1372, 1324, 1223, 1143, 1092, 1073, 1027, 853, 734, 698; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BO}_3\text{NH}_4$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: 453.2796 m/z, found 453.2794 m/z.



(±)-2-(4-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl)benzyl)isoindoline-1,3-dione (**10z**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-2-(4-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzyl)isoindoline-1,3-dione (**9z**) (121 mg, 0.32 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (5 to 40% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (136 mg, 82% yield). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 – 7.77 (m, 2H, ArH), 7.72 – 7.61 (m, 2H, ArH), 7.39 – 7.27 (m, 6H, ArH), 7.26 – 7.19 (m, 1H, ArH), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 4.79 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Nphth}$), 4.56 – 4.47 (m, 2H, CH_2Bn), 3.75 (dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 1H, CH-O), 3.56 (dd, $J = 10.2, 8.0$ Hz, 1H, CH-O), 2.11 – 2.05 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.79 – 1.70 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.22 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.20 (s, 6H, CH_3_{pin}), 0.53 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ 168.1, 142.4, 138.7, 134.0, 133.9, 132.2, 128.9, 128.4, 127.7, 127.5, 126.1, 123.4, 83.4, 72.5, 70.9, 41.4, 28.8, 27.5, 25.1, 24.7, 10.6; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 33.1; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2979, 2932, 2857, 2249, 1769, 1712, 1391, 1326, 1143, 1085, 907, 716, 647, 529; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{BO}_5\text{NH}_4$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: 540.2905 m/z, found 540.2910 m/z.

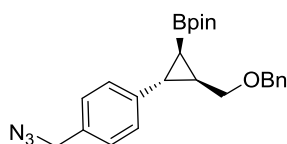


(±)-4-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl)phenylmethanol (**10aa**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-4-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzyl tert-butyl carbonate (**9aa**) (65 mg, 0.18 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (5 to 50% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (38 mg, 53% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.29 (m, 5H, ArH), 7.29 – 7.18 (m, 2H, ArH), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 4.70 – 4.58 (m, 2H, CH₂-OH), 4.58 – 4.48 (m, 2H, CH₂Bn), 3.78 (dd, *J* = 10.2, 6.6 Hz, 1H, CH-O), 3.59 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1H, CH-O), 2.17 – 2.06 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.87 – 1.69 (m, 2H, CH_{cPr} & OH), 1.24 (s, 6H, CH₃ pin), 1.22 (s, 6H, CH₃ pin), 0.57 (dd, *J* = 9.8, 6.4 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 142.2, 138.7, 138.5, 128.4, 127.8, 127.6, 127.3, 126.1, 83.5, 72.6, 71.0, 65.3, 28.7, 27.6, 25.1, 24.7, 10.4; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 33.4; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3413, 2978, 2928, 2852, 1452, 1379, 1323, 1215, 1143, 1071, 852, 736, 698; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₂₄H₃₁BO₄NH₄ [M+NH₄]⁺: 411.2690 m/z, found 411.2692 m/z.



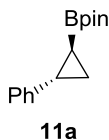
(±)-4-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl)benzyl 4-cyanobenzoate (**10ab**). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-4-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzyl 4-cyanobenzoate (**9ab**) (110 mg, 0.29 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (5 to 40% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (122 mg, 81% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.20 – 8.06 (m, 2H, ArH), 7.78 – 7.63 (m, 2H, ArH), 7.39 – 7.29

(m, 6H, ArH), 7.29 – 7.22 (m, 1H, ArH), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH), 5.33 (s, 2H, CH₂-O₂CAr), 4.54 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H, CH₂Bn), 3.76 (dd, $J = 10.2, 6.5$ Hz, 1H, CH-O), 3.59 (dd, $J = 10.2, 7.9$ Hz, 1H, CH-O), 2.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.84 – 1.73 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.24 (s, 6H, CH_{3 pin}), 1.22 (s, 6H, CH_{3 pin}), 0.58 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}).; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 164.9, 143.5, 138.7, 134.2, 132.8, 132.3, 130.3, 128.9, 128.4, 127.8, 127.6, 126.2, 118.1, 116.5, 83.5, 72.6, 71.0, 67.6, 28.9, 27.6, 25.1, 24.7, 10.8.; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 32.1; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2978, 2932, 2858, 2231, 1722, 1452, 1325, 1268, 1143, 1098, 909, 859, 728, 693, 545; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₃₂H₃₄BO₅NH₄ [M+NH₄]⁺: 540.2905 m/z, found 540.2911 m/z.



10ac

(±)-2-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-(4-(Azidomethyl)phenyl)-3-((benzyloxy)methyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (10ac). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-1-(azidomethyl)-4-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzene (9ac) (118 mg, 0.42 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (>20:1) was determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (5 to 50% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (88 mg, 50% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.31 (m, 4H, ArH), 7.30 – 7.24 (m, 1H, ArH), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.14 – 7.07 (m, 2H, ArH), 4.56 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H, CH₂Bn), 4.27 (s, 2H, CH₂-N₃), 3.79 (dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 1H, CH-O), 3.61 (dd, $J = 10.2, 7.9$ Hz, 1H, CH-O), 2.18 – 2.09 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.85 – 1.74 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.26 (s, 6H, CH_{3 pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{3 pin}), 0.60 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}).; ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 143.0, 138.7, 132.7, 128.4, 128.4, 127.8, 127.5, 126.3, 83.5, 72.6, 70.9, 54.6, 28.8, 27.6, 25.1, 24.7, 10.5; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz): δ 31.9; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2977, 2929, 2858, 2169, 2094, 1451, 1371, 1324, 1248, 1214, 1142, 1090, 1072, 965, 852, 735, 694; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₂₄H₃₁BO₄NH₄ [M+NH₄]⁺: 411.2690 m/z, found 411.2692 m/z.

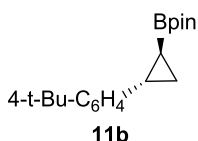


(±)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-((1S,2S)-2-phenylcyclopropyl)-1,3,2-dioxaborolane (11a). The reaction was performed using **general procedure C** and with styrene (46 μL , 0.4 mmol) as starting material. Yield (41%) and diastereomeric ratio (5.8:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (29 mg, 30% yield) as a mixture of diastereoisomers (5.8:1).

Major diastereoisomer: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.30 – 7.20 (m, 2H, ArH), 7.17 – 7.11 (m, 1H, ArH), 7.10 – 7.05 (m, 2H, ArH), 2.11 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.26 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.19 – 1.13 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.04 – 0.97 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.33-0.27 (m, 1H, CH_{cPr});

Minor diastereoisomer: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.31 – 7.19 (m, 2H, ArH), 7.17 – 7.11 (m, 1H, ArH), 7.11 – 7.02 (m, 2H, ArH), 2.35 (1H, CH_{cPr}), 1.26 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.20 – 1.12 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.12 – 1.06 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.51 – 0.39 (m, 1H, CH_{cPr}).

Products correspond to literature characterization data.²²



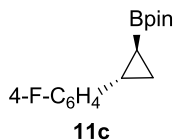
(±)-2-((1S,2S)-2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (11b). The reaction was performed using **general procedure C** and with 4-*tert*-butylstyrene (73 μL , 0.4 mmol) as starting material. Yield (64%) and diastereomeric ratio (7:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc

²² Zhong, C.; Kunii, S.; Kosaka, Y.; Sawamura, M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11440.

in Hex) to provide a colorless solid (66 mg, 56% yield) as a mixture of diastereoisomers (5.4:1). **Mp**: 50–53 °C.

Major diastereoisomer: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.27 (m, 2H, ArH), 7.02 (m, 2H, ArH), 2.12-2.04 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.29 (s, 9H, CH_{3tBu}), 1.25 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.23 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.17 – 1.11 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.02 – 0.96 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.33-0.25 (m, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 148.6, 140.5, 125.4, 125.3, 83.2, 34.5, 31.5, 24.9, 24.9, 24.9, 21.6, 5.9; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 32.8; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2961, 2866, 1519, 1408, 1360, 1324, 1268, 1219, 1141, 966, 860, 684, 562, 448; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301.2333 m/z, found 301.2322 m/z.

Minor diastereoisomer: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.25 – 7.20 (m, 4H, ArH), 2.38-2.31 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.30 (s, 9H, CH_{3tBu}), 1.28 (s, 12H, CH_3_{pin}), 1.11 – 1.05 (m, 2H, CH_{cPr}), 0.47-0.38 (m, 1H, CH_{cPr});

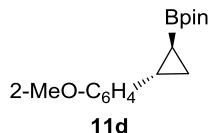


(±)-2-((1S,2S)-2-(4-Fluorophenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

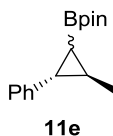
(11c). The reaction was performed using **general procedure C** and with 4-fluorostyrene (48 μL , 0.4 mmol) as starting material. Yield (59%) and diastereomeric ratio (5.8:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (51 mg, 49% yield) as a mixture of diastereoisomers (6.2:1).

Major diastereoisomer: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.05-7.00 (m, 2H, ArH), 6.95-6.88 (m, 2H, ArH), 2.11-2.05 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_3_{pin}), 1.16-1.11 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.97-0.91 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.26-0.20 (m, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 162.2, 160.3, 139.0, 139.0, 127.3, 127.2, 115.2, 115.0, 83.4, 24.9, 24.9, 21.3, 14.9, 5.7; $^{19}\text{F NMR}$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3/\text{CDCl}_3$, 471 MHz) δ -113.3; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 32.9; **FTIR** (cm^{-1}): 2978, 2931, 1606, 1320, 1214, 1142, 966, 833, 712, 672, 528, 449; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{BFNO}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 280.1881 m/z, found 280.1885 m/z.

Minor diastereoisomer: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.25 – 7.20 (m, 2H, ArH), 6.91–6.87 (m, 2H, ArH), 2.34 – 2.26 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_3 pin), 1.24 (s, 6H, CH_3 pin), 1.12–1.07 (m, 2H, CH_{cPr}), 0.46–0.38 (m, 1H, CH_{cPr}).



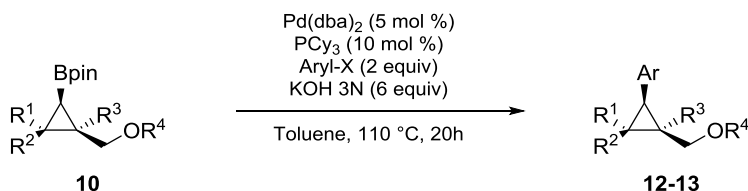
(±)-2-((1*S*,2*S*)-2-(2-Methoxyphenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (11d). The reaction was performed using **general procedure C** and with 2-methoxystyrene (54 μL , 0.4 mmol) as starting material. Yield (56%) and diastereomeric ratio (10:1) was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide a colorless oil (52 mg, 48% yield). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.16 – 7.10 (m, 1H, ArH), 6.91 – 6.79 (m, 3H, ArH), 3.84 (s, 3H, CH_3), 2.41 – 2.34 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.26 (s, 6H, CH_3 pin), 1.25 (s, 6H, CH_3 pin), 1.16 – 1.10 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.99 – 0.93 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.29 – 0.20 (m, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz): δ 158.5, 131.6, 126.6, 125.2, 120.6, 110.4, 83.2, 55.7, 24.8, 16.5, 13.5, 3.6; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz): δ 33.0; **FTIR** (cm^{-1}): 2977, 2936, 1601, 1496, 1437, 1416, 1352, 1318, 1244, 1216, 1142, 1106, 1031, 908, 859, 732, 660, 579, 446; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 275.1813 m/z, found 275.1823 m/z.



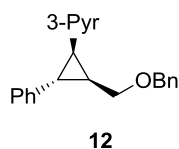
(±)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-((2*S*,3*S*)-2-methyl-3-phenylcyclopropyl)-1,3,2-dioxaborolane (11e). The reaction was performed using **general procedure C** and with *trans*- β -methylstyrene (52 μL , 0.4 mmol) as starting material. Yield (10%) and diastereomeric ratio (1:1) was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude product using triphenylmethane as internal standard. The product was not isolated.

Post-functionalization and derivatization of borocyclopropanes

General Procedure D for Suzuki-Miyaura cross coupling

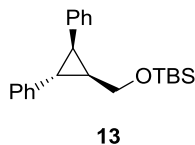


In a flame-dried microwave vial, were added palladium (0) bis (dibenzylidenacetone) (5 mol %) and tricyclohexyl phosphine (10 mol %). Then borocyclopropane (1 equiv) was added and the vial was sealed. Degassed toluene (0.275 M), degassed KOH 3N solution (6 equiv) and aryl halide (2 equiv) were added. The reaction was stirred at 110 °C for 20 h. Then the reaction was cooled to room temperature and extracted with EtOAc (3x 10 mL). Organic layers were combined, washed with brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The crude product was purified by flash chromatography to provide the desired product.



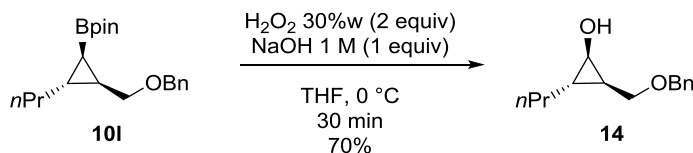
(±)-3-(((1*R*,2*S*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-phenylcyclopropyl)pyridine (12). The reaction was performed using **general procedure D** and with (±)-2-(((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((benzyloxy)methyl)-3-phenylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2 dioxaborolane (50 mg, 0.14 mmol) as starting material and 3-bromopyridine (26 μL, 0.27 mmol) as aryl halide. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 15% MeOH in DCM) to provide a yellow oil (43 mg, 99% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, PyrH), 8.50 (dd, *J* = 4.7, 1.2 Hz, 1H, PyrH), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, PyrH), 7.38 – 7.26 (m, 5H, ArH), 7.26 – 7.15 (m, 6H, ArH), 4.35 (dd, *J* = 29.5, 11.9 Hz, 2H, CH₂Bn), 3.58 (dd, *J* = 10.3, 5.6 Hz, 1H, CH-O), 3.19 (dd, *J* = 10.2, 8.6 Hz, 1H, CH-O), 2.57 (dd, *J* = 9.0, 5.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 2.36 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{cPr}), 2.04 – 1.94 (m, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ 150.9, 147.8, 141.0, 138.1, 136.8, 133.6, 128.7, 128.5, 127.8, 127.7,

126.4, 126.4, 123.1, 73.0, 68.9, 29.2, 28.5, 26.4.; **FTIR** (cm⁻¹): 3027, 2925, 2854, 1603, 1571, 1497, 1479, 1454, 1415, 1366, 1073, 1026, 743, 713, 695, 621, 526, 462; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₂H₂₂NO [M+H]⁺: 316.1696 m/z, found 316.1692 m/z.



(±)-tert-Butyl(((2R,3R)-2,3-diphenylcyclopropyl)methoxy)dimethylsilane (13) The reaction was performed using **general procedure D** and with (±)-tert-butyl dimethyl(((1R,2R,3R)-2-phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl)methoxy)silane (100 mg, 0.26 mmol) as starting material and iodobenzene (58 μL, 0.51 mmol) as aryl halide. Palladium (0) bis (dibenzylideneacetone) (7 mol %) and tricyclohexyl phosphine (15 mol %) were used as catalyst loading. The crude product was purified by flash chromatography (0 to 15% EtOAc in Hex) to provide the desired product as a slightly yellow oil (71 mg, 81% yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39 – 7.24 (m, 6H, ArH), 7.25 – 7.15 (m, 4H, ArH), 3.66 (dd, *J* = 10.8, 5.8 Hz, 1H, CH-O), 3.38 (dd, *J* = 10.8, 8.1 Hz, 1H, CH-O), 2.60 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H, CH_{cPr}), 2.30 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.90 – 1.74 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.83 (s, 9H, CH_{TBS}), -0.11 (d, *J* = 1.4 Hz, 6H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 142.3, 138.0, 129.5, 128.6, 128.2, 126.5, 126.4, 125.9, 62.3, 32.0, 31.4, 26.4, 26.0, 18.4, -5.3, -5.4; **FTIR** (cm⁻¹): 3026, 2953, 2928, 2855, 1603, 1496, 1462, 1253, 1071, 832, 774, 747, 695, 666, 520; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₂H₃₀OSiNa [M+Na]⁺: 361.1958 m/z, found 361.1959 m/z.

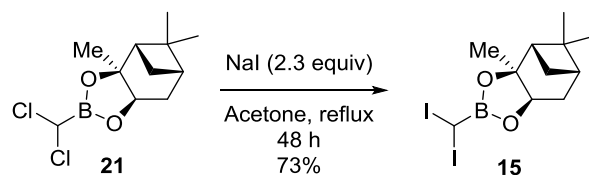
Boronate oxidation



(±)-(1R,2R,3S)-2-((Benzyloxy)methyl)-3-propylcyclopropan-1-ol (14). In a 5 mL microwave vial was added (±)-2-((1R,3R)-2-((benzyloxy)methyl)-3-propylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **10I** (48.1 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) in 0.29 mL of THF. NaOH 1 M (146 μL, 0.15 mmol, 1 equiv) was added and the reaction was cooled at 0 °C. Then hydrogen peroxide 30% in water (29 μL, 0.29 mmol, 2 equiv) was added (*Note: the*

reaction became cloudy). The reaction was stirred at 0 °C for 30 min. TLC monitoring (30% EtOAc in Hex) has shown complete conversion of the starting material. The reaction was quenched with water (2 mL) and extracted with ether (2 x 5 mL). Organic layers were combined, washed with brine (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to provide a colorless oil which was purified by flash chromatography (5 to 100% EtOAc in hex) to provide the desired product (22.5 mg, 70% yield) as a colorless oil. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.37 – 7.32 (m, 4H, ArH), 7.32 – 7.27 (m, 1H, ArH), 4.52 (m, 2H, CH₂Bn), 3.87 (dd, *J* = 10.1, 5.3 Hz, 1H, CH-O), 3.53 – 3.45 (m, 1H, CH-O), 3.31 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H, CH_{cPr}), 2.36 (bs, 1H, OH), 1.43 – 1.32 (m, 2H, CH₂), 1.31 – 1.21 (m, 1H, CH₂), 1.18 – 1.06 (m, 1H, CH₂), 0.95 – 0.85 (m, 4H, CH_{cPr} & CH₃), 0.84 – 0.76 (m, 1H, CH_{cPr}); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 138.4, 128.6, 127.9, 127.8, 72.8, 69.2, 56.0, 33.3, 25.5, 24.3, 22.1, 13.9; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3395, 2956, 2923, 2859, 1454, 1364, 1314, 1198, 1150, 1168, 734, 697, 602, 455; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₄H₂₀O₂Na [M+Na]⁺: 243.1356 m/z, found 243.1347 m/z.

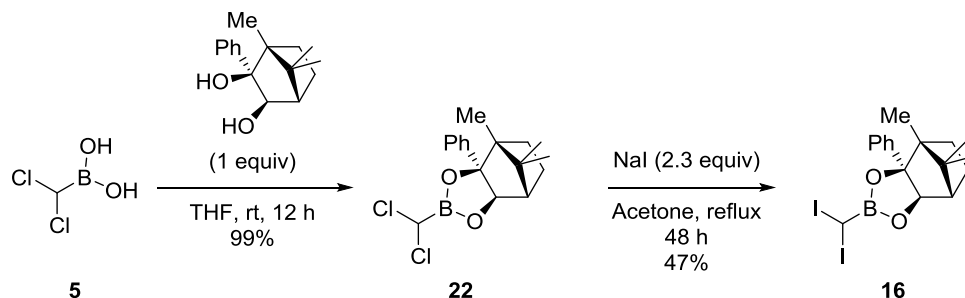
Chiral Version



(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-2-(diiodomethyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d]

[1,3,2]dioxaborole (**15**). The starting compound **21** was synthesized according to a previously known procedure.²³ In a flame-dried 25 mL round-bottom flask were added compound **21** (893 mg, 3.4 mmol, 1 equiv), sodium iodide (1.17 g, 7.81 mmol, 2.3 equiv) and dry acetone (7 mL). The reaction was heated to reflux for 48 h. Then, the reaction was cooled at rt and filtered through a celite pad to remove salts. This mixture was concentrated in vacuum. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (some salts crashed) and some magnesium sulfate was added to dry the reaction. Then grinded sodium thiosulfate was added to quench the residual iodine. The mixture was shaken until disappearance of the orange color and was filtered through a celite pad and concentrated in vacuum to provide as a brown solid which was recrystallized in the minimum of petroleum ether to afford compound **15** (1.10 g, 73%) as a beige solid. **M.p.:** 62-62 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.48 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H, CH-O), 4.35 (s, 1H, CH₂), 2.43 – 2.33 (m, 1H, CH), 2.29 (dtd, *J* = 8.4, 6.2, 2.3 Hz, 1H, CH₂), 2.12 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH), 1.99 – 1.87 (m, 2H, CH₂), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.34 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂), 1.30 (s, 3H, CH₃), 0.85 (s, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 87.8, 79.5, 51.6, 39.3, 38.7, 35.4, 28.3, 27.1, 26.5, 24.1 (the carbon directly attached to the boron atom was not detected, likely due to quadrupolar relaxation); **¹¹B NMR** (128 MHz, CDCl₃) δ 29.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2908, 1383, 1286, 1074, 921, 753, 640, 539; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₁H₁₇BI₂O₂HCOO [M+HCOO]⁻: 489.9426 m/z, found 489.9429 m/z.

²³ Stein, M. L.; Cui, H.; Beck, P.; Dubiella, C.; Voss, C.; Kruger, A.; Schmidt, B.; Groll, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1679.

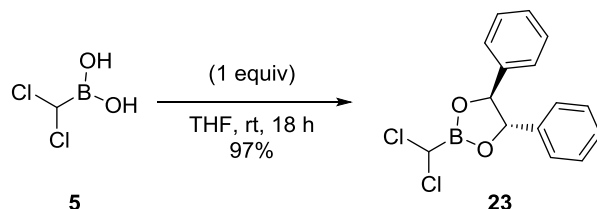


(3a*S*,4*R*,7*S*,7a*R*)-2-(diiodomethyl)-4,8,8-trimethyl-3a-phenylhexahydro-4,7-methano-benzo [d][1,3,2]dioxaborole (16). In a flame-dried 10 mL mw tube was added boronic acid **5** (406 mg, 2.37 mmol, 1 equiv), (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-1,7,7-trimethyl-2-phenylbicyclo[2.2.1]heptane-2,3-diol (550 mg, 2.37 mmol, 1 equiv)²⁴ and dry THF (1.8 mL). The reaction was stirred at rt for 12 h. Then, the reaction was diluted with ether and dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to provide compound **22** (770 mg ; 99%) as a brownish oil. This compound was engaged in the next reaction without any purification. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.39 (m, 2H, ArH), 7.39 – 7.34 (m, 2H, ArH), 7.34 – 7.29 (m, 1H, ArH), 5.34 (s, 1H, CHCl₂), 4.91 (s, 1H, CH-O), 2.26 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH), 1.93 – 1.81 (m, 1H, CH₂), 1.29 (d, *J* = 11.3 Hz, 3H, CH₃), 1.22 (dddd, *J* = 11.4, 8.4, 7.9, 4.9 Hz, 2H, CH₂), 1.12 – 1.01 (m, 1H, CH₂), 1.00 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H, CH₃), 0.98 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H, CH₃).

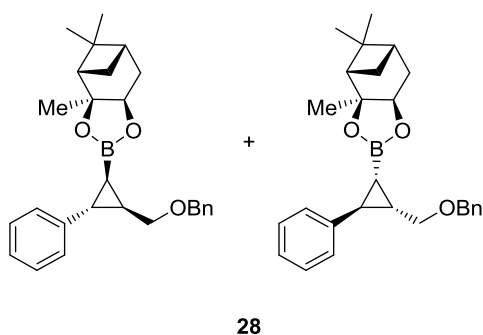
In a flame-dried 25 mL round-bottom flask were added compound **22** (802 mg, 2.37 mmol, 1 equiv), sodium iodide (816 mg, 5.45 mmol, 2.3 equiv) and dry acetone (5 mL). The reaction was heated to reflux for 48 h. Then, the reaction was cooled at rt and filtered through a celite pad to remove salts. This mixture was concentrated in vacuum. The residue was dissolve in CH₂Cl₂ (some salts crashed) and some magnesium sulfate was added to dry the reaction. Then grinded sodium thiosulfate was added to quench the residual iodine. The mixture was shaken until disparition of the orange color and was filtered through a celite pad and concentrated in vacuum to provide as a bown solid which was recrystallized in the minimum of petroleum ether to afford compound **16** (587 mg, 47%) as a crystalline white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArH), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArH), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH), 4.89 (s, 1H, CH-O), 4.35 (s, 1H, CHl₂), 2.22 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CH), 1.92 – 1.79 (m,

²⁴ Lachance, H.; St-Onge, M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4180.

1H, CH₂), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.21 (ddd, *J* = 12.7, 11.9, 4.9 Hz, 2H, CH₂), 0.98 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 3H, CH₃), 0.91 – 0.78 (m, 1H, CH₂); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.6, 127.7, 126.8, 98.1, 90.6, 52.5, 50.7, 48.8, 29.6, 24.8, 23.6, 22.1, 9.4 (the carbon directly attached to the boron atom was not detected, likely due to quadrupolar relaxation); ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 30.6; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2963, 1336, 1311, 1268, 1007, 760, 701; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₂₁BI₂O₂HCOO [M+HCOO]⁻: 565.9742 m/z, found 565.9757 m/z.



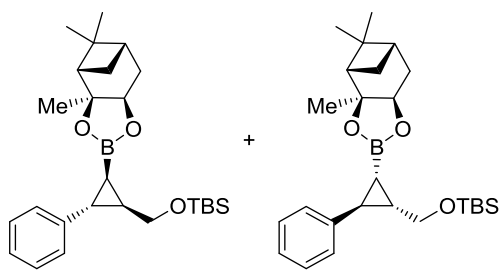
(4*S*,5*S*)-2-(dichloromethyl)-4,5-diphenyl-1,3,2-dioxaborolane (23). In a flame-dried 10 mL mw tube was added boronic acid **5** (500 mg, 2.68 mmol, 1 equiv), *S,S*-hydrobenzoin (574 mg, 2.68 mmol, 1 equiv) and dry THF (2 mL). The reaction was stirred at rt for 18 h. Addition of ether in the reaction has made the desired product crash. The solid was filtrated to provide compound **23** (800 mg, 97%) as a white fluffy solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.36 (m, 6H, ArH), 7.35 – 7.29 (m, 4H, ArH), 5.61 (s, 1H, CHCl₂), 5.38 (s, 2H, Ph-CH-O). Product corresponds to literature characterization data.²⁵



(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-2-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((benzyloxy)methyl)-3-phenylcyclopropyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborole and (3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-2-((1*S*,2*S*,3*S*)-2-((benzyloxy)methyl)-3-phenylcyclopropyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-

²⁵ Hoffmann, R. W.; Landmann, B. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1039.

methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborole (28). The reaction was performed using **general procedure C** and with (*E*)-(3-(benzyloxy)prop-1-en-1-yl)benzene (**9a**) (44.9 mg, 0.2 mmol) and reagent **15** (178.3 mg, 0.4 mmol) as starting material. The diastereomeric ratio (1.7:1) and the cis:trans ratio (> 20:1) were determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide compound **28** (75 mg, 90% yield) as a colorless oil and a non-separable mixture of diastéréoisomers. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.31 (m, 4H, ArH), 7.31 – 7.22 (m, 3H, ArH), 7.19 – 7.14 (m, 1H, ArH), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, ArH), 4.60 – 4.50 (m, 2H, CH₂Bn), 4.27 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H, CH-O), 3.82 (dd, *J* = 10.2, 6.4 Hz, 1H, CH-O), 3.62 (dd, *J* = 10.2, 8.0 Hz, 1H, CH-O), 2.38 – 2.29 (m, 1H, CH₂), 2.22 – 2.15 (m, 1H, CH), 2.16 – 2.11 (m, 1H, CH_{cPr}), 2.05 (dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H, CH₂), 1.94 – 1.77 (m, 3H, CH₂ & CH), 1.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.22 (dd, *J* = 10.9, 4.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, CH₃), 0.62 (dd, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.6, 142.6, 138.8, 138.7, 128.4, 128.4, 127.8, 127.5, 126.0, 125.9, 125.8, 85.9, 77.9, 77.9, 72.6, 72.6, 71.2, 71.1, 51.5, 51.4, 39.7, 39.6, 38.3, 38.2, 35.8, 35.6, 28.8, 28.7, 28.6, 28.5, 28.0, 27.9, 27.2, 26.5, 26.5, 24.1, 10.1. FTIR (cm⁻¹) (neat): 2915, 1366, 1201, 1075, 1030, 880, 734, 695; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₂₇H₃₃BO₃NH₄ [M+NH₄]⁺: 434.2861 m/z, found 434.2879 m/z.

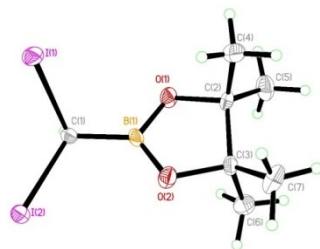
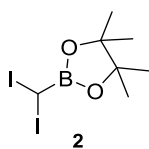


29

tert-butyl dimethyl(((1*R*,2*R*,3*R*)-2-phenyl-3-((3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethyl hexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-yl)cyclopropyl)methoxy)silane and tert-butyl dimethyl(((1*S*,2*S*,3*S*)-2-phenyl-3-((3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethyl hexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-yl)cyclopropyl)methoxy)silane (29). The reaction was performed using **general procedure C** and with *tert*-Butyl(cinnamyloxy)dimethylsilane (**9u**) (24.8 mg, 0.1 mmol) and reagent **15** (89.2 mg, 0.2 mmol) as starting material. The

diastereomeric ratio (1.8:1) and the cis:trans ratio (> 20:1) were determined by ¹H-NMR analysis of the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (3 to 25% EtOAc in Hex) to provide compound **28** (38.3 mg, 87% yield) as a colorless oil and a non-separable mixture of diastéréoisomers. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.22 (m, 3H, ArH), 7.14 (dd, *J* = 10.6, 4.1 Hz, 1H, ArH), 7.12 – 7.06 (m, 2H, ArH), 4.49 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 1H, CH-O), 4.32 – 4.23 (m, 1H, CH-O), 3.93 – 3.85 (m, 1H, CH), 3.79 – 3.69 (m, 1H, CH), 2.42 – 2.30 (m, 2H, CH₂), 2.30 – 2.23 (m, 1H, CH), 2.23 – 2.15 (m, 3H, CH₂ & CH), 2.15 – 2.01 (m, 4H, 2*CH₂), 1.97 – 1.81 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.74 – 1.66 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.41 (dd, *J* = 16.6, 8.3 Hz, 6H, 2*CH₃), 1.30 (dd, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 6H, 2*CH₃), 0.90 (d, *J* = 3.6 Hz, 9H, CH_{TBS}), 0.87 – 0.82 (m, 6H, 2*CH₃), 0.55 (ddd, *J* = 9.7, 6.3, 1.3 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.06 (dd, *J* = 5.2, 2.7 Hz, 6H, CH_{TBS}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 143.0, 143.0, 128.4, 126.1, 126.0, 125.7, 87.7, 86.7, 85.8, 85.8, 64.4, 64.3, 51.6, 51.5, 51.4, 39.7, 39.6, 39.4, 39.3, 38.7, 38.6, 38.3, 38.2, 35.8, 35.7, 35.4, 35.4, 31.7, 31.5, 28.9, 28.8, 28.4, 28.2, 28.0, 27.9, 27.2, 27.2, 27.1, 26.7, 26.6, 26.5, 26.4, 26.2, 26.1, 24.2, 24.1, 18.6, 10.0, -4.8, -4.8, -4.9, -4.9; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2926, 1376, 1331, 1284, 1075, 1030, 833, 774, 696; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₆H₄₁BO₃SiNa [M+Na]⁺: 463.2810 m/z, found 463.2817 m/z.

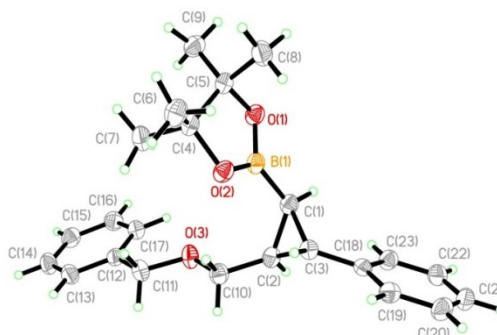
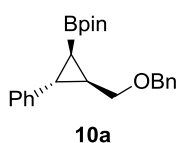
X-Ray data of compound (2)



Identification code
Empirical formula $C_7H_{13}BO_2I_2$
Molecular weight 393.78
Temperature 100 K
Crystal system monoclinic
Space group $P2_1/n$
 $a/\text{\AA}$ 6.8628(7)
 $b/\text{\AA}$ 19.7443(19)
 $c/\text{\AA}$ 9.1054(8)
 $\alpha/^\circ$ 90
 $\beta/^\circ$ 111.017(3)
 $\gamma/^\circ$ 90
Volume $1151.71(19) \text{ \AA}^3$
 Z 4
 $\rho_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$ 2.271
 μ/mm^{-1} 28.576
 $F(000)$ 728.0
Crystal 0.24 ×

size/mm ³	0.08 × 0.08
Radiation	GaK α ($\lambda = 1.34139$)
2 Θ range for data collection/ $^{\circ}$	9.856 to 121.378
Index ranges	$-8 \leq h \leq 8, -23 \leq k \leq 25, -11 \leq l \leq 11$
Reflections collected	20147
Independent reflections	2603 [$R_{\text{int}} = 0.0600, R_{\text{sigma}} = 0.0320$]
Data/restraints/parameters	2603/0/113
Goodness-of-fit on F^2	1.488
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0402, wR_2 = 0.1627$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0406, wR_2 = 0.1635$
Largest diff. peak/hole / e \AA^{-3}	2.83/-1.58

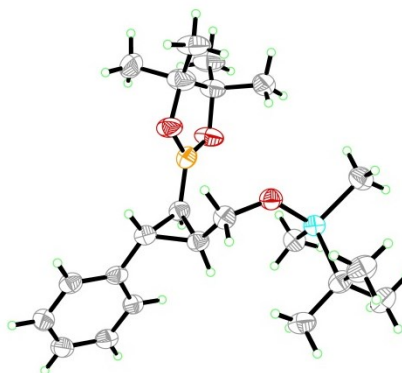
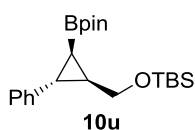
X-Ray data of compound (10a)



Identification code	10a
Empirical formula	C ₂₃ H ₂₉ BO ₃
Formula weight	364.27
Temperature/K	150
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	10.6749(6)
b/Å	8.3751(5)
c/Å	23.1800(13)
α/°	90
β/°	100.208(2)
γ/°	90
Volume/Å ³	2039.6(2)
Z	4
ρ _{calc} /mg/mm ³	1.186
m/mm ⁻¹	0.596
F(000)	784.0
Crystal size/mm ³	0.25 × 0.25 × 0.15
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection	7.75 to 140.346°
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 13, -10 ≤ k ≤ 10, -28 ≤ l ≤ 28
Reflections collected	41011
Independent reflections	3862 [R _{int} = 0.0425, R _{sigma} = 0.0219]
Data/restraints/parameters	3862/0/248
Goodness-of-fit on F ²	1.052
Final R indexes	R ₁ = 0.0323, wR ₂ =

[I] \geq 2 σ (I) 0.0828
Final R indexes [all data] R₁ = 0.0342, wR₂ = 0.0844
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³ 0.22/-0.14

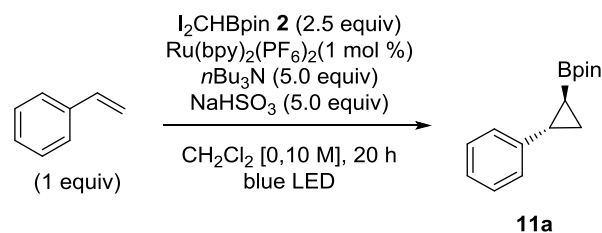
X-Ray data of compound (10u)



Identification code	3u
Empirical formula	C ₂₂ H ₃₇ BO ₃ Si
Formula weight	388.41
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	6.6124(3)
b/Å	11.5841(5)
c/Å	30.0883(11)
α/°	90
β/°	92.3994(18)
γ/°	90
Volume/Å ³	2302.70(17)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.120
μ/mm ⁻¹	1.029
F(000)	848.0
Crystal size/mm ³	0.16 × 0.04 × 0.04
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection/°	5.88 to 144.572
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 8, -14 ≤ k ≤ 14, -36 ≤ l ≤ 36
Reflections collected	31240
Independent reflections	4511 [R _{int} = 0.0486, R _{sigma} = 0.0282]
Data/restraints/parameters	4511/0/294
Goodness-of-fit on F ²	1.063
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0702, wR ₂ = 0.1892
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0769, wR ₂ = 0.1948
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.92/-0.36

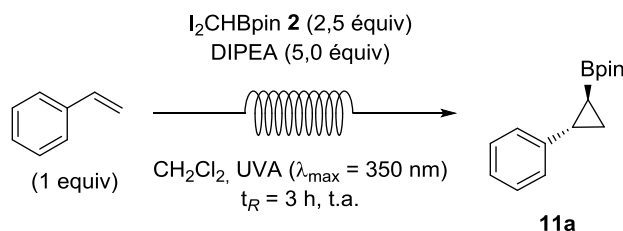
Annexe 2 : experimental section of Chapter 3

General procedure E for catalytic photoredox borocyclopropanation



In a flame dried 4 mL vial were added reagent **2** (197 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv), $Ru(bpy)_3PF_6$ (6 mg, 26 μ mol, 1 mol %), degassed MeCN (2 mL), nBu_3N (0.23 mL, 1 mmol, 5 equiv), styrene (23 μ L, 0.2 mmol, 1 equiv) and sodium bisulfite (104 mg, 1 mmol, 5 equiv). The reaction was degassed for 5 min with argon and the reaction was stirred and irradiated with blue LED ($\lambda_{max} = 452$ nm) for 20 h. Then the reaction was diluted with CH_2Cl_2 , and Ph_3CH was added as an internal standard and this solution was filtered through a magnesium sulfate pad and concentrated in vacuum to provide an orange oil. The crude borocyclopropane **11a** was obtained with 70% yield and a 5:1 diastereoisomer ratio.

General procedure F for UV-light mediated borocyclopropanation using continuous flow technology



In a flame dried 4 mL vial were added reagent **2** (197 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv), degassed CH_2Cl_2 (0.8 mL), *N,N*-Diisopropylethylamine; (174 μ L, 0.1 mmol, 5 equiv) and styrene (23 μ L, 0.2 mmol, 1 equiv). Then the mixture was degassed for 5 min with argon and the resulting solution was then loaded by syringe in a 2 mL sample loop connected to an injection loop. The reaction mixture was then injected into the photoreactor for a residence time of 3 h (flow rate = 144 μ L.min⁻¹). The flow reaction was conducted in the homemade capillary photoreactor (26

mL) with a Syrris Asia pumping module, at 8 bar. The photoreactor was irradiated by a black-light blue UVA lightbulb (8W). After eluting through the photoreactor, Ph₃CH was added as an internal standard and the orange/brown mixture was concentrated in vacuum to provide an orange oil. The crude borocyclopropane **11a** was obtained with 76% yield and a 5:1 diastereoisomer ratio.

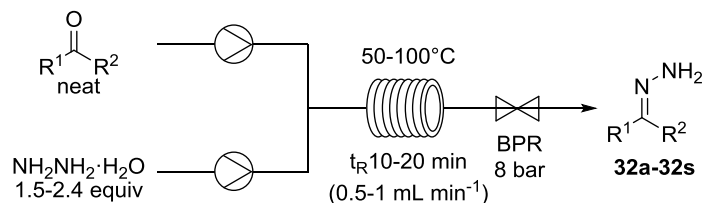
Annexe 3 : experimental section of Chapter 4

Reagents

CAUTION: All diazoalkanes are likely toxic and shock-sensitive. As proven by the use of continuous flow set-up followed by immediate quench of the output, one should avoid any large build-up of the formed diazoalkane.

Hydrazine monohydrate, ketones, aldehydes and silver oxide were obtained from commercial suppliers and used without any further purification. Silver oxide was used and stored in a glovebox. For hydrazone oxidation reactions mixtures were prepared under argon in oven-dried glassware.

Hydrazones synthesis using continuous flow technology



All the flow experiments were run on the R-Series Vapourtec[®] flow system (R2+ pump, R4 heating module).

General procedure H (for alkyl-alkyl ketones):

Before starting reactions, all tubing reactors and connecting tubing were filled with anhydrous THF. Neat ketone (1.0 equiv) was charged into one 2 mL injection loop and the other 2 mL injection loop was charged with hydrazine monohydrate (1.5 equiv). Flow rates were adapted for both pumps so that the stoichiometry was 1:1.5 with a total flow rate of 1 mL/min. The output of the two loops were pushed using THF into a T-mixer and then into a 10-mL reactor heated at $100^\circ C$. The reaction proceeded with a residence time of 10 min. The post-reaction stream was collected in a collection flask. Water was added and the reaction mixture was extracted three times with CH_2Cl_2 . The organic phase was dried over anhydrous K_2CO_3 , concentrated under vacuum at room temperature (to minimize azine formation) and the isolated product was used directly without further purification.

General procedure I (for aliphatic aldehydes):

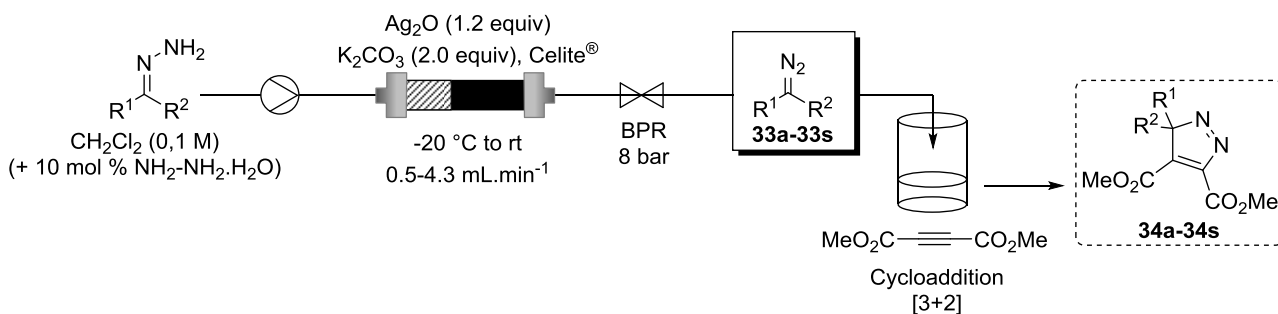
Before starting reactions, all tubing reactors and connecting tubing were filled with anhydrous THF. Neat aldehyde (1.0 equiv) was charged into one 2 mL injection loop and the other 2 mL injection loop was charged with hydrazine monohydrate (1.5 equiv). Flow rate was adapted for both pumps so that the stoichiometry was 1:1.5 with a total flow rate of 1 mL/min. The output of the two loops were flowed using THF into a T-mixer and then into a 10-mL reactor heated at $50^\circ C$. The reaction proceeded with a residence time of 10 min. The post-reaction stream was collected in a collection flask. Water was added and the reaction mixture was extracted three times with CH_2Cl_2 . The organic phase was dried over anhydrous K_2CO_3 , concentrated under vacuum at room temperature (to minimize azine formation) and the isolated product was used directly without further purification.

General procedure J (for aryl-alkyl ketones):

Before starting reactions, all tubing reactors and connecting tubing were filled with anhydrous THF. A solution of the ketone in ethanol (1.0 equiv, 5.0 M) was charged into one 5 mL injection loop and the other 2 mL injection loop was charged with hydrazine monohydrate (2.4 equiv). Flow rate was adapted for both pumps so that the stoichiometry was 1:2.4 with a total flow rate of 0.5 mL/min. The output of the two loops were flowed using ethanol into a T-mixer and then into a 10-mL reactor heated at 100 °C. The reaction proceeded with a residence time of 20 min. After collection, water was added and the reaction mixture was extracted three times with CH₂Cl₂. The organic phase was dried over anhydrous K₂CO₃, concentrated under vacuum carefully at room temperature (to minimize azine formation) and the isolated product was used directly without further purification.

Note: Crude hydrazones were used directly without further purification in the next step. Some hydrazones contain traces of reaction solvent in order to minimize azine formation during concentration under reduced pressure at room temperature.

Diazoalkanes synthesis using continuous flow technology



The system was set up using a R-series Vapourtec[®] flow reactor with one pump (flow rate of 0.5–3.5 mL/min), a controlled cooled column (1.7 mL in general) followed by a 8 bar (100 psi) back-pressure regulator and a 6-way-valve, eventually collecting the diazo in a reaction flask.

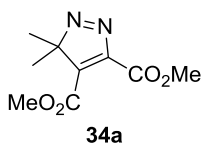
General procedure K for diazoalkanes synthesis

A 6-mm glass column was pre-packed to 1.7 mL volume under argon with a mixture of solid mixture of dried Celite[®] (500 mg), Ag₂O (400 mg, 1.2 equiv) and anhydrous K₂CO₃ (390 mg, 2.0 equiv). The inlet of the column (bottom) was then connected to the reagent/solvent stream and the outlet of the column (top) was connected to an 8-bar BPR. Before starting reactions, all tubing reactors, connecting tubing, and the packed column were filled with anhydrous CH₂Cl₂. Activation of the column was achieved using three methods: * **Method A**: by flowing 3 mL of a 10 mol% solution of hydrazine (3 mL) in CH₂Cl₂ through the column at 19 °C and at a flow rate of 0.5 mL/min. The reduction of the silver was typically observed within 3 to 5 min.; **Method B**: by flowing a 0.11 M solution of the dialkyl hydrazone (1.5 mL) in CH₂Cl₂ through the column at 19 °C and at a flow rate of 0.5 mL/min; **Method C**: by flowing a solution of the hydrazone reactant in CH₂Cl₂ containing 10 mol % of hydrazine (for aryl-alkyl hydrazones). Once the column was activated, a solution of hydrazone (1.42 mmol, 1 equiv) (with 10 mol % hydrazine if Method C was used) in CH₂Cl₂ (13 mL) in a bottle reagent was flowed into the cooled column. Once the reagent's solution was fully pumped through, CH₂Cl₂ was then used as flow solvent. The flow rate and temperature were optimized: they vary from 0.5 to 3.5 mL/min and from -20 to 19 °C depending on the diazo reagent's stability. Reactions proceeded with a residence time from 0.5 to 3 min depending on the substrate. The post-oxidation stream of diazo solution was immediately dropped in the collection flask containing

dimethyl acetylenedicarboxylate (2.0 equiv) or the acid quenching reagent. Decolorization indicating the full consumption of the diazo reagent was immediately observed in both cases. Then the crude mixture was concentrated under vacuum and the product was purified by flash chromatography on silica.

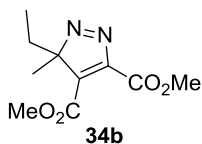
* Activation methods A and C are general and can be applied to all hydrazones. Activation method B is limited to dialkyl-substituted hydrazones.

Diazo compound characterization data ([3+2]-cycloadducts and benzoyl esters 34a-34s)



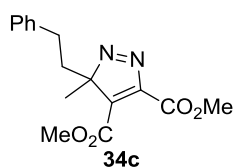
Dimethyl 3,3-dimethyl-3H-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34a):

Following the general procedure (activation method C) and using hydrazone **32a** (114 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a flow rate of 2.8 mL/min (residence time = 36 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (413 mg, 2.85 mmol, 2.0 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (242 mg, 80% yield) was isolated as a yellow liquid. $R_f = 0.33$ (35% EtOAc in Hex). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.99 (s, 3H, CH_3), 3.90 (s, 3H, CH_3), 1.57 (s, 6H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 163.1, 161.0, 153.8, 144.8, 97.6, 53.26, 53.1, 20.2; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 213.08698 m/z , found: 213.08718 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 1725, 1435, 1332, 1247, 1115, 789.

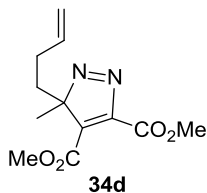


Dimethyl 3-ethyl-3-methyl-3H-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34b): Following the general procedure (activation method C) with hydrazone **32b** (162 mg, 1.42 mmol) the oxidation was done at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a flow rate of 2.8 mL/min (residence time = 36 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.13 mL, 1.05 mmol, 1.5 equiv). After

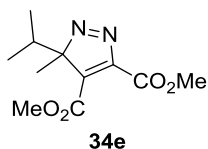
concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (105 mg, 66% yield) was isolated as a yellow liquid. **R_f** = 0.34 (35% EtOAc in Hex); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 3.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, CH₃), 3.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH₃), 2.47 (dq, *J* = 14.8, 7.4, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 2.00 (dq, *J* = 14.9, 7.4, 1.1 Hz, 1H, CH₂), 1.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH₃), 0.57 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 163.4, 160.7, 153.5, 145.4, 101.6, 53.1, 53.0, 28.9, 19.3, 8.2; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₀H₁₅N₂O₄ [M+H]⁺: 227.10263 *m/z*, found: 227.10250 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 1726, 1436, 1256, 1112, 1043.



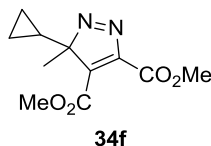
Dimethyl 3-methyl-3-phenethyl-3H-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34c): Following the general procedure (activation method C) with hydrazone **32c** (251 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at -15 °C and with a flow rate of 1 mL/min (residence time = 1 min 42 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.06 mL, 0.46 mmol, 1.5 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (81 mg, 82% yield) was isolated as a yellow liquid. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (dd, *J* = 10.2, 4.8 Hz, 2H, ArH), 7.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 4.01 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, CH₃), 2.78 (ddd, *J* = 12.8, 11.6, 5.0 Hz, 1H, CH₂), 2.32 – 2.07 (m, 3H, CH₂-CH₂), 1.59 (s, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 163.2, 160.8, 153.0, 145.68, 140.6, 128.6, 128.4, 126.4, 101.0, 53.2, 53.1, 37.4, 30.1, 19.8; **R_f** = 0.29 (25% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₆H₁₉N₂O₄ [M+H]⁺: 303.13393 *m/z*, found: 303.13397 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2954, 1726, 1436, 1336, 1255, 1129, 1048, 793, 753, 700.



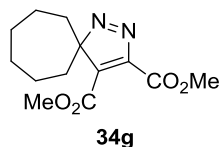
Dimethyl 3-(but-3-en-1-yl)-3-methyl-3H-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34d): Following the general procedure (method C) with hydrazone **32d** (179 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a flow rate of 1 mL/min (residence time = 1 min 42 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.26 mL, 2.13 mmol, 1.5 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 40% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (205 mg, 57% yield) was isolated as a bright yellow liquid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (ddt, $J = 16.9, 10.3, 6.6$ Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.98 – 4.82 (m, 2H, CH_2_{alkene}), 3.97 (s, 3H, CH_3), 3.88 (s, 3H, CH_3), 2.52 (ddd, $J = 13.7, 11.4, 5.1$ Hz, 1H, CH_2), 2.02 (ddd, $J = 13.7, 11.5, 5.2$ Hz, 1H, CH_2), 1.80 – 1.63 (m, 1H, CH_2), 1.61 – 1.44 (m, 4H, CH_2 & CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 163.1, 160.6, 152.8, 145.5, 136.5, 115.7, 100.8, 53.0, 53.0, 34.5, 27.9, 19.7; $R_f = 0.45$ (35% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 253.11828 m/z , found: 253.11817 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2955, 1727, 1640, 1436, 1256.



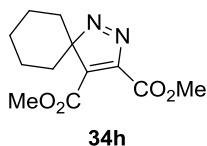
Dimethyl 3-isopropyl-3-methyl-3H-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34e): Following the general procedure (activation method C) and using hydrazone **32e** (143 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a flow rate of 2 mL/min (residence time = 51 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.35 mL, 2.85 mmol, 2 equiv). After concentration under reduced pressure the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 40% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (185 mg, 54% yield) was isolated as a bright yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (s, 3H, CH_3), 3.89 (s, 3H, CH_3), 2.51 (dt, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H, CH_{iPr}), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3_{iPr}), 0.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3_{iPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 164.2, 160.6, 154.9, 144.8, 104.8, 53.1, 53.0, 34.6, 18.3, 18.0, 17.3; $R_f = 0.48$ (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.11828 m/z , found: 241.11727 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2968, 1728, 1435, 1256, 1121, 1121, 1045, 792.



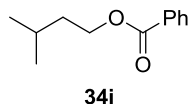
Dimethyl 3-cyclopropyl-3-methyl-3H-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34f): Following the general procedure (activation method C) with hydrazone **32f** (150 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a flow rate of 3 mL/min (residence time = 34 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.26 mL, 2.13 mmol, 1.5 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 40% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (245 mg, 72% yield) was isolated as a bright yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (s, 3H, CH_3), 3.89 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.26 (tt, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.87 (td, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.73 – 0.51 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.41 (tt, $J = 9.0, 5.7$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.01 (dq, $J = 11.1, 5.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 163.3, 160.7, 154.3, 144.7, 99.8, 53.0, 52.9, 18.0, 15.9, 2.5, 1.1; $R_f = 0.53$ (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 239.10263 m/z , found: 239.10302 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2956, 1727, 1435, 1327, 1255, 1105, 1047, 791.



Dimethyl 1,2-diazaspiro[4.6]undeca-1,3-diene-3,4-dicarboxylate (34g): Following the general procedure (activation method C) with hydrazone **32g** (176 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a flow rate of 2 mL/min (residence time = 51 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.26 mL, 2.13 mmol, 1.5 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 40% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (353 mg, 93% yield) was isolated as a bright yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (s, 3H, CH_3), 3.91 (s, 3H, CH_3), 2.23 – 1.97 (m, 2H, CH_2), 1.93 – 1.57 (m, 10H, CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 164.4, 160.7, 156.5, 143.0, 104.4, 53.0, 52.9, 32.0, 30.6, 24.7; $R_f = 0.5$ (35% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 267.13393 m/z , found: 267.13454 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2028, 2857, 1728, 1437, 1323, 1258.

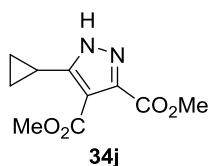


Dimethyl 1,2-diazaspiro[4.5]deca-1,3-diene-3,4-dicarboxylate (34h): Following the general procedure (activation method C) with hydrazone **32h** (160 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a flow rate of 3.5 mL/min (residence time = 29 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.26 mL, 2.13 mmol, 1.5 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 35% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (107 mg, 30% yield) was isolated as a bright yellow liquid. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (s, 3H, CH_3), 3.88 (s, 3H, CH_3), 2.16 (ddt, $J = 12.5, 7.4, 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 2.04 – 1.75 (m, 5H, CH_2), 1.62 – 1.45 (m, 1H, CH), 1.41 (m, 2H, CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 163.8, 161.0, 155.0, 144.5, 100.91, 53.0, 52.9, 31.2, 25.1, 23.6; $R_f = 0.47$ (35% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 253.11830 m/z , found: 253.11935 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2936, 2859, 1726, 1439, 1326, 1253, 1201, 1010, 793.

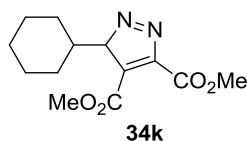


Isopentyl benzoate (34i): Following the general procedure (activation method C) and using hydrazone **32i** (151 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a flow rate of 1.9 mL/min (residence time = 1 min 7 sec). The diazo stream was directly added to benzoic acid (264 mg, 2.16 mmol, 1.5 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 10% EtOAc in Hex). The corresponding benzoate (169 mg, 62% yield) was isolated as a colorless liquid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (dt, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 2H, ArH), 7.58 – 7.51 (m, 1H, ArH), 7.47 – 7.40 (m, 2H, ArH), 4.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, O-CH_2), 1.86 – 1.74 (m, 1H, CH), 1.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, CH_3 *ipr*); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 166.9, 132.9, 130.7, 129.7,

128.5, 63.8, 37.6, 25.4, 22.7; $R_f = 0.5$ (10% EtOAc in Hex). Product corresponds to literature characterization data.²⁶



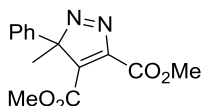
Dimethyl 3-cyclopropyl-3H-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34j): Following the general procedure (activation method C), hydrazone **32j** (119 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a flow rate of 4.25 mL/min (residence time = 24 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.26 mL, 2.13 mmol, 1.5 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 35% EtOAc in Hex). The corresponding pyrrazole (143 mg, 45% yield) was isolated as a bright yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 11.44 (bs, 1H, NH), 3.88 (s, 3H, CH_3), 3.86 (s, 3H, CH_3), 2.40 – 2.20 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.10 – 0.90 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.90 – 0.80 (m, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 163.8, 161.9, 151.6, 142.1, 112.6, 52.6, 52.0, 8.2, 7.0; $R_f = 0.33$ (35% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 225.08698 m/z , found: 225.08729 m/z . **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3002, 2954, 1711, 1494, 1439, 1223, 1099, 1074, 1021, 778.



Dimethyl 3-cyclohexyl-3H-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34k): Following the general procedure (activation method C) and using hydrazone **32k** (179 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a flow rate of 1.5 mL/min (residence time = 1 min 8 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.26 mL, 2.13 mmol, 1.5 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 35% EtOAc in Hex). The pyrrazolenine (181 mg, 48% yield) was isolated as a bright yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 12.09 (bs, 1H, CH), 3.83 (s,

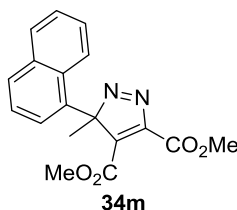
²⁶ Ozawa, J., Kanai, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1430.

3H, CH₃), 3.83 (s, 3H, CH₃), 3.11 (ddd, *J* = 11.7, 8.6, 3.3 Hz, 1H, CH_{Cy}), 1.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.81 – 1.67 (m, 3H, CH₂), 1.42 – 1.26 (m, 4H, CH₂), 1.21 – 1.09 (m, 1H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 168.6, 164.6, 152.3, 53.3, 52.4, 41.5, 33.4, 29.6, 26.0, 25.4; *R*_f = 0.34 (35% EtOAc in Hex); HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺: 267.13393 *m/z*, found: 267.13400*m/z*; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2927, 2853, 1741, 1722, 1636, 1437, 1400, 1312, 1254, 1195, 1119, 1011, 964, 837, 789, 733.



34l

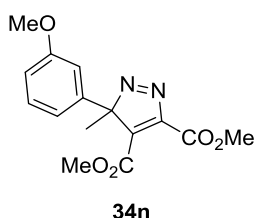
Dimethyl 3-methyl-3-phenyl-3*H*-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34l): Following the general procedure (activation method B) and using hydrazone **32l** (191 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at 19 °C and with a flow rate of 0.5 mL/min (residence time = 3 min 24 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.26 mL, 2.13 mmol, 1.5 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 45% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (331 mg, 85% yield) was isolated as a bright yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 3H, ArH), 7.21 – 7.13 (m, 2H, ArH), 4.02 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 3H, CH₃), 1.98 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 160.6, 153.9, 145.3, 131.4, 129.2, 129.1, 126.0, 102.9, 53.1, 20.1; *R*_f = 0.5 (35% EtOAc in Hex); HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₄H₁₅N₂O₄ [M+H]⁺: 275.10373 *m/z*, found: 275.10224*m/z*; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3007, 2955, 1728, 1435, 1326, 1256, 1120, 750, 696.



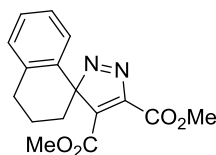
34m

Dimethyl 3-methyl-3-(naphthalen-1-yl)-3*H*-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34m): Following the general procedure (activation method B) and using hydrazone **32m** (262 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at 19 °C and with a flow rate of 1.5 mL/min (residence time = 1 min 8 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.26 mL, 2.13

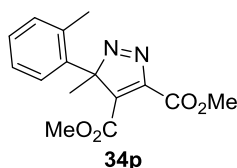
mmol, 1.5 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 45% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (385 mg, 84 % yield) was isolated as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94 – 7.77 (m, 2H, ArH), 7.63 (m, 1H, ArH), 7.59 – 7.50 (m, 1H, ArH), 7.50 – 7.37 (m, 3H, ArH), 4.06 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 163.4, 160.8, 156.3, 145.5, 134.4, 132.0, 130.9, 129.2, 128.7, 127.1, 126.2, 126.1, 125.4, 124.1, 104.5, 53.3, 53.2, 23.9; R_f = 0.34 (35% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 325.11828 m/z , found: 325.11906 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2954, 1727, 1436, 1258, 908, 775, 726.



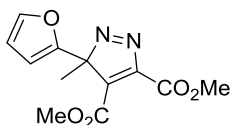
Dimethyl 3-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-3H-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34n): Following the general procedure (activation method B) and using hydrazone **32n** (233 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at 19 °C and with a flow rate of 1.5 mL/min (residence time = 1 min 8 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.21 mL, 2.13 mmol, 1.2 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (410 mg, 95 % yield) was isolated as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.22 (m, 1H, ArH), 6.87 (ddd, J = 8.3, 2.4, 0.6 Hz, 1H, ArH), 6.76 (ddd, J = 7.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H, ArH), 6.74 – 6.70 (m, 1H, ArH), 4.01 (s, 3H, CH_3), 3.82 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.77 (s, 3H, CH_3), 1.95 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 163.1, 160.7, 160.1, 154.0, 145.3, 133.0, 130.2, 118.4, 114.5, 112.2, 102.9, 55.4, 53.2, 53.2, 20.4; R_f = 0.29 (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.1132 m/z , found: 305.11311 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2955, 1727, 1433, 12556, 1035, 752, 696.



Dimethyl 3,4-dihydro-2*H*-spiro[naphthalene-1,3'-pyrazole]-4',5'-dicarboxylate (34o): Following the general procedure (activation method B) and using hydrazone **32o** (228 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at 19 °C and with a flow rate of 1.0 mL/min (residence time = 1 min 42 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.21 mL, 2.13 mmol, 1.2 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (364 mg, 85 % yield) was isolated as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.18 (m, 2H, ArH), 7.07 – 6.91 (m, 1H, ArH), 6.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 4.00 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.06 (dt, *J* = 16.8, 4.6 Hz, 1H, CH₂), 3.01 – 2.91 (m, 1H, CH₂), 2.54 – 2.42 (m, 1H, CH₂), 2.37 (ddd, *J* = 13.6, 12.1, 2.9 Hz, 1H, CH), 2.11 – 2.02 (m, 1H, CH₂), 1.80 (dddd, *J* = 13.5, 5.9, 2.7, 1.0 Hz, 1H, CH₂); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.2, 160.5, 155.1, 146.2, 138.1, 130.7, 129.3, 126.4, 126.0, 124.2, 103.1, 53.0, 53.0, 30.7, 29.3, 21.3; *R*_f = 0.52 (35% EtOAc in Hex); HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₆H₁₇N₂O₄ [M+H]⁺: 301.11823 *m/z*, found: 301.11923 *m/z*; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2953, 1721, 1434, 1260, 1117, 993, 750.

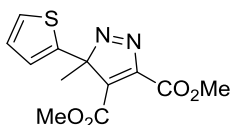


Dimethyl 3-methyl-3-(*o*-tolyl)-3*H*-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34p): Following the general procedure (activation method B) and using hydrazone **32p** (210 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at 19 °C and with a flow rate of 2 mL/min (residence time = 51 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.26 mL, 2.13 mmol, 1.5 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 45% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (410 mg, 99% yield) was isolated as a bright yellow solid. *Mp*: 54–56 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.58 – 7.50 (m, 1H, ArH), 7.32 – 7.26 (m, 2H, ArH), 7.11 – 7.03 (m, 1H, ArH), 4.03 (s, 3H, CH₃), 3.76 (s, 3H, CH₃), 1.89 (s, 3H, CH₃), 1.82 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 163.0, 160.7, 155.4, 14.3, 138.1, 132.3, 129.5, 129.3, 127.8, 127.0, 103.7, 53.2, 53.2, 23.0, 19.4; *R*_f = 0.5 (30% EtOAc in Hex); HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₅H₁₇N₂O₄ [M+H]⁺: 289.11830 *m/z*, found: 289.11960 *m/z*; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2955, 1727, 1633, 1437, 1326, 1259, 1198, 1161, 1108, 1051, 1024. 753.



34q

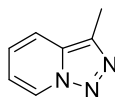
Dimethyl 3-(furan-2-yl)-3-methyl-3H-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34q): Following the general procedure (activation method A) and using hydrazone **32q** (176 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a flow rate of 0.9 mL/min (residence time = 1 min 53 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.21 mL, 2.13 mmol, 1.2 equiv). After concentration under reduced pressure the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (330 mg, 88% yield) was isolated as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H, HetArH), 6.40 (dd, $J = 3.4, 0.7$ Hz, 1H, HetArH), 6.35 (dd, $J = 3.4, 1.9$ Hz, 1H, HetArH), 4.01 (s, 3H, CH_3), 3.84 (s, 3H, CH_3), 1.93 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 162.4, 160.4, 150.7, 146.0, 144.2, 143.8, 110.8, 109.0, 98.8, 53.2, 53.1, 18.3; $R_f = 0.32$ (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.08190 m/z , found: 265.08300 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2956, 1727, 1254, 1115, 745.



34r

Dimethyl 3-methyl-3-(thiophen-2-yl)-3H-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34r): Following the general procedure (activation method A) and using hydrazone **32r** (210 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with a flow rate of 2 mL/min (residence time = 51 sec). The diazo stream was directly added to dimethyl acetylenedicarboxylate (0.21 mL, 2.13 mmol, 1.2 equiv). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex) The pyrazolenine (311 mg, 78% yield) was isolated as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H, HetArH), 6.98 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1H, HetArH), 6.95 (dd, $J = 3.7, 1.2$ Hz, 1H, HetArH), 4.02 (s, 3H, CH_3), 3.87 (s, 3H, CH_3), 2.02 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 162.7, 160.6, 152.2, 145.4, 133.3, 127.3, 126.6, 125.9, 100.2, 53.3, 53.3, 22.2; $R_f = 0.45$ (30% EtOAc in Hex);

HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₂H₁₃N₂O₄S [M+H]⁺: 281.05866 *m/z*, found: 281.05905 *m/z*;
FTIR (cm⁻¹) (neat): 2955, 1730, 1639, 1436, 1263, 1111, 1049, 709.

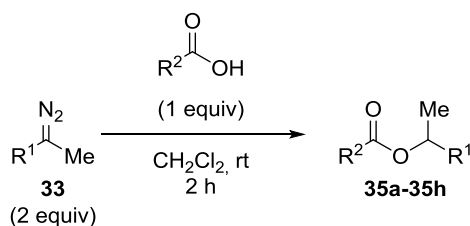


34s

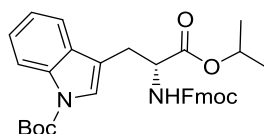
3-Methyl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridine (34s): Following the general procedure (activation method B) and using hydrazone **32s** (192 mg, 1.42 mmol), the oxidation was done at -10 °C and with a flow rate of 1 mL/min (residence time = 1 min 42 sec). The reaction output was concentrated under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The desired product (116 mg, 61% yield) was isolated as white solid. **Mp**: 82–84 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (dt, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H, HetArH), 7.62 (dt, *J* = 8.9, 1.2 Hz, 1H, HetArH), 7.17 (ddd, *J* = 8.9, 6.6, 0.9 Hz, 1H, HetArH), 6.92 (td, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H, HetArH), 2.63 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 134.5, 131.8, 125.3, 123.7, 117.7, 115.0, 10.5. Product corresponds to literature characterization data.²⁷

²⁷ Liu, S., Sawicki, J., Driver, T. G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3744.

Ester synthesis



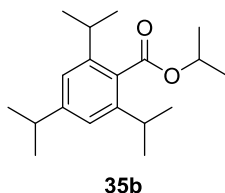
The diazoalkane reagent was generated using **procedure K** described above. Two equivalents of diazoalkanes were directly injected into a solution/suspension containing the corresponding carboxylic acid (1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.5 mL). Immediate decolorization of the solution was observed. The reaction was stirred for 2 h at rt to ensure completion. The reaction was then concentrated under reduced pressure to provide the crude product that was purified by chromatography on silica gel.



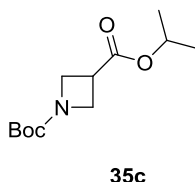
35a

tert-Butyl (R)-3-(2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-isopropoxy-3-oxo propyl)-1H-indole -1-carboxylate (35a): This compound was synthesized according the general procedure using 2-diazopropane (2.67 mL, 0.27 mmol, 2 equiv) and Fmoc-Trp(Boc)-OH (70 mg, 0.13 mmol, 1 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The ester (68 mg, 90% yield) was isolated as a white solid. **Mp**: 53–55 °C; $[\alpha]_D^{25} = -15.0^\circ$ (c = 0.0133, CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H, ArH), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.56 (dd, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 3H, ArH), 7.48 – 7.37 (m, 3H, ArH), 7.36 – 7.27 (m, 3H, ArH), 7.25 – 7.19 (m, 1H, ArH), 5.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NHFmoc), 5.04 (dt, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 1H, CH_{*iPr*}), 4.73 (dd, *J* = 13.6, 5.7 Hz, 1H, CH-NHFmoc), 4.39 (ddd, *J* = 24.1, 10.6, 7.5 Hz, 2H, CH-CH₂-OC(O)NH), 4.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH-CH₂-OC(O)NH), 3.35 – 3.17 (m, 2H, CH₂-CH-NHFmoc), 1.65 (s, 9H, CH₃_{*Boc*}), 1.22 (dd, *J* = 10.2, 6.3 Hz, 6H, CH₃_{*iPr*}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 155.8, 149.6, 144.0, 143.9, 141.4, 135.5, 130.8, 127.8, 127.2, 127.2, 125.3, 125.3, 125.0, 124.7, 124.3, 122.8, 120.1, 119.1, 115.4, 115.1, 83.8, 69.7, 67.3, 54.5, 47.3, 28.3, 28.0, 21.9, 21.8; **R_f** = 0.5 (30% EtOAc in Hex);

HRMS (ESI, Pos): calcd for C₃₄H₃₇N₂O₆ [M+H]⁺ : 569.26416 *m/z*, found: 569.26525 *m/z*;
FTIR (cm⁻¹) (neat): 3348, 2980, 1729, 1508, 1452, 1371, 1256, 1157, 1087, 740.



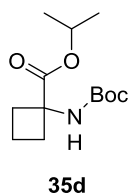
Isopropyl 2,4,6-triisopropylbenzoate (35b): This compound was synthesized according the general procedure using 2-diazopropane (2.67 mL, 0.27 mmol, 2 equiv) and 2,4,6-triisopropylbenzoic acid (33 mg, 0.13 mmol, 1 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The ester (32. mg, 83% yield) was isolated as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (s, 2H, ArH), 5.32 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH_{OiPr}), 2.96 – 2.84 (m, 3H, CH_{iPr}), 1.37 (s, 3H, CH_{3 OiPr}), 1.36 (s, 3H, CH_{3 OiPr}), 1.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 18H, CH_{3 iPr}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 150.1, 144.7, 131.0, 120.9, 68.5, 34.6, 31.4, 24.2, 24.1, 22.0. Product corresponds to literature characterization data.²⁸



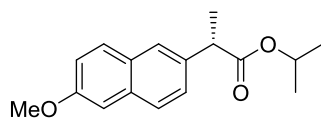
1-(tert-Butyl) 3-isopropyl azetidine-1,3-dicarboxylate (35c): This compound was synthesized according the general procedure using 2-diazopropane (2.67 mL, 0.27 mmol, 2 equiv) and 1-(tert-butoxycarbonyl)azetidine-3-carboxylic acid (27 mg, 0.13 mmol, 1 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The ester (29 mg, 90% yield) was isolated as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.04 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH_{OiPr}), 4.06 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H, CH₂), 3.27 (qn, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH), 1.42 (s, 9H, CH_{3 Boc}), 1.24 (s, 3H, , CH_{3 OiPr}), 1.23 (s, 3H, , CH_{3 OiPr}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ

²⁸ Beak, P., Carter, L. G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2363.

172.1, 156.2, 79.8, 68.8, 51.6, 32.4, 28.5, 21.9; $R_f = 0.3$ (15% EtOAc in Hex). Product corresponds to literature characterization data.²⁹



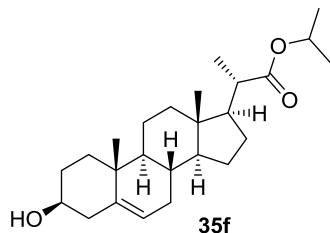
Isopropyl 1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclobutane-1-carboxylate (35d): This compound was synthesized according the general procedure using 2-diazopropane (2.67 mL, 0.27 mmol, 2 equiv) and 1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclobutane-1-carboxylic acid (27 mg, 0.13 mmol, 1 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 65% EtOAc in Hex). The ester (33 mg, 96% yield) was isolated as a white solid. **Mp:** 59–61 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.17 (bs, 1H, NH), 5.11 – 4.99 (m, 1H, CH_{OiPr}), 2.63 – 2.48 (m, 2H, CH₂), 2.30 (bs, 2H, CH₂), 2.05 – 1.94 (m, 2H, CH₂), 1.42 (s, 9H, CH₃_{Boc}), 1.26 (s, 3H, CH₃_{OiPr}), 1.25 (s, 3H, CH₃_{OiPr}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 154.9, 79.6, 68.7, 58.4, 31.4, 28.5, 21.8, 15.2; $R_f = 0.2$ (15% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₂₃NO₄Na [M+Na]⁺: 280.15193 *m/z*, found: 280.15200 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3362, 2978, 1709, 1501, 1365, 1309, 1167, 1103, 781.



Isopropyl (*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate (35e): This compound was synthesized according the general procedure using 2-diazopropane (2.67 mL, 0.27 mmol, 2 equiv) and (*S*)-Naproxen (31 mg, 0.13 mmol, 1 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 60% EtOAc in Hex). The ester (36 mg, 99% yield) was isolated as a white solid. **Mp:** 61–63 °C; $[\alpha]_D^{25} = +41.7^\circ$ (*c* = 0.007, CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, ArH),

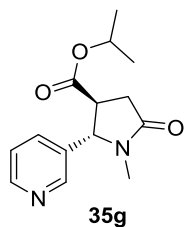
²⁹ Zheng, M., Xue, W., Xue, T., Gong, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6152.

7.42 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.15 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, ArH), 7.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, ArH), 5.02 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH *OiPr*), 3.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H, -OCH₃), 3.81 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃ *OiPr*), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃ *OiPr*).; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 157.7, 136.1, 133.7, 129.4, 129.1, 127.1, 126.4, 126.0, 119.0, 105.7, 68.1, 55.4, 45.8, 21.9, 21.7, 18.7; **R_f** = 0.4 (15% EtOAc in Hex). Product corresponds to literature characterization data.³⁰



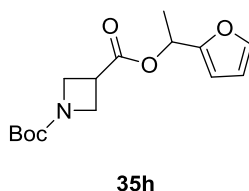
22-23-Bisnor-5-isopropyl cholenate-3 β -ol (35f): This compound was synthesized according the general procedure using 2-diazopropane (2.67 mL, 0.27 mmol, 2 equiv) and 22-23-bisnor-5-cholenic acid-3 β -ol (52 mg, 0.13 mmol, 1 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 100% EtOAc in Hex). The ester (50 mg, 87% yield) was isolated as a white solid. **Mp:** 148–150 °C; [α]_D = -50.0 ° ($c = 0.0066$, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.37 – 5.29 (m, 1H, CH-CO₂iPr), 4.97 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH *OiPr*), 3.56 – 3.46 (m, 1H, CH-OH), 2.38 – 2.31 (m, 1H, CH), 2.31 – 2.18 (m, 2H, CH₂), 2.01 – 1.89 (m, 2H, CH₂), 1.88 – 1.77 (m, 2H, CH₂), 1.76 – 1.64 (m, 2H, CH₂), 1.63 – 1.37 (m, 7H, CH & 3 CH₂), 1.36 – 1.22 (m, 2H, CH₂), 1.21 (s, 3H, CH₃ *OiPr*), 1.20 (s, 3H, CH₃ *OiPr*), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.13 – 1.00 (m, 3H, CH & CH₂), 0.99 (s, 3H, CH₃), 0.94 (td, $J = 11.9, 4.9$ Hz, 1H, CH), 0.67 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176.6, 140.8, 121.7, 71.8, 67.2, 56.3, 52.8, 50.0, 43.0, 42.5, 42.3, 39.6, 37.3, 36.6, 31.9, 31.6, 27.2, 24.5, 21.9, 21.9, 21.1, 19.5, 17.2, 12.2; **R_f** = 0.45 (35% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₅H₄₁O₃ [M+H]⁺ : 389.30502 m/z , found: 389.30426 m/z ; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3392, 2934, 1713, 1458, 1373, 1255, 1171, 1107, 1052, 1022, 910, 730.

³⁰ Weber, H., Meyer-Trümpener, K. *Arch. Pharm.* **1994**, 327, 337.



(±)-Isopropyl (2*S*,3*S*)-1-methyl-5-oxo-2-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-3-carboxylate (35g):

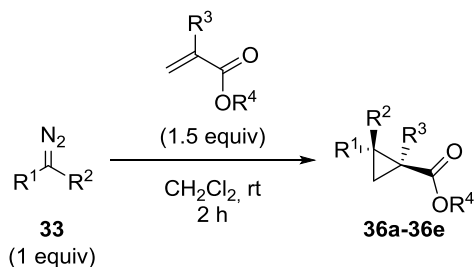
This compound was synthesized according the general procedure using 2-diazopropane (2.67 mL, 0.27 mmol, 2 equiv) and *trans*-4-cotininecarboxylic acid (29 mg, 0.13 mmol, 1 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography using 5% methanol in dichloromethane. The ester (31 mg, 89% yield) was isolated as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, PyrH), 8.53 (s, 1H, PyrH), 7.59 – 7.48 (m, 1H, PyrH), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H, PyrH), 5.03 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH_{OiPr}), 4.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH-NMe), 2.97 (ddd, *J* = 9.7, 8.2, 6.4 Hz, 1H, CH-CO₂iPr), 2.88 – 2.72 (m, 2H, CH₂), 2.66 (s, 3H, N-CH₃), 1.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, CH₃_{OiPr}), 1.20 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, CH₃_{OiPr}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 171.3, 150.3, 148.9, 135.2, 134.1, 124.2, 69.5, 64.4, 46.3, 33.6, 28.5, 21.8, 21.8; *R*_f = 0.2 (5% MeOH in CH₂Cl₂); HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₄H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺ : 263.13902 *m/z*, found: 263.13940 *m/z*; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2981, 2935, 1726, 1693, 1422, 1392, 1375, 1241, 1106, 992, 717.



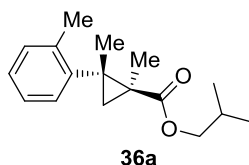
1-(*tert*-Butyl) 3-(1-(furan-2-yl)ethyl) azetidone-1,3-dicarboxylate (35h): This compound was synthesized according the general procedure using diazo **33q** (2.67 mL, 0.27 mmol, 2 equiv) and 1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidone-3-carboxylic acid (27 mg, 0.13 mmol, 1 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The ester (37 mg, 94% yield) was isolated as a pale yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H, HetArH), 6.33 (s, 2H, HetArH), 6.01 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH₃ CH-O), 4.06 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H, CH₂), 3.31 (qn, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH-CO₂R), 1.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.42 (s, 9H, CH₃_{Boc}); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 156.2, 153.0, 142.8, 110.4, 108.2, 79.9, 66.0.,

51.6, 32.3, 28.5, 18.2; **R_f** = 0.35 (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₅H₂₂NO₅ [M+H]⁺ : 318.1312 *m/z*, found: 318.1303 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2977, 2893, 1735, 1698, 1393, 1357, 1181, 1133, 1054, 1009, 924, 857, 743, 599.

Cyclopropane synthesis



Diazoalkane reagents were generated using **procedure K** described above. One equivalent of the diazo compound was directly injected into a solution containing the corresponding acrylate (1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (0.5 mL). Immediate decolorization of the solution was observed. The reaction was stirred for 2 h at rt to ensure complete consumption of all traces of the diazo reagent. The reaction was then concentrated under reduced pressure to provide the crude product that was purified on by chromatography on silica gel.

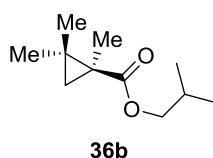


(±)-Isobutyl (1*S*,2*R*)-1,2-dimethyl-2-(*o*-tolyl)cyclopropane-1-carboxylate (36a): The title compound was synthesized according the general procedure using *o*-toluyl-methyl-diazomethane (2.67 mL, 0.27 mmol, 1 equiv) and isobutyl metacrylate (64 μL, 0.40 mmol, 1.5 equiv). The crude mixture (1:1 dr) was purified by flash chromatography (0 to 30% EtOAc in Hex).

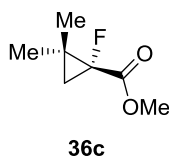
The least polar cyclopropane (21.5 mg, 31% yield) was isolated as a colorless oil. $R_f = 0.3$ (15% EtOAc in Hex); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H, ArH), 7.23 – 7.11 (m, 3H, ArH), 4.04 – 3.95 (m, 2H, CH₂ *i*Bu), 2.53 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, CH *cPr*), 2.44 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.08 – 1.94 (m, 1H, CH *iPr*), 1.77 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH *cPr*), 1.68 (s, 3H, CH₃ *cPr*), 1.53 (s, 3H, CH₃ *cPr*), 0.97 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, CH₃ *iPr*), 0.96 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, CH₃ *iPr*); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 144.1, 133.8, 132.4, 127.3, 126.2, 125.1, 96.7, 96.7, 72.0, 42.5, 27.9, 26.9, 23.6, 21.4, 19.2; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₂H₁₃N₂O₅ [M+H]⁺ :

261.18490 m/z , found: 261.18550 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2963, 2934, 1732, 1450, 1375, 1287, 1176, 1127, 990, 807, 761, 728, 455.

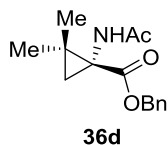
The more polar cyclopropane (21.5 mg, 31% yield) was isolated as a colorless oil. $R_f = 0.25$ (15% EtOAc in Hex); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H, ArH), 7.20 – 7.08 (m, 3H, ArH), 3.81 – 3.71 (m, 2H, CH_2 *iBu*), 2.42 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.42 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH *cPr*), 1.86 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH *cPr*), 1.72 (s, 3H, CH_3 *cPr*), 1.72 (m, 1H, CH *iPr*), 1.71 (1, 3H, CH_3 *cPr*), 0.74 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3 *iPr*), 0.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3 *iPr*); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 143.8, 133.6, 132.3, 127.1, 126.0, 125.4, 96.7, 96.6, 71.7, 42.6, 28.0, 27.6, 23.6, 21.4, 18.9; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.18490 m/z , found: 261.18620 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2963, 2934, 2874, 1735, 1447, 1376, 1267, 1150, 991, 886, 761, 727, 562.



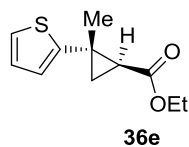
(±)-**Isobutyl (S)-1,2,2-trimethylcyclopropane-1-carboxylate (36b)**: The title compound was synthesized according the general procedure using 2-diazopropane (2.67 mL, 0.27 mmol, 1 equiv) and isobutyl metacrylate (87 μL , 0.40 mmol, 1.5 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 25% EtOAc in Hex). The cyclopropane (40 mg, 81% yield) was isolated as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2 *iBu*), 2.01 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, CH *cPr*), 2.00 - 1.91 (m, 1H, CH *iPr*), 1.62 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, CH *cPr*), 0.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, CH_3 *iPr*), 0.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, CH_3 *iPr*); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 96.5, 92.2, 71.8, 41.8, 27.8, 27.7, 26.8, 24.0, 2.1; $R_f = 0.4$ (15% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 185.15360 m/z , found: 185.153420 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2968, 2875, 1733, 1564, 1454, 1377, 1287, 1242, 1157, 992, 890.



(±)-Methyl (*R*)-1-fluoro-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate (**36c**): The title compound was synthesized according the general procedure using 2-diazopropane (2.67 mL, 0.27 mmol, 1 equiv) and methyl fluoroacrylate (37 μ L, 0.40 mmol, 1.5 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 25% EtOAc in Hex). The cyclopropane (29 mg, 74% yield) was isolated as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (s, 3H, -OCH₃), 2.09 (dd, $J = 22.5, 14.4$ Hz, 1H, CH *cPr*), 1.75 (dd, $J = 25.6, 14.4$ Hz, 1H, CH *cPr*), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 3H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 166.4 (d, $J = 29.4$ Hz), 123.0 (d, $J = 221.9$ Hz), 93.3, 53.6, 39.9 (d, $J = 21.4$ Hz), 27.1, 25.8 (d, $J = 4.1$ Hz); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -123.7 (t, $J = 23.7$ Hz); $R_f = 0.3$ (15% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 147.08160 m/z , found: 147.08150 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2923, 1769, 1748, 1462, 1286, 1181, 1141, 1051.



(±)-Benzyl (*R*)-1-acetamido-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate (**36d**): The title compound was synthesized according the general procedure using 2-diazopropane (2.67 mL, 0.27 mmol, 1 equiv) and benzyl 2-acetamidoacrylate (87.6 mg, 0.40 mmol, 1.5 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 100% EtOAc in Hex). The cyclopropane (69 mg, 99% yield) was isolated as a white solid. **Mp**: 81–83 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.32 (m, 3H, ArH), 7.31 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.17 (bs, 1H, NH), 5.21 (dd, $J = 48.4, 12.0$ Hz, 2H, CH₂-Ph), 2.05 (s, 3H, CH₃CONH), 1.95 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H, CH₂ *cPr*), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 167.8, 134.2, 129.1, 128.9, 128.6, 104.1, 95.2, 69.0, 38.4, 26.4, 26.2, 23.9; $R_f = 0.1$ (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262.14377 m/z , found: 262.14501 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3277, 2974, 1743, 1665, 1500, 1455, 1372, 1289, 1245, 1197, 1141, 699.

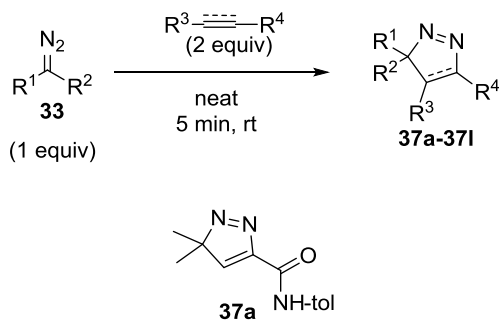


(±)-tert-Butyl (1S,2S)-2-Methyl-2-(thiophen-2-yl)cyclopropane-1-carboxylate (36e): The title compound was synthesized according the general procedure using thiophenylmethyldiazo (2.67 mL, 2.7 mmol, 1 equiv) and ethyl acrylate (43 μ L, 0.40 mmol, 1.5 equiv). The crude mixture (2.1:1 dr) was purified by flash chromatography (0 to 60% EtOAc in Hex).

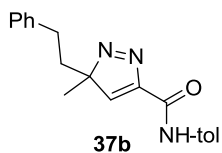
The major cyclopropane (20 mg, 36% yield) was isolated as a yellow oil. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H, HetArH), 6.90 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H, HetArH), 6.83 (dd, $J = 3.5, 1.2$ Hz, 1H, HetArH), 2.06 (dd, $J = 8.5, 6.3$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.63 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 1.56 (dd, $J = 6.3, 4.9$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.49 (dd, $J = 8.5, 4.9$ Hz, 1H, CH_2_{cPr}), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 151.3, 126.9, 123.0, 122.9, 60.8, 31.1, 26.4, 23.7, 19.2, 14.5; **$R_f = 0.45$** (35% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211.07873 m/z , found: 211.07780 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2980, 1720, 1441, 1380, 1269, 1164, 1063, 1015, 852, 692.

The minor cyclopropane (9.3 mg, 17% yield) was isolated as a yellow oil. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H, HetArH), 6.90 – 6.85 (m, 2H, HetArH), 1.95 (dd, $J = 7.8, 5.8$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.90 – 1.84 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.55 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 1.22 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_{cPr}); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 145.8, 126.5, 125.7, 124.0, 60.5, 30.2, 28.8, 26.6, 21.1, 14.2; **$R_f = 0.2$** (35% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211.07873 m/z , found: 211.07820 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2979, 1728, 1440, 1380, 1165, 1084, 826, 695.

[3+2]-Cycloaddition of alkenes and alkynes with non-stabilized diazoalkanes

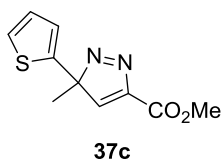


3,3-Dimethyl-*N*-*p*-tolyl-3*H*-pyrazole-5-carboxamide (37a): Following the described above **procedure K** to prepare 2-diazopropane, the diazo stream was added to *N*-*p*-tolylpropiolamide (99 mg, 0.62 mmol, 2 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 70% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (66 mg, 92% yield) was isolated as a slightly yellow solid. **Mp**: 116–118 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (s, 1H, NH), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 2.35 (s, 3H, Ph-CH₃), 1.53 (s, 6H, CH₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 157.7, 151.4, 149.9, 134.9, 134.8, 129.8, 120.2, 96.3, 21.1, 20.1; **R_f** = 0.45 (70% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₁₆N₃O [M+H]⁺: 230.12879 *m/z*, found: 230.12860 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3273, 2931, 2104, 1656, 1518, 1317, 816, 511.

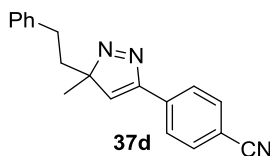


Dimethyl 3-methyl-3-phenethyl-3*H*-pyrazole-4,5-dicarboxylate (37b): Following the described above procedure to prepare (phenethyl)methyldiazomethane, the diazo stream was added to *N*-*p*-tolylpropiolamide (74 mg, 0.46 mmol, 1.5 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (83 mg, 84% yield) was isolated as a pale yellow solid. **Mp**: 80–182 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H, NH), 7.69 (s, 1H, CH), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.29 – 7.23 (m, 1H, ArH), 7.23 – 7.16 (m, 2H, ArH), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.11 – 7.07 (m, 2H, ArH), 2.53 – 2.24 (m, 7H, CH₂-CH₂ & Ph-CH₃), 1.54 (s, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ

157.5, 150.8, 150.2, 140.7, 134.93, 134.8, 129.9, 129.8, 128.7, 128.3, 126.5, 120.2, 120.2, 99.8, 73.9, 37.1, 31.2, 21.1, 21.1, 19.1; **R_f** = 0.28 (25% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₀H₂₂N₃O [M+H]⁺: 320.17574 *m/z*, found: 320.17631 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3279, 3028, 2924, 2105, 1664, 1525, 1318, 816.

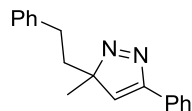


Ethyl 3-methyl-3-(thiophen-2-yl)-3H-pyrazole-5-carboxylate (37c): Following the described above procedure to prepare (2-thiophenyl)methyldiazomethane, the diazo stream was added to ethyl propiolate (40.5 μ L, 0.40 mmol, 1.5 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (16 mg, 43% yield) was isolated as a yellow oil. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH), 7.29 – 7.26 (m, 1H, HetArH), 7.00 – 6.96 (m, 2H, HetArH), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, -OCH₂), 1.84 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, CH₃), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂-CH₃); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 160.8, 151.6, 147.9, 135.0, 127.1, 125.9, 125.4, 97.8, 62.1, 22.1, 14.3; **R_f** = 0.30 (35% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₁H₁₃N₂O₂S [M+H]⁺: 237.06920 *m/z*, found: 237.06820 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3104, 2982, 1725, 1445, 1260, 1101, 1050, 965, 850, 767, 700.



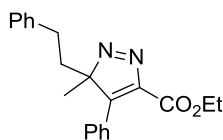
4-(3-Methyl-3-phenethyl-3H-pyrazol-5-yl)benzonitrile (37d): Following the above procedure described to prepare (phenethyl)methyldiazomethane, the diazo stream was added to 4-ethynylbenzonitrile (10 mg, 0.08 mmol, 0.67 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (12.5 mg, 55% yield) was isolated as a white solid. **Mp**: 73–75 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.28 – 7.21 (m, 2H, ArH), 7.18 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 1H, ArH), 7.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, ArH), 7.03 (s, 1H, CH), 2.58 – 2.43 (m, 1H, CH₂), 2.43 – 2.25 (m, 3H, CH₂), 1.55 (s,

3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 153.4, 141.2, 140.1, 135.2, 132.8, 128.7, 128.4, 127.8, 126.4, 118.7, 112.6, 99.0, 37.5, 31.1, 19.7; **R_f** = 0.45 (30% EtOAc in Hex) **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₉H₁₈N₃ [M+H]⁺: 288.14952 *m/z*, found: 288.14920 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3027, 2931, 2228, 1603, 1499, 1454, 952, 830, 754, 702, 561.



37e

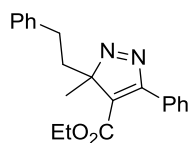
3-Methyl-3-phenethyl-5-phenyl-3H-pyrazole (37e): Following the above procedure described to prepare (phenethyl)methyldiazomethane, the diazo stream was added to phenylacetylene (46 mg, 0.46 mmol, 4 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 35% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (18 mg, 63% yield) was isolated as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 2H, ArH), 7.51 – 7.44 (m, 2H, ArH), 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.24 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 2H, ArH), 7.19 – 7.16 (m, 1H, ArH), 7.11 – 7.06 (m, 2H, ArH), 6.90 (s, 1H, CH), 2.48 (ddd, *J* = 12.2, 9.1, 6.2 Hz, 1H, CH₂), 2.41 – 2.25 (m, 3H, CH₂), 1.53 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 155.3, 141.5, 136.5, 131.0, 129.2, 129.0, 128.6, 128.6, 128.4, 127.3, 126.2, 98.1, 37.7, 31.1, 19.9; **R_f** = 0.55 (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₈H₁₉N₂ [M+H]⁺: 263.15428 *m/z*, found: 263.15476 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3026, 2929, 1716, 1598, 1496, 1454, 765, 695.



37f

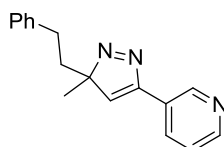
Ethyl 3-methyl-3-phenethyl-4-phenyl-3H-pyrazole-5-carboxylate (37f): Following the above procedure described to prepare (phenethyl)methyldiazomethane, the diazo stream was added to ethyl 3-phenylpropiolate (0.02 mL, 0.11 mmol, 0.5 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 35% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (20 mg, 55% yield) was isolated as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 – 7.98 (m, 2H, ArH), 7.55 – 7.50 (m,

3H, ArH), 7.29 – 7.24 (m, 2H, ArH), 7.21 – 7.17 (m, 1H, ArH), 7.13 – 7.08 (m, 2H, ArH), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 2.97 – 2.77 (m, 1H, CH₂), 2.57 – 2.38 (m, 1H, CH₂), 2.26 – 2.11 (m, 2H, CH₂), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -OCH₂-CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.4, 156.0, 141.1, 138.9, 130.2, 130.1, 130.0, 128.4, 128.3, 128.3, 126.1, 101.2, 61.3, 37.6, 30.3, 20.7, 14.0; **R_f** = 0.42 (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₁H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺: 335.1754 *m/z*, found: 335.1751 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2900, 2933, 1704, 1195, 1179, 1066, 757, 696.



regio-37f

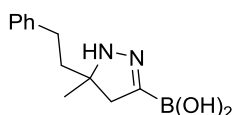
Ethyl 3-methyl-3-phenethyl-2-phenylcycloprop-1-enecarboxylate (regio-37f): Following the above procedure described to prepare (phenethyl)methyldiazomethane, the diazo stream was added to ethyl 3-phenylpropionate (0.02 mL, 0.11 mmol, 0.5 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (14 mg, 38% yield) was isolated as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 – 7.40 (m, 3H, ArH), 7.29 – 7.21 (m, 4H, ArH), 7.21 – 7.10 (m, 1H, ArH), 7.10 – 6.97 (m, 2H, ArH), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 2.69 (ddd, $J = 13.7, 11.0, 6.5$ Hz, 1H, CH₂), 2.39 – 2.19 (m, 2H, CH₂), 2.04 (ddd, $J = 13.7, 11.0, 6.2$ Hz, 1H, CH₂), 1.58 (s, 3H, CH₃), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -OCH₂-CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 165.5, 161.6, 143.4, 140.8, 131.0, 129.8, 128.7, 128.7, 128.3, 127.6, 126.4, 100.4, 61.6, 37.0, 30.2, 19.6, 14.1; **R_f** = 0.21 (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₁H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺: 335.1754 *m/z*, found: 335.1744 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2981, 2933, 1727, 1454, 1233, 698.



37g

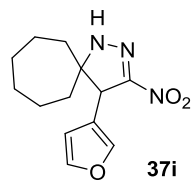
3-(3-Methyl-3-phenethyl-3H-pyrazol-5-yl)pyridine (37g): Following the above procedure described to prepare (phenethyl)methyldiazomethane, the diazo stream was added to 3-

ethynylpyridine (45 mg, 0.44 mmol, 1.0 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 70% EtOAc in Hex). The pyrazolenine (39 mg, 34% yield) was isolated as a brown oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, PyrH), 8.64 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H, PyrH), 8.37 (dt, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H, PyrH), 7.42 (ddd, $J = 7.9, 4.8, 0.7$ Hz, 1H, PyrH), 7.25 (m, 2H, ArH), 7.20 – 7.15 (m, 1H, ArH), 7.10 – 7.06 (m, 2H, ArH), 7.00 (s, 1H, CH), 2.56 – 2.44 (m, 1H, CH_2), 2.44 – 2.29 (m, 3H, CH_2), 1.55 (s, 3H CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 152.2, 149.9, 148.5, 141.1, 138.14, 134.3, 128.5, 128.3, 126.9, 126.2, 123.7, 98.7, 37.4, 31.0, 19.7; $R_f = 0.1$ (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264.14952 m/z , found: 264.14922 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2930, 1453, 1412, 804, 700.

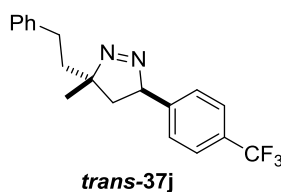


37h

5-Methyl-5-phenethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-ylboronic acid (37h): Following the above procedure described to prepare (phenethyl)methyldiazomethane, the diazo stream was added to vinylboronic acid pinacol ester (0.02 mL, 0.12 mmol, 0.5 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 90% EtOAc in Hex). The 2-pyrazoline (17 mg, 62% yield) was isolated as a colorless oil. The product is unstable and should be stored under argon atmosphere at -5 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.24 (m, 2H, ArH), 7.19 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 3H, ArH), 6.71 (s, NH), 5.21 (bs, OH), 2.63 (m, 3H, CH_2), 2.47 (dd, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H, CH_2), 1.98 – 1.76 (m, 2H, CH_2), 1.25 (d, $J = 9.8$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 143.3, 142.1, 128.6, 128.4, 126.1, 63.6, 45.7, 42.6, 31.6, 25.7, 24.7; $^{11}\text{B NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ 22.5; $R_f = 0.11$ (30% EtOAc in Hex); Methods available to us did not allow correct product ionization; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3295 (br), 3026, 2927, 1602, 1497, 1454, 1372, 1291, 823, 749, 690.

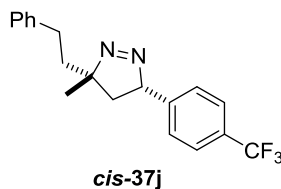


4-(Furan-3-yl)-3-nitro-1,2-diazaspiro[4.6]undec-2-ene (37i): Following the above procedure described to prepare diazocycloheptane, the diazo stream was added to 2-(2-nitrovinyl)-furan (23 mg, 0.16 mmol, 0.5 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 40% EtOAc in Hex). The 2-pyrazoline (33 mg, 75% yield) was isolated as a bright yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H, HetArH), 6.64 (s, NH), 6.35 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H, HetArH), 6.21 – 6.13 (m, 1H, HetArH), 4.45 (s, 1H, CH), 1.93 (m, 2H, CH₂), 1.72 – 1.46 (m, 8H, 4*CH₂), 1.47 – 1.28 (m, 2H, CH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 151.8, 147.7, 142.8, 110.9, 109.1, 78.4, 51.4, 40.5, 34.8, 29.5, 29.3, 22.5, 23.0; **R_f** = 0.34 (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₁₈N₃O₃ [M+H]⁺: 264.13427 *m/z*, found: 264.13546 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3313 (br), 2929, 2857, 1491, 1355, 1232, 1149, 738.

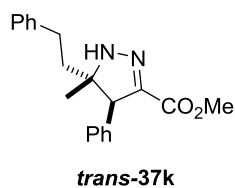


***trans*-3-Methyl-3-phenethyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydro-3H-pyrazole (*trans*-37j):** Following the above procedure described to prepare (phenethyl)methyldiazomethane, the diazo stream was added to 4-trifluoromethylstyrene (0.02 mL, 0.11 mmol, 0.5 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 40% EtOAc in Hex). The *trans*-1-pyrazoline (30 mg, 41% yield) was isolated as a white solid. The product is unstable and should be stored in the dark under argon atmosphere at -5 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.24 – 7.16 (m, 3H, ArH), 5.55 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH), 2.79 – 2.64 (m, 1H, CH₂), 2.64 – 2.47 (m, 1H, CH₂), 2.27 (dd, *J* = 13.1, 9.3 Hz, 1H, CH₂), 2.09 – 1.91 (m, 2H, CH₂), 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.28 (dd, *J* = 13.1, 8.9 Hz, 1H, CH₂); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ

143.7, 141.4, 128.7, 128.4, 127.5, 126.3, 126.0, 125.9, 93.8, 91.4, 40.4, 37.9, 30.9, 25.6; **R_f** = 0.72 (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₉H₂₀F₃N₂ [M+H]⁺: 333.15731 *m/z*, found: 333.15670 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2930, 1328, 1159, 1117, 1068, 833, 697.

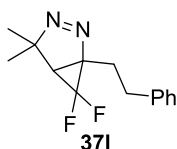


***cis*-3-Methyl-3-phenethyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydro-3H-pyrazole (*cis*-37j)**: Following the above procedure described to prepare (phenethyl)methyldiazomethane, the diazo stream was added to 4-trifluoromethylstyrene (0.02 mL, 0.11 mmol, 0.5 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 40% EtOAc in Hex). The *cis*-1-pyrazoline (25 mg, 35% yield) was isolated as a colorless oil. The product is unstable and should be stored in the dark under argon atmosphere at -5 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.37 – 7.28 (m, 2H, ArH), 7.29 – 7.16 (m, 3H, ArH), 5.52 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH), 2.90 – 2.76 (m, 1H, CH₂), 2.77 – 2.62 (m, 1H, CH₂), 2.29 (dd, *J* = 9.6, 7.8 Hz, 2H, CH₂), 2.21 – 2.10 (m, 1H, CH₂), 1.45 (dd, *J* = 12.8, 10.0 Hz, 1H, CH₂), 1.38 (s, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 143.6, 141.6, 128.7, 128.4, 127.6, 126.3, 126.0, 125.9, 93.0, 89.7, 41.6, 38.4, 31.1, 22.5; **R_f** = 0.59 (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₉H₂₀F₃N₂ [M+H]⁺: 333.15731 *m/z*, found: 333.15809 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2932, 1322, 1163, 1119, 1067, 835, 699.



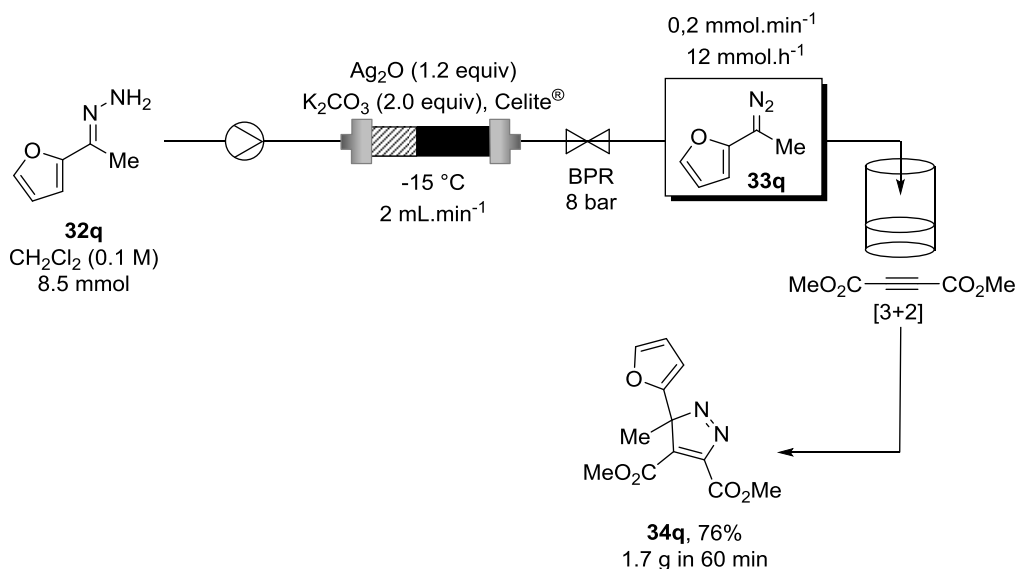
***trans*-Methyl 5-methyl-5-phenethyl-4-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate (*trans*-37k)**: Following the above procedure described to prepare (phenethyl)methyldiazomethane, the diazo stream was added to *trans*-methyl cinnamate (53 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The

trans-2-pyrazoline (22mg, 25% yield) was isolated as a pale yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.14 (m, 8H, ArH), 7.14 – 6.97 (m, 2H, ArH), 6.07 (s, NH), 4.11 (s, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.85 – 2.58 (m, 2H, CH₂), 2.07 – 1.78 (m, 2H, CH₂), 0.94 (s, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 144.1, 141.3, 136.2, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 127.6, 126.4, 70.7, 58.0, 52.1, 43.6, 30.5, 21.0; **R_f** = 0.32 (30% EtOAc in Hex); **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₀H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺: 323.1754 *m/z*, found: 323.17582 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3349, 3017, 2951, 2931, 1731, 1602, 1495, 1453, 1380, 1152, 1117, 1075, 749, 699, 497.



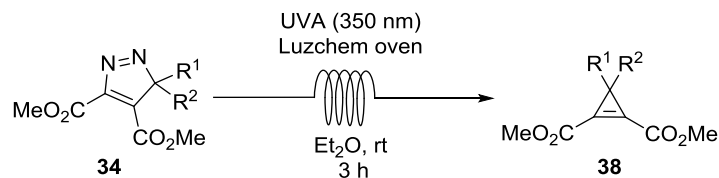
6,6-Difluoro-4,4-dimethyl-1-phenethyl-2,3-diazabicyclo[3.1.0]hex-2-ene (371): Following the above procedure described to prepare dimethyldiazomethane, the diazo stream was added to (2-(3,3-difluorocycloprop-1-en-1-yl)ethyl)benzene (36 mg, 0.2 mmol, 0.5 equiv). After 2 h of stirring at rt, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography (100% Hex). The 1-pyrazoline (50 mg, 99% yield) was isolated as a slightly yellow oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.24 – 7.19 (m, 3H, ArH), 2.90 – 2.82 (m, 2H, CH₂), 2.81 – 2.74 (m, 1H, CH₂), 2.33 – 2.21 (m, 1H, CH₂), 1.82 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 140.4, 128.7, 128.5, 126.5, 108.9 (dd, *J* = 283.6, 302.6 Hz), 106.6, 94.3, 82.2 (dd, *J* = 13.2, 7.5 Hz), 34.6 (dd, *J* = 13.5, 8.7 Hz), 32.7 (d, *J* = 2.3 Hz), 27.1, 26.7, 20.6 (d, *J* = 2.4 Hz); **¹⁹F NMR** (C₆H₅CF₃/CDCl₃, 471 MHz) δ -135.3 (dd, *J* = 161.0, 13.0 Hz), -149.7 (d, *J* = 161.0 Hz); **R_f** = 0.3 (10% EtOAc in Hex). **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₄H₁₇F₂N₂ [M+H]⁺: 251.13540 *m/z*, found: 251.13542 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2931, 1424, 1284, 1189, 1119, 1032, 750, 699

Scale-up continuous flow procedure for the [3+2] cycloaddition

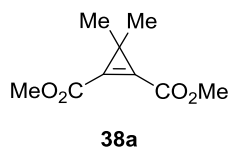


8.5-mmol scale synthesis of dimethyl 3-(furan-2-yl)-3-methyl-3H-pyrazole-4,5-dicarboxylate (34q): A 10.6-mL glass column under argon was pre-packed with a mixture of solid mixture of dried Celite[®] (3 g), Ag_2O (2.39 g, 10.2 mmol, 1.2 equiv) and anhydrous K_2CO_3 (1.17 g, 1.0 equiv). The inlet of the column (bottom) was then connected to the reagent/solvent stream and the outlet of the column (top) was connected to an 8-bar BPR. Before starting reactions, all tubing reactors, connecting tubing, and the packed column were filled with anhydrous CH_2Cl_2 . A solution of hydrazone **32q** (1.06 g, 8.50 mmol, 1 equiv) and hydrazine monohydrate (41.4 μL , 850 μmol , 0.10 equiv) in CH_2Cl_2 (77.6 mL, 0.11 M) was flowed into the column at $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Once the reagent's solution was fully pumped through with a flow rate of $2.0\text{ mL}/\text{min}$ (residence time: 5 min 18 sec), CH_2Cl_2 was then pumped through the system. The post-oxidation stream of diazo solution was immediately dropped in the collection flask containing dimethyl acetylenedicarboxylate (1.57 mL, 12.8 mmol, 1.5 equiv). After 1 h of stirring at rt, the solution was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (0 to 100% EtOAc in Hex) afforded the desired product **34q** as a yellow oil (1.71 g, 76%).

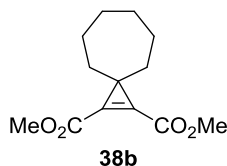
Photochemical conversion of pyrazolenines into cyclopropenes



General procedure: A solution of pyrazolenine **2** in diethyl ether solution was loaded by syringe in a 2 mL sample loop connected to an injection loop. The solution was injected into a UV irradiated 17.2 mL-reactor placed in a Luzchem oven ($\lambda=350$ nm) at rt. Flow solvent was diethyl ether and the flow rate was 0.096 mL/min for a total residence time of 179 min. The reactor was followed by an 8-bar BPR. The reaction stream was collected and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the pure cyclopropene derivative **7**.



Dimethyl 3,3-dimethylcycloprop-1-ene-1,2-dicarboxylate (38a): This compound was synthesized according to the general procedure using pyrazolenine **34a** (33 mg, 0.16 mmol) and diethyl ether (2 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 50% EtOAc in Hex). The cyclopropene (17 mg, 59% yield) was isolated as a colorless oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.86 (s, 6H, 2*OCH₃), 1.40 (s, 6H, 2*CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.7, 132.4, 52.8, 31.4, 25.7; **R_f** = 0.63 (30% EtOAc in Hex). Product corresponds to literature characterization data.³¹



³¹ Majchrzak, M.W., Bekhazi, M., Tse-Sheepy, I., Warkentin, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1842.

Dimethyl spiro[2.6]non-1-ene-1,2-dicarboxylate (38b): This compound was synthesized according to the general procedure using pyrozolenine **34g** (50 mg, 0.19 mmol) in diethyl ether (1.5 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography (0 to 20% EtOAc in Hex). The cyclopropene (22 mg, 50% yield) was isolated as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 3.86 (s, 6H, 2*OCH₃), 1.77 – 1.71 (m, 4H, 2*CH₂), 1.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 8H, 4*CH₂); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 160.9, 131.6, 52.8, 40.1, 38.5, 29.0, 27.0; **R_f** = 0.6 (30% EtOAc in Hex). **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₃H₁₈O₄NH₄ [M+NH₄]⁺: 256.1543 *m/z*, found: 256.1546 *m/z*. **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2924, 2852, 1830, 1709, 1434, 1232, 106.

