

Université de Montréal

**Développement d'une réaction d'amidation utilisant le
diphénylsilane en tant qu'agent de couplage
et d'une réaction de borocyclopropanation photochimique**

par Morgane Sayes

Département de Chimie
Faculté des Arts et des Sciences

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

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Hélène Lebel, Présidente
André Charette, Directeur de recherche
Richard Giasson, Membre du jury
Fabien Gagosz, Membre du jury

Août 2019

© Morgane Sayes, 2019

Résumé

Ce manuscrit décrit les travaux de doctorat réalisés au sein du laboratoire du Pr. Charette entre 2015 et 2019. Ceux-ci s'inscrivent dans deux thématiques de recherche différentes : le développement de nouvelles stratégies d'amidation et le développement de nouvelles méthodologies de cyclopropanation.

La synthèse de liaisons amides est, encore aujourd'hui, un défi pour la communauté chimique. En effet, le développement de méthodologies simples, robustes, économes en atomes, et plus respectueuses de l'environnement reste l'une des priorités de recherche en chimie organique. Afin d'apporter une contribution à ce domaine, une méthodologie de synthèse d'amides a été développée en utilisant le diphenylsilane en tant qu'agent de couplage. Celui-ci est disponible commercialement, stable et peu onéreux. De plus, il ne génère qu'un siloxane et du dihydrogène gazeux en fin de réaction. La méthodologie mise au point a également pu être appliquée à la synthèse d'une série de di- et tripeptides.

L'utilisation du motif cyclopropanique n'a cessé de prendre de l'ampleur dans le secteur pharmaceutique. En effet, celui-ci peut influencer sur différents paramètres cruciaux dans le développement de molécules biologiquement actives. Le développement de nouvelles méthodologies de cyclopropanation est donc un domaine pertinent. La synthèse de borocyclopropanes est particulièrement intéressante : en effet, ces composés peuvent permettre de créer de la diversité structurale *via* une fonctionnalisation du boronate. Afin d'obtenir un procédé de synthèse de ces composés simple, robuste et plus « vert », une approche photochimique utilisant la technologie en débit continu a été favorisée. Une réaction de borocyclopropanation photorédox de styrènes a pu être mise au point ; celle-ci est réalisée sous irradiation UV-A en présence de xanthone en tant que photocatalyseur. Les études menées afin d'élucider le mécanisme ont permis de conclure que cette transformation se déroulait selon deux cycles catalytiques photorédox concomitants.

Finalement, un nouveau réactif diiodé comportant une fonction ester boronique de pinacol et un groupement triméthylsilyle a été développé afin d'accéder à des cyclopropanes *gem*-disubstitués. Les bases d'un procédé photochimique UV-visible utilisant ce nouveau réactif

ont ensuite pu être établies. Ainsi, le premier exemple d'un *gem*-borocyclopropyl silane dérivé du styrène a pu être synthétisé.

Mots-clés : amides, peptides, diphenylsilane, borocyclopropanes, photochimie, débit continu, *gem*-borocyclopropyl silanes

Abstract

This manuscript describes the work carried out in Pr. Charette's laboratory between 2015 and 2019. It can be divided into two different topics: the development of new amidation strategies and the development of new cyclopropanation methodologies.

Amide synthesis is still a challenge for the scientific community nowadays. Indeed, the development of simple, robust, atom economical and environmental friendly procedures remain one of the research priority in organic chemistry. To contribute to this field, an amide synthesis methodology has been developed by using diphenylsilane as a coupling reagent. The latter is commercially available, stable and cheap. Moreover, only a siloxane and dihydrogen are generated during the reaction. The developed methodology has also been applied to the synthesis of a series of di- and tripeptides.

The cyclopropane moiety has been increasingly used in pharmaceuticals. Indeed, this moiety can influence different crucial parameters in the development of bioactive molecules. The development of new cyclopropanation methodologies is therefore a relevant field. Borocyclopropane synthesis is of particular interest: as a matter of fact, these compounds can create structural diversity *via* boronate functionalization. In order to obtain a user-friendly, robust and greener chemical process, a photochemical approach using continuous flow technology has been favored. A photoredox borocyclopropanation of styrenes has been developed; the latter is carried out under UV-A irradiation with xanthone as a photosensitizer. Mechanistic studies have supported that this transformation proceeds according to two concurrent photoredox catalytic cycles.

Finally, a new diiodo reagent bearing a pinacol boronate group and a trimethylsilyl group has been developed to access *gem*-disubstituted cyclopropanes. The bases of a UV-visible photochemical process using this new reagent have then been established. Thereby, the first example of a *gem*-borocyclopropyl silane derived from styrene has been synthesized.

Keywords : amides, peptides, diphenylsilane, borocyclopropanes, photochemistry, continuous flow, *gem*-borocyclopropyl silanes

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xii
Liste des schémas.....	xv
Liste des sigles et des abréviations.....	xix
Remerciements.....	xxix
Chapitre 1 : Synthèse d'amides, état de l'art.....	1
1.1 La liaison amide.....	1
1.1.1 Généralités et propriétés de la liaison amide.....	1
1.1.2 La liaison amide dans la nature.....	2
1.1.3 La liaison amide dans les composés d'intérêt pharmaceutique.....	4
1.2 Méthodes traditionnelles de synthèse d'amides.....	5
1.2.1 Couplage direct.....	5
1.2.2 Activation du partenaire acide carboxylique.....	6
1.2.2.1 Les chlorures d'acides.....	6
1.2.2.2 Les anhydrides mixtes.....	7
1.2.2.3 Les agents de couplage : formation d'un ester activé.....	9
1.3 Synthèses non conventionnelles d'amides.....	18
1.3.1 Substituts d'acides carboxyliques.....	18
1.3.1.1 À partir d'esters non activés.....	18
1.3.1.2 À partir d'alcools.....	19
1.3.1.3 À partir d'aldéhydes fonctionnalisés.....	20
1.3.1.4 À partir de cétones.....	22
1.3.1.5 À partir de thioacides.....	23
1.3.1.6 À partir d'alcynes et d'alcènes.....	24
1.3.1.7 À partir d' α -bromonitroalcanes : concept Umpolung.....	25
1.3.2 Substituts d'amines.....	26

1.3.2.1 À partir d'isocyanates	26
1.3.2.2 À partir d'isonitriles	28
1.3.2.3 À partir de sulfonamides et de sulfonylamides	29
1.3.2.4 À partir d'azotures	31
1.3.2.5 À partir d' α -aminoesters activés	32
1.3.3 Amidation directe	33
1.3.3.1 Les dérivés d'acides boroniques	33
1.3.3.2 Les amidations métallocatalysées	36
1.3.3.3 Utilisation des dichlorosilanes dans une réaction d'amidation directe et précédent dans le groupe du Pr. Charette	37
1.4 Présentation et objectifs du projet	39
Chapitre 2 : Utilisation du diphenylsilane en tant qu'agent de couplage pour la formation de liaisons amides	40
2.1 Exemples pertinents d'utilisation de dihydrosilanes	40
2.1.1 <i>N</i> -alkylation d'amines	40
2.1.2 <i>N</i> -formylation d'amines	42
2.1.3 Amidation	43
2.2 Développement d'une réaction d'amidation directe à l'aide du diphenylsilane	44
2.2.1 Optimisation de la réaction d'amidation	44
2.2.1.1 Premiers essais et réactions contrôles	44
2.2.1.2 Effet du solvant dans la réaction d'amidation	46
2.2.1.3 Effet de la concentration	48
2.2.2 Considérations mécanistiques	50
2.2.2.1 Mécanismes postulés	50
2.2.2.2 Utilisation de différents silanes	51
2.2.2.3 Ordre d'addition	52
2.2.2.4 Conclusion	53
2.2.3 Étendue réactionnelle de la réaction d'amidation	54
2.2.3.1 Acylations sans solvant	54
2.2.3.2 Variation de l'acide carboxylique	54
2.2.3.3 Variation de l'amine	55

2.2.3.4 Limitations de la méthodologie	56
2.3 Application de la méthodologie à la synthèse peptidique.....	57
2.3.1 Optimisation de la réaction (Boc-Gly-Gly-OMe).....	57
2.3.1.1 Ajout d'une base et d'un additif.....	57
2.3.1.2 Traitement.....	59
2.3.2 Optimisation de la réaction (Boc-Gly-(L)Phe-OMe).....	60
2.3.2.1 Effet de la température et du temps de réaction.....	60
2.3.2.2 Chauffage par irradiation micro-ondes	61
2.3.2.3 Divers.....	62
2.3.3 Étendue réactionnelle de la réaction (synthèse peptidique).....	63
2.3.3.1 Synthèse de dipeptides	63
2.3.3.2 Synthèse de tripeptides	64
2.3.3.3 Synthèse de lactames	65
2.3.4 Épimérisation	66
2.4 Conclusion	68
Chapitre 3 : Introduction aux concepts de la photochimie et état de l'art de la synthèse de borocyclopropanes	70
3.1 Introduction à la photochimie	70
3.1.1 Principes généraux.....	71
3.1.2 La catalyse photorédox	73
3.1.3 Sélection du photocatalyseur en fonction des potentiels d'oxydo-réduction.....	75
3.1.3.1 Mesure et approximation des potentiels d'oxydo-réduction.....	75
3.1.3.2 Transfert d'électrons à l'état fondamental	76
3.1.3.3 Transfert d'électrons photoinduits	76
3.1.3.4 Visualisation de la faisabilité d'un transfert mono-électronique	77
3.1.3.5 Quelques photocatalyseurs communs	78
3.1.4 L'équation de Stern-Volmer	81
3.2 Introduction à la chimie en débit continu	84
3.2.1 Généralités	84
3.2.2 Avantages de la chimie en débit continu	85
3.2.3 Photochimie en débit continu.....	87

3.3 Intérêt et synthèse des motifs borocyclopropaniques	88
3.3.1 Le motif cyclopropanique	88
3.3.1.1 Généralités	88
3.3.1.2 Le motif cyclopropanique dans la nature	89
3.3.1.3 Le motif cyclopropanique dans les composés d'intérêt pharmaceutique	90
3.3.2 Les acides et esters boroniques	92
3.3.2.1 Propriétés synthétiques	92
3.3.2.2 Propriétés intrinsèques	93
3.3.3 Synthèse de borocyclopropanes : état de l'art.....	94
3.3.3.1 Cyclopropanation de boronates vinyliques.....	94
3.3.3.2 Fonctionnalisation de cyclopropènes et de cyclopropanes	98
3.3.3.3 Méthodologies de borocyclopropanation directe.....	106
3.3.3.4 Précédents de borocyclopropanation dans le groupe du Pr. Charette.....	109
3.3.4 Présentation et objectifs du projet.....	112
Chapitre 4 : Développement d'une méthodologie de synthèse photochimique de borocyclopropanes	113
4.1 Synthèses photochimiques de cyclopropanes : état de l'art.....	113
4.1.1 Travaux séminaux : cyclopropanation sous irradiation UV	113
4.1.2 Cyclopropanation par catalyse photorédox.....	114
4.2 Développement d'une méthodologie de synthèse photochimique de borocyclopropanes	119
4.2.1 Synthèse du réactif de borocyclopropanation	119
4.2.2 Montage utilisé.....	121
4.2.3 Optimisation de la réaction de borocyclopropanation	122
4.2.3.1 Premier essai et criblages de bases réalisés par Guillaume Benoit.....	122
4.2.3.2 Ajout d'un photosensibilisateur	124
4.2.3.3 Réactions contrôles	126
4.2.3.4 Effet du solvant.....	128
4.2.3.5 Effet du temps de résidence	129
4.2.3.6 Effet de la stœchiométrie	130
4.2.3.7 Influence de la température du réacteur.....	132

4.2.4	Étendue réactionnelle de la réaction de borocyclopropanation	134
4.2.4.1	Synthèse de borocyclopropanes dérivés de styrènes comportant une oléfine terminale	134
4.2.4.2	Synthèse de borocyclopropanes dérivés de styrènes comportant une oléfine disubstituée	139
4.2.4.3	Synthèse de borocyclopropanes comportant un motif spiro-bicyclique	140
4.2.4.4	Synthèse de dérivés d'indole	141
4.2.4.5	Comparaison avec la méthodologie de borocyclopropanation de Simmons-Smith	142
4.2.5	Utilisation d'un dérivé d'acide boronique chiral	143
4.2.6	Limitations de la méthodologie	145
4.2.7	Montée en échelle	147
4.2.7.1	Un photoréacteur	147
4.2.7.2	Deux photoréacteurs en série	148
4.2.8	Études mécanistiques de la réaction de borocyclopropanation photochimique.....	149
4.2.8.1	Mécanisme postulé.....	149
4.2.8.2	Preuve de la présence de radicaux	151
4.2.8.3	Mesures et interprétation des potentiels d'oxydo-réduction.....	152
4.2.8.4	Expérience de Stern-Volmer.....	157
4.2.8.5	Conclusion de l'étude mécanistique	160
4.2.9	Conclusion	161
Chapitre 5 : Développement de nouveaux réactifs diiodés et leur application à la synthèse de <i>gem</i> -borocyclopropanes		163
5.1	Les <i>gem</i> -diborocyclopropanes : efforts réalisés en vue de la synthèse du réactif 17 ...	164
5.1.1	Synthèse et application des <i>gem</i> -diborocyclopropanes.....	164
5.1.1.1	Synthèse de <i>gem</i> -diborocyclopropanes.....	164
5.1.1.2	Applications des <i>gem</i> -diborocyclopropanes	166
5.1.2	Stratégies envisagées pour la synthèse du composé diiodé diboré 17.....	168
5.1.2.1	Voie A.....	169
5.1.2.2	Voie B.....	173
5.1.2.3	Voie C	176

5.2 Les <i>gem</i> -borocyclopropyl silanes	178
5.2.1 Le silicium dans les composés d'intérêt pharmaceutique.....	178
5.2.2 Propriétés synthétiques des composés organosilylés.....	181
5.2.3 Synthèse de cyclopropyl silanes : état de l'art.....	182
5.2.4 Synthèse de borocyclopropyl silanes dans la littérature	184
5.2.5 Synthèse des réactifs 18a-b.....	186
5.2.6 Synthèse d'un réactif diiodé silylé.....	191
5.2.7 Propriétés physiques des composés synthétisés.....	191
5.2.8. Cyclopropanation de type Simmons-Smith	193
5.2.8.1. Conditions de cyclopropanation développées par Guillaume Benoit	193
5.2.8.2. Conditions de cyclopropanation développées par Nicole Wilb.....	194
5.2.8.3. Conditions de cyclopropanation développées par Sébastien Francoeur	197
5.2.8. Cyclopropanation photorédox.....	199
5.2.8.1 Application des conditions développées précédemment : la xanthone en tant que photocatalyseur	199
5.2.8.2. Développement d'une réaction de silaborocyclopropanation sous lumière visible	201
5.3 Conclusion	208
Conclusion générale et perspectives	210
Partie expérimentale.....	222
Bibliographie.....	i
Annexe 1 : partie expérimentale du chapitre 2	xx
Annexe 2 : partie expérimentale du chapitre 4	xlii
Annexe 3 : partie expérimentale du chapitre 5	xcvii

Liste des tableaux

Tableau 1. Résultats préliminaires pour la réaction d'amidation	46
Tableau 2. Optimisation du solvant dans la réaction d'amidation impliquant la <i>N</i> -benzylamine	47
Tableau 3. Optimisation du solvant dans la réaction d'amidation impliquant la <i>N</i> -méthylbenzylamine	48
Tableau 4. Effet de la concentration	49
Tableau 5. Influence de la nature du silane utilisé.....	51
Tableau 6. Optimisation du couplage entre deux résidus glycine	58
Tableau 7. Étude du traitement de la réaction de couplage peptidique	60
Tableau 8. Effet de la température et du temps de réaction.....	61
Tableau 9. Chauffage par irradiation micro-ondes	62
Tableau 10. Amines libres et remplacement de la DIPEA par la pyridine	63
Tableau 11. Influence de l'additif sur le taux d'épimérisation	67
Tableau 12. Premier essai et criblage de bases	123
Tableau 13. Criblage de photocatalyseurs	125
Tableau 14. Réactions contrôles	127
Tableau 15. Criblage de solvants.....	129
Tableau 16. Effet du temps de résidence	130
Tableau 17. Effet du nombre d'équivalents de I ₂ CHBpin 7	131
Tableau 18. Effet du nombre d'équivalents de base	132
Tableau 19. Synthèse du composé 19	169
Tableau 20. Procédure du groupe du Pr. Morken	175
Tableau 21. Essais de cyclopropanation utilisant les conditions développées par Guillaume Benoit.....	193
Tableau 22. Essais de cyclopropanation utilisant les conditions développées par Nicole Wilb	195
Tableau 23. Essais de cyclopropanation utilisant les conditions développées par Sébastien Francoeur	197

Tableau 24. Essais de cyclopropanation utilisant les conditions photorédox développées précédemment	200
Tableau 25. Premiers essais de cyclopropanation photorédox sous lumière visible	202
Tableau 26. Réactions contrôles	203
Tableau 27. Effet de la base.....	204
Tableau 28. Effet du solvant et de la stoechiométrie.....	205
Tableau 29. Effet du photocatalyseur	207

Liste des figures

Figure 1. Formes de résonance de la liaison amide	1
Figure 2. Formation de ponts hydrogène	2
Figure 3. Liaisons hydrogène entre les chaînes polymériques du Kevlar®	2
Figure 4. Pheromones de la mouche du melon mâle (<i>Bactrocera cucurbitae</i>).....	3
Figure 5. Structures potentielles générales des pénicillines.....	3
Figure 6. Exemples de molécules biologiquement actives comportant une ou plusieurs liaison(s) amide(s).....	4
Figure 7. Réactifs de chloration couramment utilisés.....	6
Figure 8. Classification des anhydrides mixtes.....	7
Figure 9. Structures d'anhydrides de phosphore utilisés pour la synthèse d'amides.....	8
Figure 10. Sélection de carbodiimides parmi les plus courants.....	10
Figure 11. Assistance anchimérique de l'HOAt	12
Figure 12. Structures de différents sels de phosphonium	14
Figure 13. Structure des sels de guanidinium/uronium.....	14
Figure 14. Sélection de sels de guanidinium/uronium fréquemment utilisés	16
Figure 15. Utilisation du concept Umpolung pour la synthèse d'amides	25
Figure 16. Sélection de catalyseurs organoborés pour la synthèse de liaisons amides.....	33
Figure 17. Stabilisation de l'état de transition par l'atome d'iode.....	35
Figure 18. Mécanismes possibles pour la réaction d'amidation avec le tétrachlorure de silicium et formation d'un chélate avec l'acide salicylique.....	37
Figure 19. Limitations de la réaction d'amidation.....	57
Figure 20. Spectre électromagnétique.....	71
Figure 21. Diagrammes de Jablonski et des orbitales moléculaires	72
Figure 22. Visualisation des potentiels d'oxydo-réduction des cycles oxydatif et réductif de [Ru(bpy) ₃]Cl ₂	78
Figure 23. Propriétés de photocatalyseurs métalliques et organiques courants.....	78
Figure 24. Influence de la densité électronique du ligand sur le pouvoir réducteur du catalyseur	79
Figure 25. Influence du métal sur les potentiels d'oxydo-réduction.....	80

Figure 26. Localisation des orbitales HOMO et LUMO dans un complexe d'iridium	80
Figure 27. Réducteur et oxydant organiques forts	81
Figure 28. Digramme de Jablonski	82
Figure 29. Représentation schématique simplifiée d'un montage de chimie en débit continu	85
Figure 30. Amélioration de la productivité d'une réaction photochimique en utilisant la technologie en débit continu	88
Figure 31. Exemples de produits naturels comportant un ou plusieurs motif(s) cyclopropanique(s).....	89
Figure 32. Exemples d'amélioration des propriétés pharmacocinétiques par incorporation d'un motif cyclopropanique dans une molécule	91
Figure 33. Propriétés synthétiques des composés organoborés	93
Figure 34. Exemples de molécules bioactives organoborées.....	94
Figure 35. Cliché de diffraction des rayons-X du réactif 7 obtenu par Guillaume Benoit	120
Figure 36. Montage utilisé pour la réaction de borocyclopropanation photochimique utilisant la technologie en débit continu	121
Figure 37. Réalisation de plusieurs réactions successives dans le montage photochimique .	122
Figure 38. Spectre UV-Visible de I ₂ CHBpin 7 dans l'acétonitrile (1,2.10 ⁻⁴ M).....	124
Figure 39. Photocatalyseurs de structure semblable à la benzophénone	125
Figure 40. Montage utilisé pour la réaction en <i>batch</i>	128
Figure 41. Évolution de la température au sein du photoréacteur	133
Figure 42. Montage utilisé pour la réaction de borocyclopropanation thermique	133
Figure 43. Faiblesses de la réaction de borocyclopropanation photochimique	145
Figure 44. Limitations de la réaction de borocyclopropanation photochimique	146
Figure 45. Montage utilisé pour la montée en échelle de la réaction de borocyclopropanation photochimique.....	147
Figure 46. Injection complète du mélange réactionnel, à gauche : échelle de 0,4 mmol, à droite : échelle de 4 mmol	148
Figure 47. Montage utilisant deux photoréacteurs en série pour la montée en échelle de la réaction de borocyclopropanation photochimique.....	149
Figure 48. Généralités sur la voltampérométrie cyclique	152
Figure 49. Voltampérométrie cyclique du ferrocène	153

Figure 50. Voltampérométrie cyclique de la DIPEA.....	154
Figure 51. Voltampérométrie cyclique de I ₂ CHBpin 7.....	154
Figure 52. Potentiels d'oxydo-réduction de la xanthone	155
Figure 53. Graphique de Stern-Volmer de la xanthone	159
Figure 54. Produits potentiellement formés au cours de la réaction mettant en jeu du <i>n</i> -butyllithium.....	170
Figure 55. Composés synthétisés par le groupe du Pr. Matteson à partir du composé 23	178
Figure 56. Exemples d'amélioration des propriétés pharmacocinétiques par incorporation d'un atome de silicium dans une molécule	180
Figure 57. Propriétés synthétiques des composés organosilylés.....	182
Figure 58. Cliché de diffraction des rayons-X du composé 33a	189
Figure 59. Cliché de diffraction des rayons-X du composé 18a	190
Figure 60. Voltampérométrie cyclique des composés 18a , 36a et 37	192
Figure 61. Récapitulatif des potentiels de réductions des différents composés synthétisés ..	192
Figure 62. Autres types de carbénoïdes de zinc envisagés	198
Figure 63. Comparaison des potentiels d'oxydo-réduction des espèces mises en jeu avec ceux de la xanthone	199
Figure 64. Comparaison des potentiels d'oxydo-réduction des espèces mises en jeu avec ceux du Ru(bpy) ₃ PF ₆	201
Figure 65. Montage photochimique <i>batch</i> utilisé	201
Figure 66. Potentiels d'oxydo-réduction des cycles de désactivation oxydante et réductrice de l'éosine Y (état singulet).....	205
Figure 67. Potentiels d'oxydo-réduction des cycles de désactivation oxydante et réductrice du rose Bengale (état singulet et état triplet)	206

Liste des schémas

Schéma 1. Amidation thermique directe et utilisation d'un agent de couplage.....	5
Schéma 2. Mécanisme d'amidation à l'aide du T3P®	8
Schéma 3. Mécanisme de formation d'une liaison amide par activation avec un carbodiimide	11
Schéma 4. Mécanisme de la réaction d'amidation en utilisant un sel de phosphonium	13
Schéma 5. Amidation catalysée par un alcoxyde de zirconium.....	19
Schéma 6. Mécanisme général du couplage oxydatif d'un alcool avec une amine	20
Schéma 7. Utilisation des NHC pour la synthèse d'amides à partir d'aldéhydes fonctionnalisés	21
Schéma 8. Conditions douces pour le couplage de thioacides et d'amines	23
Schéma 9. Synthèse d'amides à partir d'un alcyne ou d'un alcène	24
Schéma 10. Régiosélectivité des réactions d'aminocarbonylation catalysées par du Pd(II) ...	24
Schéma 11. Schéma général de synthèses d'amides à partir d'un isocyanate	27
Schéma 12. Réaction d'un isonitrile avec un acide carboxylique ou un thioacide	28
Schéma 13. Déprotection des nitrobenzènesulfonyles et application à la synthèse d'amides .	30
Schéma 14. Mécanisme de la réaction d'amidation catalysée par un acide boronique	35
Schéma 15. Comparaison de l'efficacité de différents catalyseurs à température ambiante ...	36
Schéma 16. Stratégie de protection-activation rapportée par le groupe du Pr. Liskamp	38
Schéma 17. Utilisation d'un dichlorosilane pour la synthèse peptidique	38
Schéma 18. Stratégie d'amidation directe envisagée	39
Schéma 19. Utilisation du catalyseur de Kardstedt dans une réaction de <i>N</i> -alkylation de la phénylamine.....	41
Schéma 20. Mécanismes possibles pour la réaction de <i>N</i> -formylation d'une amine par du dioxyde de carbone en présence d'un hydrosilane	42
Schéma 21. Mécanismes postulés pour la réaction d'amidation.....	50
Schéma 22. Synthèse de dérivés acétylés.....	54
Schéma 23. Variation de l'acide carboxylique dans la réaction d'amidation	55
Schéma 24. Variation de l'amine dans la réaction d'amidation.....	56

Schéma 25. Synthèse de dipeptides en utilisant le diphenylsilane en tant qu'agent de couplage	64
Schéma 26. Application de la méthodologie à la synthèse de tripeptides.....	65
Schéma 27. Synthèse de lactames à 5, 6 et 7 chaînons	65
Schéma 28. Mécanismes d'épimérisation lors de la synthèse de peptides.....	66
Schéma 29. Cycles catalytiques de désactivation oxydante et réductrice d'un photocatalyseur	74
Schéma 30. Utilisation d'un auxiliaire chiral pour la synthèse de borocyclopropanes.....	95
Schéma 31. Utilisation d'un auxiliaire chiral dans la réaction de Simmons-Smith.....	97
Schéma 32. Carboboration du 1-méthylcyclopropène	98
Schéma 33. Réaction de borocupration développée par le groupe du Pr. Tortosa.....	100
Schéma 34. Synthèse de cyclopropanols par réaction d'échange halogène-métal suivie d'une réaction d'oxydation	101
Schéma 35. Métallation dirigée de cyclopropylamides	102
Schéma 36. Borylation énantiosélective d'un cyclopropane par activation d'une liaison C-H	104
Schéma 37. Décarboxylation borylante développée par le groupe du Pr. Baran	105
Schéma 38. Synthèse de cyclopropyl trifluoroborates par réaction de Simmons-Smith	110
Schéma 39. Synthèse dia- et énantiosélectives de cyclopropanes 1,2,3-substitués par réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura sur des cyclopropyl borinates formés <i>in situ</i>	110
Schéma 40. Stratégie de borocyclopropanation directe photochimique envisagée	112
Schéma 41. Mécanisme postulé pour la réaction développée par le groupe du Pr. Suero	116
Schéma 42. Synthèse photochimique de cyclopropanes à partir d'un <i>bis</i> -(cathécolato)silicate	117
Schéma 43. Synthèse du réactif de borocyclopropanation 7.....	120
Schéma 44. Synthèse de borocyclopropanes à partir de styrènes comportant un groupement électro-donneur	135
Schéma 45. Synthèse de borocyclopropanes à partir de styrènes comportant un halogène ou un groupement électro-attracteur	136
Schéma 46. Synthèse de borocyclopropanes divers.....	137
Schéma 47. Synthèse de composés diiodés comportant un dérivé d'acide boronique	139

Schéma 48. Synthèse de borocyclopropanes comportant une oléfine disubstituée	140
Schéma 49. Synthèse de borocyclopropanes spiro-bicycliques	141
Schéma 50. Synthèse de borocyclopropanes à partir de dérivés d'indole	141
Schéma 51. Comparaison entre les méthodologies de borocyclopropanation de type Simmons-Smith et photochimique	143
Schéma 52. Synthèse de borocyclopropanes comportant un auxiliaire chiral	144
Schéma 53. Mécanismes postulés pour la réaction de borocyclopropanation photochimique	150
Schéma 54. Mécanisme postulé dans le cas du cycle de désactivation réductrice de la xanthone	156
Schéma 55. Mécanisme postulé dans le cas du cycle de désactivation oxydante de la xanthone	157
Schéma 56. Mécanisme photorédox postulé pour la réaction de borocyclopropanation	160
Schéma 57. Nouveaux réactifs diiodés envisagés afin de synthétiser des cyclopropanes <i>gem</i> -disubstitués.....	163
Schéma 58. Synthèse de composés organoborés complexes à partir d'esters 1,1- <i>bis</i> -boroniques de pinacol	167
Schéma 59. Stratégies envisagées pour la synthèse du composé 17	168
Schéma 60. Voie A envisagée pour la synthèse du composé 17	169
Schéma 61. Double réaction de Finkelstein sur les composés 20 et 28	173
Schéma 62. Voie B envisagée pour la synthèse du composé 17	173
Schéma 63. Tests de chloration sur le composé 21	176
Schéma 64. Voie C envisagée pour la synthèse du composé 17	177
Schéma 65. Schéma récapitulatif des différentes stratégies de synthèse de cyclopropyl silanes	183
Schéma 66. Synthèse d'un silaborocyclopropane par les groupes des Prs. Carboni et Gevorgyan	185
Schéma 67. Stratégie de synthèse de <i>gem</i> -borocyclopropyl silanes envisagée.....	186
Schéma 68. Déprotonation d'un composé silylé par une espèce lithiée	188
Schéma 69. Synthèse d'un réactif de silaborocyclopropanation.....	189
Schéma 70. Réarrangements de Brook	219

Schéma 71. Produits théoriquement accessibles à partir du <i>gem</i> -borocyclopropyl silane dérivé du styrène	220
---	-----

Liste des sigles et des abréviations

[EY]	éosine Y
[M]	complexe métallique
[RB]	rose Bengale
°C	degré Celsius
1,2-DCE	1,2-dichloroéthane
4-CzIPN	2,4,5,6-tétra(9 <i>H</i> -carbazol-9-yl)isophthalonitrile
Å	angström
Ac	acétyle
Ad	adamantyle
AgQRE	électrode de quasi-référence d'argent (<i>Ag Quasi-Reference Electrode</i>)
Ala	alanine
AOP	hexafluorophosphate de (7-azabenzotriazol-1-yl)oxytris(diméthylamino)phosphonium
API	ingrédient pharmaceutique actif (<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>)
aq.	aqueux
Arg	arginine
Asn	asparagine
atm	atmosphère
BDDC	<i>bis</i> [[4-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolyl)]méthyl]carbodiimide
BHE	barrière hémato-encéphalique
BINAP	(2,2'- <i>bis</i> (diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl)
BMC	<i>N-tert</i> -butyl- <i>N'</i> -méthylcarbodiimide
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
BOP	hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)-phosphonium
bp	point d'ébullition (<i>boiling point</i>)

BPR	régulateur de pression en retour (<i>Back Pressure Regulator</i>)
bpy	bipyridine
br	large (<i>broad</i>)
BTMAC	chlorure de benzyl-triéthylammonium
Bu	butyle
Bz	benzoyle
Calcd.	calculé
cat.	catalytique
Cbz	benzyloxycarbonyle
CDI	<i>N,N'</i> -carbonyldiimidazole
CFL	lampe fluorescente compacte (<i>Compact Fluorescent Light</i>)
C-H	carbone hydrogène
CIC	<i>N</i> -cyclohexyl- <i>N'</i> -isopropylcarbodiimide
C-N	carbone azote
CNS	système nerveux central (<i>Central Nervous System</i>)
C-O	carbone oxygène
COD	1,5-cyclooctadiène
COMU	hexafluorophosphate de 1-[(1-cyano-2-éthoxy-2-oxoéthylidèneamino-oxo)]diméthylamino-morpholino-méthylène)] méthanamminium
CPC	<i>N,N'</i> -dicyclopentylcarbodiimide
CV	voltampérométrie cyclique (<i>Cyclic Voltammetry</i>)
d	doublet
DBL	dioxaborolane
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCU	dicyclohexyle urée
DDPP	4-diphénylphosphino-2-(diphénylphosphinométhyl)pyrrolidine
DFT	théorie de la fonctionnelle de la densité (<i>Density Functional Theory</i>)
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropylcarbodiimide
DIPEA	<i>N,N'</i> -diisopropyléthylamine
DIPT	diisopropyl tartrate

DL	dose létale
DMAP	4-diméthylaminopyridine
Dmb	4,4'-diméthyl-2,2'-bipyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPPA	azoture de diphénylphosphoryle
dppb	1,4- <i>bis</i> (diphénylphosphino)butane
dppp	1,3- <i>bis</i> (diphénylphosphino)propane
DTBM-SegPhos	5,5'- <i>bis</i> [di(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthoxyphényl)phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
<i>E</i>	<i>entgegen</i> (opposé)
ECF	chloroformate d'éthyle
EDC	hydrochlorure de diméthylaminopropylcarbodiimide
EDDQ	2-éthoxy-1-éthoxycarbonyl 1,2-dihydroquinoline
ee	excès énantiomérique
EMPA	anhydride d'acide éthyl(méthyl)phosphinique
équiv.	équivalent(s)
ESI	<i>Electron Spray Ionization</i>
Et	éthyle
eV	électronvolt(s)
<i>fac</i>	facial
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEP	perfluoroéthylène propylène
Fm	9-fluorénylméthyle
Fmoc	9-fluorénylméthoxycarbonyle
g	gramme(s)
GC/MS	<i>Gas Chromatography/Mass Spectrometry</i>
GD	groupement directeur
Gly	glycine
GP	groupe protecteur

H	heure(s)
HAMB	3-oxyde d'hexafluorophosphate de ((diméthylamino)(morpholino)-méthylène)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridinium
HAMDU	hexafluorophosphate de (7-azabenzotriazol-1-yl)-1,3-diméthylèneuronium
HAPTU	hexafluorophosphate de (7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3-triméthyl-1-phényluronium
HAPyU	<i>N</i> -oxyde d' hexafluorophosphate de 1-(1-pyrrolidinyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridin-1-ylméthylène) pyrrolidinmium
HATU	<i>N</i> -oxyde d' hexafluorophosphate de <i>N</i> -[(diméthylamino)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridin-1-yl)méthylène]- <i>N</i> -méthyl méthanaminium
HBMDU	hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl)-1,3-diméthylèneuronium
HBPTU	hexafluorophosphate de (7-benzotriazol-yl)-1,1,3-triméthyl-1-phényluronium
HBPyU	<i>N</i> -oxyde d' hexafluorophosphate de (1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)(1-pyrrolidinylméthylène) pyrrolidinmium
HBTU	<i>N</i> -oxyde d' hexafluorophosphate de <i>N</i> -[(1- <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)(diméthylamino)méthylène]- <i>N</i> -méthylméthanaminium
HDMB	3-oxyde d'hexafluorophosphate de 1-((diméthylamino)(morpholino)méthylène)-1 <i>H</i> -benzotriazolium
HDTU	hexafluorophosphate de 2-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
Hex	hexyle
HFIP	hexafluoroisopropanol
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HMDS	<i>bis</i> (triméthylsilyl)amidure
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HODhbt	3,4-dihydro-3-hydroxy-4-oxo-1,2,3-benzotriazine

HOMO	plus haute orbitale moléculaire occupée (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
HONB	<i>N</i> -hydroxy-5-norbornene-endo-2,3-dicarboxyimide
HOPy	1-hydroxy-2-pyridinone
HOTU	hexafluorophosphate de <i>O</i> -[cyano(éthoxycarbonyl)méthylèneamino]-
HPFTU	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyluronium hexafluorophosphate de <i>N,N,N,N'</i> - <i>bis</i> (tétraméthylène)- <i>O</i> -pentafluoro-phényluronium
HPTU	hexafluorophosphate de 2-(2-oxo-1(2 <i>H</i>)-pyridyl-1,1,3,3-tétraméthyluronium
HRMS	spectre de masse à haute résolution (<i>High-Resolution Mass Spectrum</i>)
HSTU	hexafluorophosphate de 2-succinimido-1,1,3,3- tétraméthyluronium
HYP	2-hydroxypyridine
<i>i</i>	iso
Ile	isoleucine
IR	spectroscopie infrarouge (<i>InfraRed</i>)
<i>J</i>	constante de couplage
KAT	acyltrifluoroborates de potassium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LED	diode électroluminescente (<i>Light-Emitting Diode</i>)
LTMP	tétraméthylpipéridide de lithium
LUMO	plus basse orbitale moléculaire vacante (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
Lys	lysine
<i>m</i>	métha
Me	méthyle
<i>mer</i>	meridional
mes	mesitylène
mg	milligramme(s)
MIDA	acide <i>N</i> -méthyliminodiacétique
min	minute(s)

MK	cétone de Michler (<i>Michler's Ketone</i>)
mmHg	millimètres de mercure
mmol	millimole(s)
mol%	pourcentage molaire
mp	point de fusion (<i>melting point</i>)
MS	tamis moléculaire (<i>Molecular Sieves</i>)
<i>n</i>	linéaire
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NHC	carbène- <i>N</i> -hétérocyclique
NHE	électrode normale à hydrogène (<i>Normal Hydrogen Electrode</i>)
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
NIS	<i>N</i> -iodo succinimide
nm	nanomètre(s)
nOe	<i>nuclear Overhauser effect</i>
<i>o</i>	ortho
OAc	acétate
Oxyma	acétate d'éthyl-1-cyano-2-(hydroxyimino)
<i>p</i>	para
PDE	exposition journalière permise (<i>Permitted Daily Exposure</i>)
PEC	<i>N</i> -éthyl- <i>N'</i> -phénylcarbodiimide
PFA	perfluoroalcoxy alcane
Ph	phényle
Phe	phénylalanine
phen	phénanthroline
Phg	phénylglycine
PIC	<i>N</i> -isopropyl- <i>N'</i> -phénylcarbodiimide
PNN	2-(di- <i>tert</i> -butylphosphinométhyl)-6-(diéthylaminométhyl)pyridine
ppm	partie par million
ppy	phénylpyridinato

Pr	propyle
PSET	transfert mono-électronique photoinduit (<i>Photoinduced Single Electron Transfer</i>)
PyAOP	hexafluorophosphate de (7-azabenzotriazol-1-yl)oxytris(pyrrolidino) phosphonium
PyBOP	hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino) phosphonium
PyBroP	hexafluorophosphate de bromotris(pyrrolidino)phosphonium
PyCloP	hexafluorophosphate de chlorotris(pyrrolidino)phosphonium
q	quadruplet
QuCN ⁺	3-cyano-1-méthylquinolinium
<i>R</i>	<i>Rectus</i>
r.d.	ratio diastéréoisomérique
r.e.	ratio énantiomérique
rac	racémique
Rdt	rendement
Rf	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
<i>S</i>	<i>Sinister</i>
S ₀	état fondamental
S ₁	premier état excité singulet
SAR	relation structure activité (<i>Structure Activity Relationship</i>)
sat.	saturé(e)
SCE	électrode au calomel saturée (<i>Saturated Calomel Electrode</i>)
SET	transfert mono-électronique (<i>Single Electron Transfer</i>)
SFC	chromatographie en phase supercritique (<i>Supercritical Fluid Chromatography</i>)
Si-H	silicium hydrogène
Si-O	silicium oxygène

SPPS	synthèse peptidique en phase solide (<i>Solid Phase Peptide Synthesis</i>)
T	température
<i>t</i>	<i>tert</i>
t	triplet
t. a.	température ambiante
T ₁	premier état excité triplet
T3P [®]	anhydride d'acide 1-propylphosphonique
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tétra-aryl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
TAP	tétra-aryle phosphonium
TATU	<i>N</i> -oxyde de tétrafluoroborate de <i>N</i> -[(diméthylamino)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazolo [4,5- <i>b</i>]pyridin-1-yl)méthylène]- <i>N</i> -méthyl méthanaminiun
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
TBTU	<i>N</i> -oxyde de tétrafluoroborate <i>N</i> -[(1- <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)(diméthylamino)méthylène]- <i>N</i> -méthylméthanaminiun
TCNHPI	tétrachloro- <i>N</i> -hydroxyphthalimide
TDTU	tétrafluoroborate de 2-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl-oxyl
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
Tmob	2,4,6-triméthoxybenzyle
TMS	triméthylsilyle
TMTA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyltartramide
TMU	tétraméthylurée
TOTU	tétrafluoroborate de <i>O</i> -[cyano(éthoxycarbonyl)méthylèneamino)]- <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyluronium
<i>t_p</i>	temps du procédé
TPFTU	tétrafluoroborate de <i>N,N,N,N'</i> -bis(tétraméthylène)- <i>O</i> -pentafluorophényluronium

TPTU	tétrafluoroborate de 2-(2-oxo-1(2 <i>H</i>)-pyridyl-1,1,3,3-tétraméthyl-uronium
t_R	temps de résidence
TSTU	tétrafluoroborate de 2-succinimido-1,1,3,3- tétraméthyluronium
UV	ultraviolet(te)
V	volt(s)
Val	valine
<i>vs.</i>	versus
<i>Z</i>	<i>zusammen</i> (ensemble)
δ	déplacement chimique
λ	longueur d'onde (cm^{-1})
λ_{max}	longueur d'onde d'absorption maximale (cm^{-1})

À ma famille,

Remerciements

Je tiens à remercier le Pr. André Charette de m'avoir acceptée dans son groupe de recherche afin de réaliser mon doctorat. La grande liberté qu'il m'a accordée m'a permis de développer ma créativité et de travailler sur des projets qui me tenaient à cœur. Je le remercie également de m'avoir permis de présenter mes travaux au cours de différents congrès au Canada, aux États-Unis et en Angleterre.

Je souhaite remercier Barbara Bessis pour son aide précieuse concernant les démarches administratives liées à mon arrivée. Je la remercie également pour son grand sens de l'organisation, son efficacité et son implication dans notre groupe de recherche.

Je tiens ensuite à remercier les Prs. Hélène Lebel et Richard Giasson de m'avoir suivie depuis le début de mon doctorat *via* le comité de thèse. J'adresse un remerciement particulier au Pr. Richard Giasson qui a pris le temps de m'expliquer les concepts théoriques fondamentaux de la photochimie. Je remercie le Pr. Fabien Gagosz d'avoir accepté d'évaluer ma thèse de doctorat en qualité d'examineur externe.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance au personnel du laboratoire de résonance magnétique nucléaire, Pedro Aguiar, Sylvie Bilodeau, Cédric Malveau et Antoine Hamel, et du centre de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal, Karine Gilbert, Marie-Christine Tang, Alexandra Furtos-Matei et Louiza Mahrouche, pour leur aide précieuse et leur efficacité. Je souhaite remercier le personnel de l'atelier mécanique, en particulier Jean-François Myre et Louis Beaumont, pour la construction du photoréacteur en débit continu. Je remercie également Louis Beaumont pour son aide répétée pour la réparation de notre CombiFlash®.

J'aimerais remercier Vanessa Kairouz qui m'a enseigné tout ce que je devais savoir en ce qui concerne la chimie en débit continu. J'ai vraiment apprécié travailler au « flow lab ».

Je souhaite également remercier le Pr. Dominic Rochefort de m'avoir permis d'effectuer les expériences de voltampérométrie cyclique dans son laboratoire et Daniel Chartrand d'avoir réalisé les mesures de temps de vie d'émission de la xanthone.

J'adresse ma gratitude à tous les organismes de financement tels que la Faculté des Études Supérieures Postdoctorales, le programme CREATE/FONCER, le département de

Chimie de l'Université de Montréal et les contributeurs à la bourse de mérite des diplômés du groupe Stephen Hanessian qui m'ont permis de réaliser mon doctorat dans de bonnes conditions et de participer à des congrès nationaux et internationaux.

J'aimerais ensuite adresser mes remerciements à tous les membres passés et présents du groupe Charette. Je remercie en particulier Amandine Pons, véritable coup de foudre amical, pour les 6 mois passés en sa compagnie dans le lab A et en dehors. Je souhaite également remercier Jean-Batipste Rouchet pour les moments passés ensemble au laboratoire et à Montréal en général. J'aimerais particulièrement remercier toutes les personnes avec qui j'ai eu plaisir à travailler et à échanger : Guillaume Benoit, Pauline Rullière, Nicolas Diercxsens, Éric Lévesque, Sophie Régnier, Maxence Bos, Camilla Mayer, Léa Thai-Savard et Kévin Saint-Jacques.

Je souhaite également remercier les membres des groupes Lebel, Collins et Hanessian. Je remercie particulièrement Clément Audubert pour sa bonne humeur et Henri Piras pour ses précieux conseils et son soutien. J'aimerais remercier Jeffrey Santandrea, Antoine Caron et Clémentine Minozzi pour les bons moments passés au « flow lab ». Je remercie également mes amis Édouard Duchamp et Adrien Dumas. J'adresse mes remerciements à Cynthia Crifar, ma voisine de couloir, pour son sourire quotidien et son soutien.

D'un point de vue plus personnel, je remercie mes parents et mes soeurs du fond du cœur pour leur soutien et leur amour sans limite. Leur présence quotidienne malgré la distance est inestimable. Je remercie en particulier mes parents de m'avoir encouragée à partir au Canada afin de poursuivre mes études et d'avoir toujours cru en moi. Je les remercie également pour la lecture minutieuse de l'intégralité de ce manuscrit malgré la pénibilité de cette tâche : la chimie restera un mystère pour eux.

J'aimerais remercier Johan d'avoir toujours été présent malgré la distance.

Pour finir, je souhaite remercier Guillaume pour tout son soutien, ainsi que son intérêt pour mes projets et son enthousiasme. Il m'a donné la force de traverser ce doctorat et de rebondir dans les périodes difficiles. Je le remercie également d'avoir entièrement relu ce manuscrit.

Chapitre 1 : Synthèse d'amides, état de l'art

1.1 La liaison amide

1.1.1 Généralités et propriétés de la liaison amide

Un amide est un dérivé carbonyle qui se caractérise par une double liaison carbone oxygène (C=O) et une liaison simple carbone azote (C-N) ; il peut être défini comme un acide carboxylique dans lequel le groupement hydroxyle est remplacé par un groupement amine. Les amides peuvent être classés en trois sous-catégories dépendamment du nombre de groupements portés par l'atome d'azote : les amides primaires (NH₂), secondaires (NHR) et tertiaires (NR¹R²). Les propriétés particulières de la liaison amide en font le dérivé carbonyle le plus stable et par conséquent le moins réactif.^{1,2} Les amides ont une géométrie plane et présentent deux formes de résonance (Figure 1).

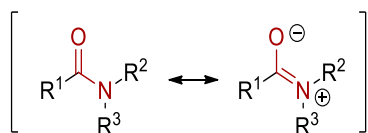


Figure 1. Formes de résonance de la liaison amide

La paire d'électrons libres de l'atome d'azote peut être délocalisée dans la liaison π du carbonyle. Afin d'effectuer un recouvrement efficace de cette liaison, la paire libre doit se trouver dans une orbitale p, ce qui implique que l'atome d'azote doit présenter une hybridation sp^2 et non sp^3 . En effet, l'atome d'azote d'une liaison amide n'est pas pyramidal mais trigonal. Cette hybridation donne un caractère de liaison double partielle à la liaison C-N : cette liaison ne mesure que 1,32 Å alors qu'une liaison C-N classique mesure environ 1,47 Å. Ceci implique également la perte de la libre rotation autour de cette liaison. Les amides peuvent donc se trouver sous la forme de deux rotamères *cis* et *trans*, le *trans* étant la forme majoritaire.

Une autre propriété remarquable des amides est leur grande polarité due à leur capacité à former des ponts hydrogène (Figure 2).

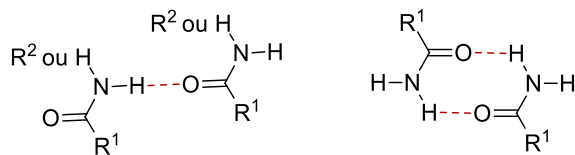


Figure 2. Formation de ponts hydrogène

Les ponts hydrogène sont également responsables de la stabilité exceptionnelle des amides et expliquent que ces composés aient des points d'ébullition extrêmement élevés pour leur poids moléculaire. Ceci est particulièrement vrai pour les amides primaires qui peuvent former plus de ponts hydrogène. On peut citer par exemple l'acétamide qui a un point d'ébullition de 222 °C alors que ses formes méthylée (*N*-méthylacétamide) et diméthylée (*N,N*-diméthylacétamide) ont des points d'ébullition de 206 °C et 165 °C respectivement.¹ Les propriétés intéressantes de la liaison amide à l'échelle moléculaire ont une répercussion importante sur les propriétés des matériaux. En 1965, Stéphanie Kwolek, une employée de la société DuPont de Nemours, a découvert le poly-*para*-phénylène téréphtalamide connu aujourd'hui sous le nom de Kevlar®.³ Les propriétés de résistance exceptionnelle de ce matériau, cinq fois plus résistant que l'acier tout en étant beaucoup plus léger, sont dues à la formation d'un réseau de liaisons hydrogène entre les différentes chaînes polymériques (Figure 3).

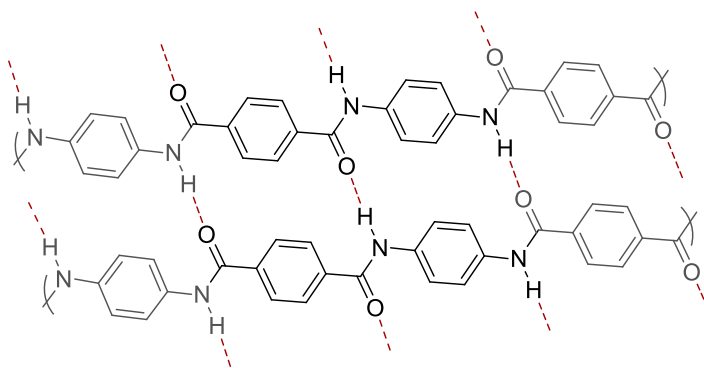


Figure 3. Liaisons hydrogène entre les chaînes polymériques du Kevlar®

1.1.2 La liaison amide dans la nature

La liaison amide est une liaison primordiale extrêmement répandue dans la nature et essentielle à la vie. En effet, l'enchaînement d'acides aminés liés entre eux par des liaisons amides, ici appelées liaisons peptidiques, constitue la structure primaire des protéines. Ces dernières possèdent de nombreuses et diverses fonctions biologiques.^{4,5} Elles sont nécessaires

au fonctionnement et à la régulation des tissus et des organes. Parmi les protéines essentielles, on peut citer les anticorps aidant à la réponse immunitaire, les enzymes réalisant des milliers de réactions biochimiques au sein des cellules ou les hormones agissant comme messagers afin de coordonner les processus biologiques entre les différentes cellules. Les protéines constituent également la structure de nombreux tissus du corps humain. Le collagène, la protéine la plus abondante, constitue la structure des os, des tendons, des ligaments et de la peau. Un autre exemple pertinent est la kératine, une protéine structurelle présente dans la peau, les ongles et les cheveux. Les protéines peuvent également jouer le rôle de transporteur de petites molécules.

À plus petite échelle, la liaison amide est présente dans de nombreuses molécules naturelles de faible poids moléculaire. On la retrouve par exemple dans les phéromones des insectes (Figure 4).⁶

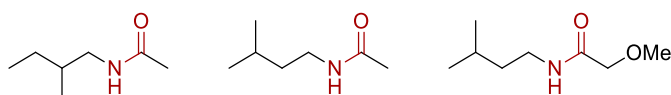


Figure 4. Phéromones de la mouche du melon mâle (*Bactrocera cucurbitae*)

Une des molécules naturelles les plus célèbres comportant une liaison amide est la pénicilline, connue pour ses propriétés antibiotiques. La pénicilline naturelle a été découverte en 1928 par Alexander Fleming à partir de souches du champignon *Penicillium Notatum*.⁷ Il a fallu attendre une dizaine d'années avant que Howard W. Florey et Ernst B. Chain ne réussissent à isoler et purifier la pénicilline. L'importance de cette découverte a valu le prix Nobel 1945 de Physiologie et de Médecine à ces trois chercheurs talentueux. À ce stade, la structure de la pénicilline était encore inconnue. Dans les années 1940, deux structures potentielles ont été proposées : une oxazolone-thiazolidine ou un cycle β -lactame (Figure 5).

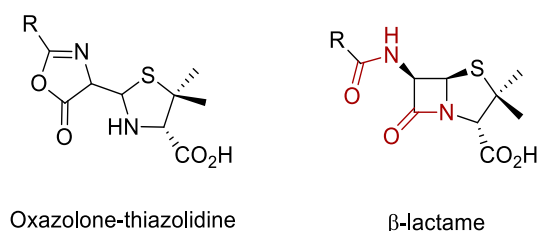


Figure 5. Structures potentielles générales des pénicillines

Ce n'est qu'en 1945 que la cristallographe Dorothy Crowfoot Hodgkin a pu départager les deux structures en utilisant la diffraction des rayons X en faveur de la structure β -lactame comportant donc deux liaisons amides.

1.1.3 La liaison amide dans les composés d'intérêt pharmaceutique

En 2008, une étude regroupant les données des départements de chimie médicinale de trois grandes compagnies pharmaceutiques (AstraZeneca, GlaxoSmithKline et Pfizer) a montré que les réactions de formation d'amides figuraient au premier rang des réactions réalisées ; en effet celles-ci représentent à elles-seules 16% des réactions totales.⁸ Il est également intéressant de noter que sept des dix réactions les plus effectuées permettent d'obtenir des précurseurs d'amides, soit 30% des réactions totales. À titre de comparaison, le couplage croisé de Suzuki-Miyaura, souvent perçu comme la réaction favorite des chimistes médicinaux, ne représente que 4,6% des réactions effectuées en laboratoire.

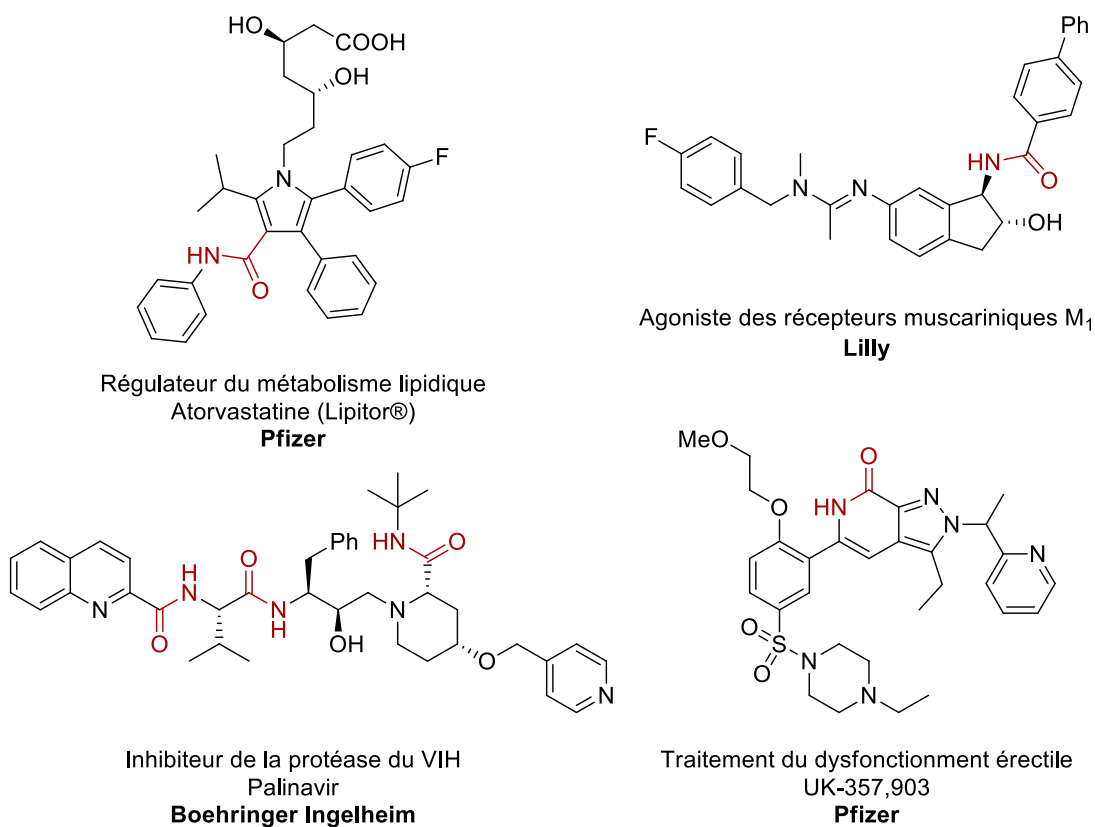


Figure 6. Exemples de molécules biologiquement actives comportant une ou plusieurs liaison(s) amide(s)

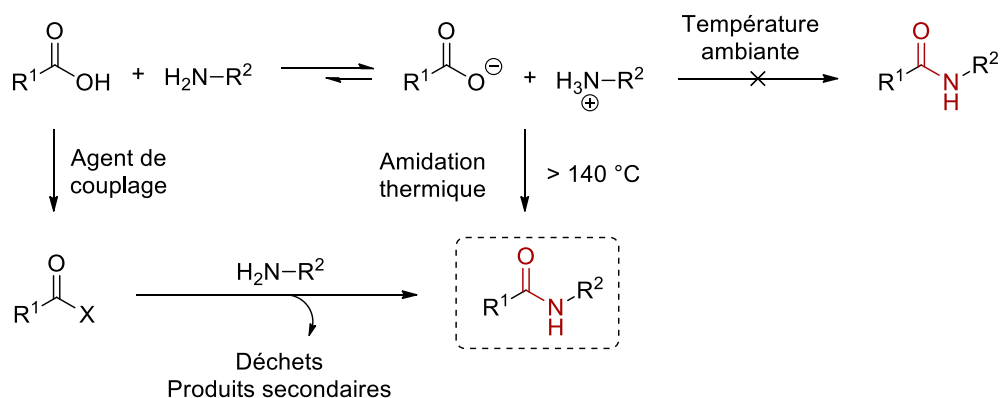
Du fait de sa grande stabilité et de sa polarité, la liaison amide est présente dans 25% des médicaments actuellement sur le marché.⁹ On la retrouve dans toutes les classes de médicaments tels que dans les anti-inflammatoires, les anti-dépresseurs, les anti-psychotiques, les anti-hypertensifs, les anti-cancéreux, les anti-infectieux ou les antibiotiques (Figure 6).¹⁰⁻¹³

1.2 Méthodes traditionnelles de synthèse d'amides

1.2.1 Couplage direct

La méthode la plus directe pour former une liaison amide serait d'effectuer une condensation directe entre un acide et une amine. Il est cependant connu que cette transformation aux apparences idéales nécessite des températures très importantes (au-delà de 140 °C) en raison de la formation d'un carboxylate d'ammonium stable peu enclin à former la liaison amide (Schéma 1).¹⁴⁻¹⁶ Cette procédure n'est donc pas utilisable pour des composés sensibles tels que les acides aminés ou pour former des amides hautement fonctionnalisés. En utilisant l'irradiation micro-ondes, des temps de réactions très courts peuvent être obtenus mais les températures restent cependant de l'ordre de 150 °C.^{17,18}

Schéma 1. Amidation thermique directe et utilisation d'un agent de couplage



Afin de contourner les difficultés liées à la synthèse directe, la méthode traditionnelle et la plus répandue est l'activation préalable ou *in situ* de l'acide carboxylique à l'aide d'un agent de couplage utilisé en quantité stœchiométrique.¹⁹⁻²²

1.2.2 Activation du partenaire acide carboxylique

L'activation d'un acide carboxylique peut se faire soit au préalable en le transformant en chlorure d'acide par exemple, soit *in situ* en utilisant des agents de couplage permettant de former un ester activé ; parmi ceux-ci, il est possible de citer les carbodiimides, les sels de phosphonium ou de guanidinium/uronium qui seront détaillés dans les sections suivantes.

1.2.2.1 Les chlorures d'acides

Une des méthodes les plus simples et évidentes d'activer un acide carboxylique est de le transformer en chlorure d'acide. Cette méthode a été utilisée pour la première fois pour la synthèse de peptides en 1903 par le groupe du Pr. Fisher.²³ Cette transformation peut être effectuée à l'aide de différents agents de chloration tels que le chlorure de thionyle,²⁴ le chlorure d'oxalyle,²⁵ l'oxychlorure de phosphore²⁶, le pentachlorure de phosphore²⁷ ou le réactif de Vilsmeier (Figure 7).²⁸

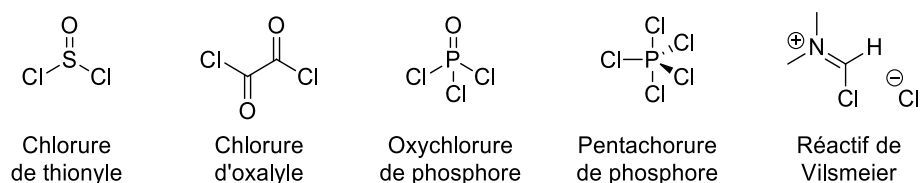


Figure 7. Réactifs de chloration couramment utilisés

Une quantité catalytique de diméthylformamide (DMF) est souvent utilisée afin de catalyser la réaction de chloration avec le chlorure de thionyle ou d'oxalyle formant comme intermédiaire le réactif de Vilsmeier. Ce dernier peut être utilisé directement afin d'éviter la manipulation des précédents agents chlorants.

Les chlorures d'acides sont très réactifs et permettent d'obtenir en règle générale des couplages rapides et efficaces. Ils peuvent également se révéler très utiles pour la formation d'amides encombrés. Cette réactivité a néanmoins un inconvénient majeur : lors de la synthèse de peptides, elle conduit généralement à l'épimérisation des centres en α de l'acide carboxylique *via* une oxazolone, ce qui rend son utilisation limitée dans ce domaine.²⁹

1.2.2.2 Les anhydrides mixtes

1.2.2.2.1 Les anhydrides carboxyliques et carboniques

L'utilisation d'anhydrides mixtes, rapportée par le groupe du Pr. Vaughan,³⁰ fut la première méthode générale disponible de synthèse de peptides. Les anhydrides mixtes peuvent être classés en deux catégories : les anhydrides carboxyliques formés à partir de l'anhydride acétique ou du chlorure de pivaloyle, et les anhydrides carboniques formés par réaction avec un chloroformate par exemple (Figure 8).²¹

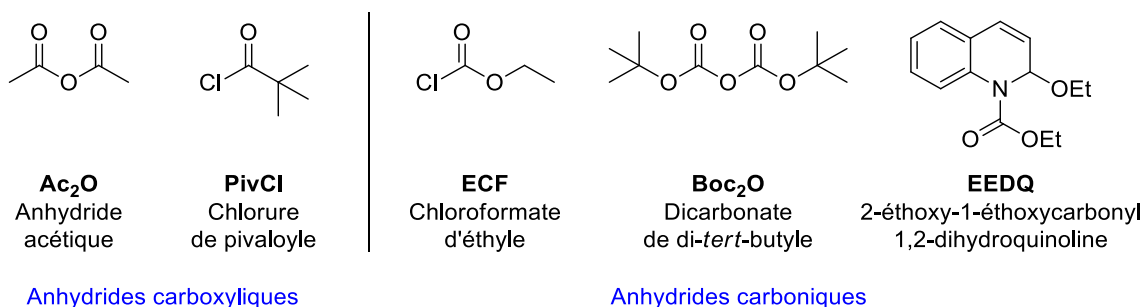
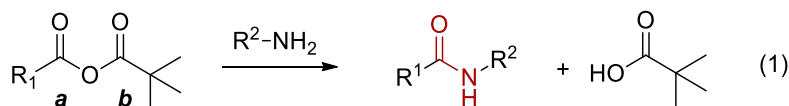


Figure 8. Classification des anhydrides mixtes

Les anhydrides carboxyliques sont peu utilisés car peu régiosélectifs. En effet, une fois l'anhydride de l'acide carboxylique désiré formé, les deux carbonyles obtenus sont très similaires et l'addition de l'amine nucléophile peut s'effectuer sur la position **a** ou sur la position **b** (éq 1).



L'utilisation d'anhydrides carboniques, quant à elle, permet d'obtenir deux carbonyles différents. Dans ce cas, l'amine s'additionne sur la position désirée en raison de la plus faible électrophilie du carbonate (position non désirée). Ceci explique que de très bonnes sélectivités puissent être obtenues en utilisant un réactif peu encombré, tel que le chloroformate d'éthyle.

1.2.2.2.2 Les anhydrides de phosphore

Le premier exemple d'amidation par formation d'un anhydride mixte de phosphore a été publié par le groupe du Pr. Yamada en 1972.³¹ Pour ce faire, de l'azoture de

diphénylphosphoryle (DPPA) a été utilisé. Ce réactif n'a cependant jamais été appliqué à échelle industrielle à cause de la toxicité et de la dangerosité liées au groupement azoture.

D'autres agents permettant de former des anhydrides mixtes de phosphore connaissent cependant, encore aujourd'hui, un grand succès auprès de la communauté chimique et en particulier des industriels : l'anhydride d'acide 1-propylphosphonique (T3P®)³² et l'anhydride d'acide éthyl(méthyl)phosphinique (EMPA) (Figure 9).³³

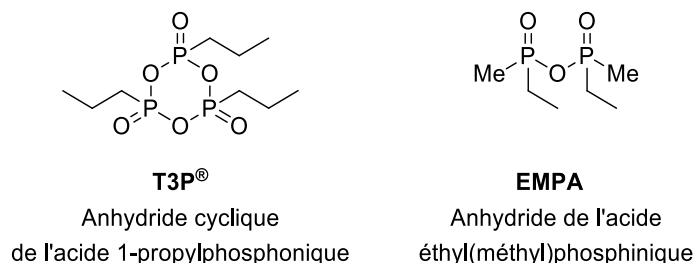
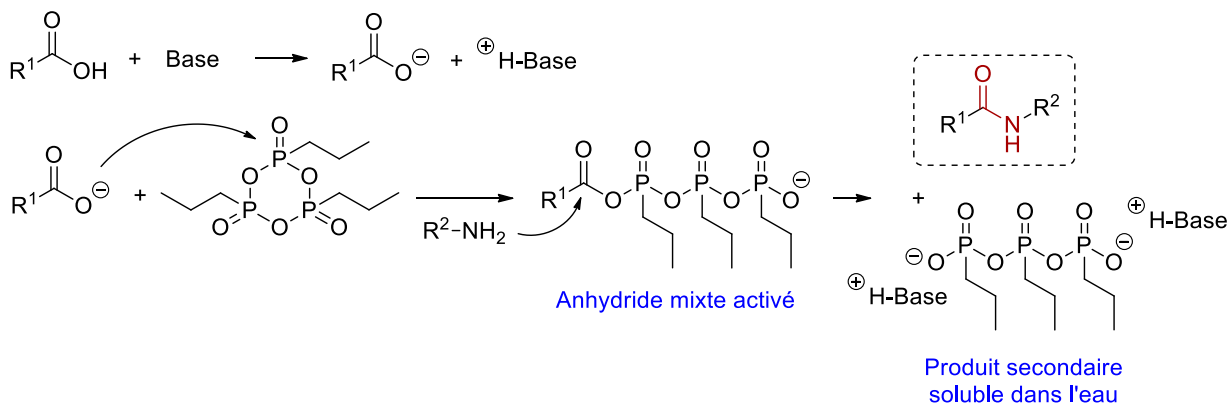


Figure 9. Structures d'anhydrides de phosphore utilisés pour la synthèse d'amides

Les raisons rendant le T3P® particulièrement attractif pour les procédés industriels sont sa faible toxicité ($DL_{50} > 2000$ mg/kg),³⁴ sa grande stabilité, sa facilité d'utilisation (commerciallement disponible en solution à 50% dans divers solvants) et surtout la séparation simple et efficace des produits secondaires formés solubles dans l'eau (Schéma 2). Ces derniers ont cependant un effet néfaste pour l'environnement et doivent être traités de manière adéquate. De plus, le T3P® s'est avéré être un réactif de choix pour la synthèse peptidique car les taux d'épimérisation obtenus sont généralement très bas voire nuls.³⁵⁻³⁷

Schéma 2. Mécanisme d'amidation à l'aide du T3P®



L'EMPA, quant à lui, est surtout utilisé pour la synthèse de peptides en milieu aqueux. Il est cependant bien moins utilisé que le T3P[®] sur grosse échelle à cause de sa toxicité élevée (DL₅₀ = 7 mg/kg).³⁴

1.2.2.3 Les agents de couplage : formation d'un ester activé

1.2.2.3.1 Les carbodiimides

En 1955, le groupe du Pr. Sheehan a décrit l'utilisation du *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) comme agent de couplage pour la formation de liaisons amides et de liaisons peptidiques.³⁸ À ce jour, les carbodiimides demeurent une des classes d'agents de couplage les plus utilisés pour la formation de liaisons amides. Bien que très efficace et compatible avec la synthèse peptidique en phase solide (SPPS), le DCC présente un problème de purification majeur ; en effet la dicyclohexyle urée (DCU) générée est très difficile à séparer des produits finaux. La DCU s'est avérée être seulement soluble dans l'acide trifluoroacétique, ce qui rend l'utilisation du DCC incompatible avec la synthèse solide utilisant le groupement protecteur *tert*-butoxycarbonyl (Boc-SPPS). Ainsi, des versions de carbodiimides plus solubles dans le dichlorométhane et donc compatibles avec la Boc-SPPS ont été développées : le DIC, le CIC et l'EDC (Figure 10). De nombreux carbodiimides avec différentes substitutions ont été développés au fil des années afin d'élargir le champ d'action de ces composés et d'améliorer leur performance. Le BDDC, par exemple, a pu être appliqué tant à la synthèse de peptides qu'à la synthèse d'ester *tert*-butyliques pour laquelle les carbodiimides présentés précédemment sont inefficaces.³⁹ De plus, il a été montré que l'utilisation de carbodiimides dissymétriques tels que le BMC, le PEC ou le PIC par exemple, pouvait permettre de limiter la formation de *N*-acyl-urée, produit secondaire non productif, ainsi que l'épimérisation du produit final.⁴⁰

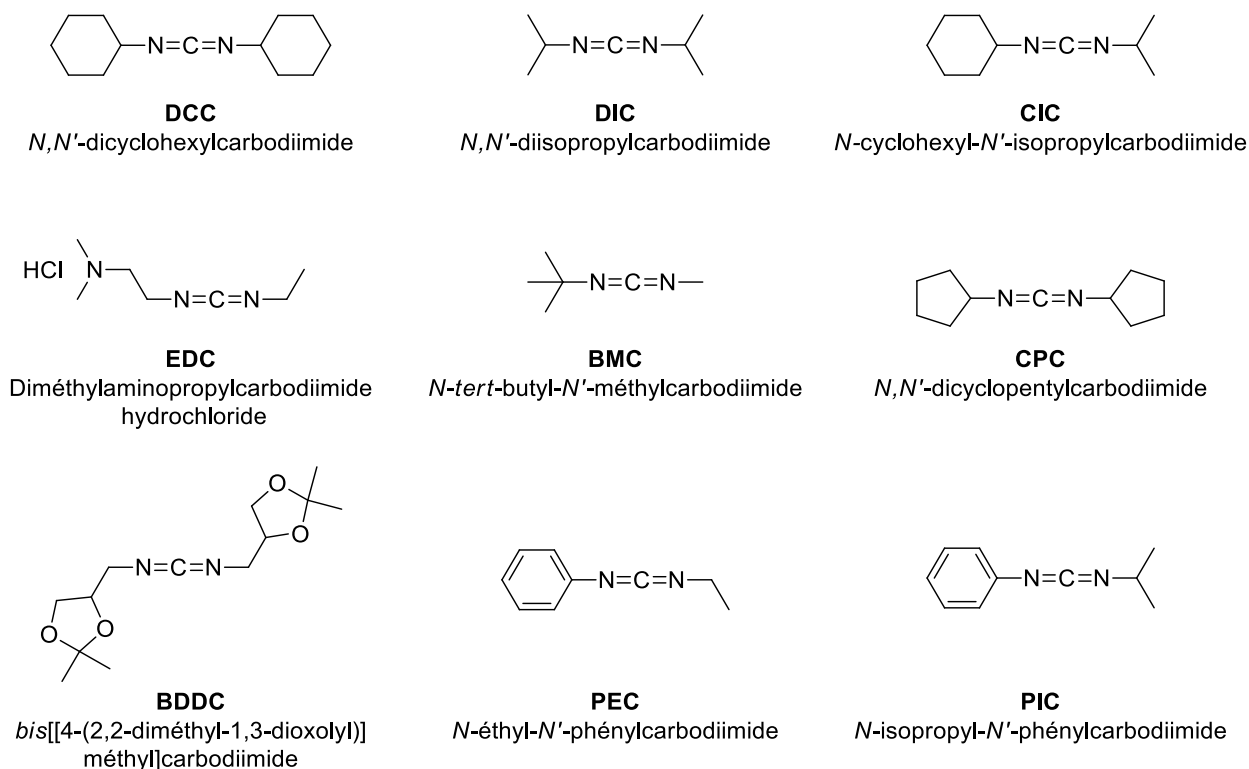
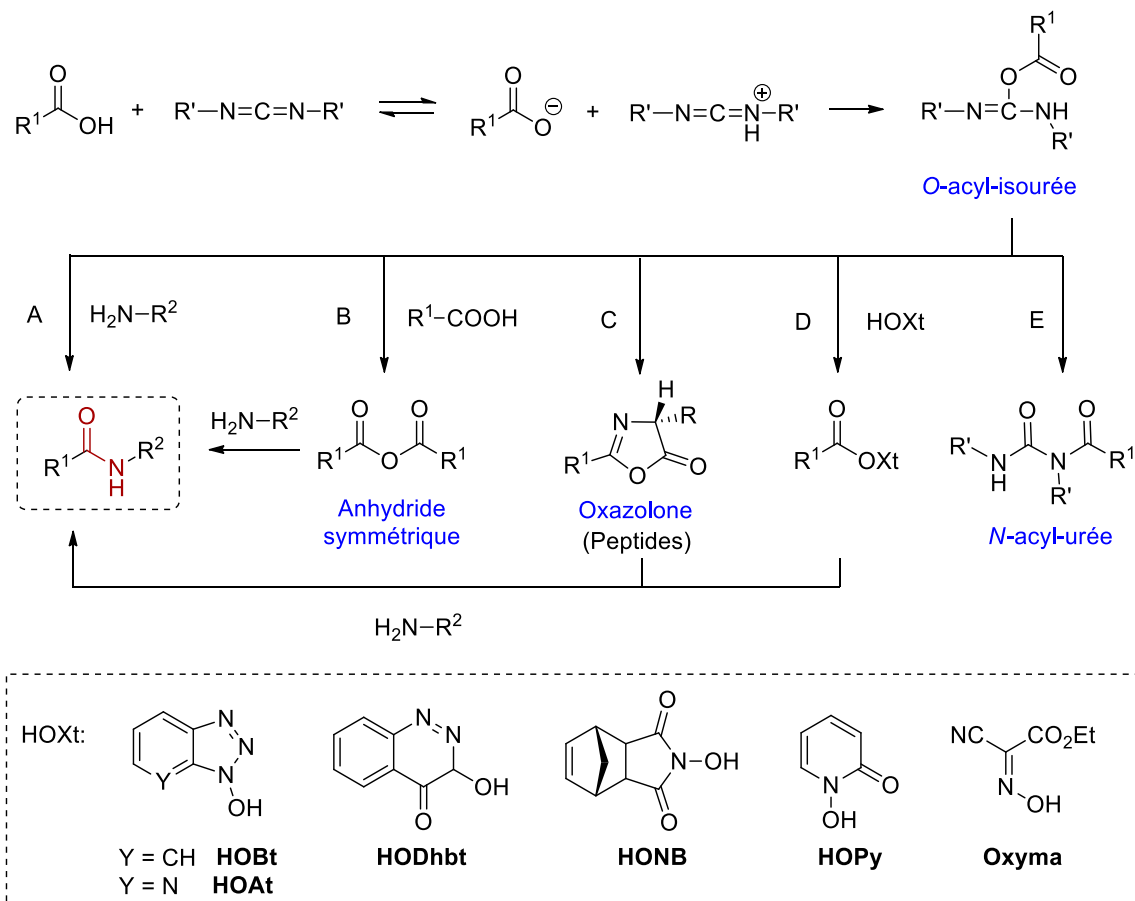


Figure 10. Sélection de carbodiimides parmi les plus courants

Il est à noter que malgré l'abondance de carbodiimides disponibles, seulement trois sont utilisés à échelle industrielle de manière routinière, à savoir le DCC, le DIC et l'EDC.²¹ Les carbodiimides contiennent deux atomes d'azote. Ceux-ci, bien que faiblement basiques, sont capables d'effectuer un transfert de proton avec l'acide carboxylique afin de former un sel de carboxylate. Ce dernier, par réaction d'addition sur le carbodiimide protoné, génère une *O*-acyl-isourée très réactive (Schéma 3). Le partenaire amine réagit très facilement sur cet intermédiaire activé pour former la liaison amide désirée (voie A). Cependant, un anhydride symétrique a pu être observé lors de cette réaction, suggérant un mécanisme plus complexe (voie B).⁴¹ Dans le cas de la synthèse peptidique, une oxazolone est obtenue par cyclisation de l'*O*-acyl-isourée conduisant également à l'amide par aminolyse (voie C). L'oxazolone est cependant moins réactive que les précédents intermédiaires et peut conduire à une racémisation du centre chiral en α du partenaire acide carboxylique. La réaction parasite à la formation de la liaison amide est le transfert irréversible du groupement acyle de l'atome d'oxygène de l'*O*-acyl-isourée à l'atome d'azote voisin pour former une *N*-acyl-urée non réactive (voie E). Afin d'éviter cette réaction

indésirable, des additifs capables de protoner l'*O*-acyl-isourée et d'ainsi empêcher la réaction intramoléculaire sont souvent utilisés, le 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) étant le plus commun (voie D). Ces additifs permettent également, dans de nombreux cas, de limiter la racémisation.⁴²

Schéma 3. Mécanisme de formation d'une liaison amide par activation avec un carbodiimide



Au début des années 1990, le groupe du Pr. Carpino a apporté une importante contribution en proposant le HOAt comme alternative plus réactive au HOBt.⁴² Cette réactivité accrue peut être expliquée par deux effets de l'atome d'azote situé en position 7 : il permet de rendre le OAt un meilleur groupe partant que le OBt et procure un effet d'assistance anchimérique conduisant à une plus grande réactivité et une plus faible épimérisation (Figure 11).

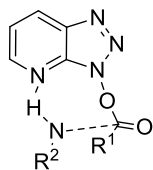


Figure 11. Assistance anchimérique de l'HOAt

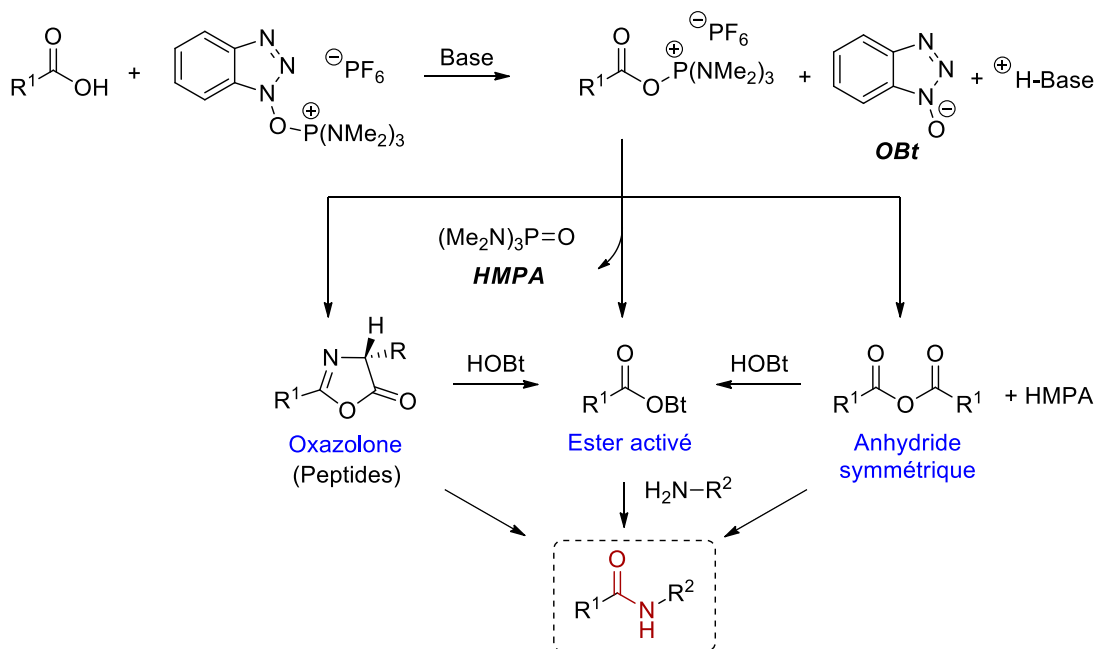
Parallèlement à ces travaux, des agents de couplage plus performants ont été développés en incorporant un motif benzotriazole dans leur structure : les sels de phosphonium et les sels de guanidinium/uronium. Cette modification permet de regrouper l'agent de couplage et l'additif en un seul réactif.

1.2.2.3.2 Les sels de phosphonium

En 1969, le groupe du Pr. Kenner fut le premier à rapporter l'utilisation de sels d'acylphosphonium comme agents de couplage en synthèse peptidique.⁴³ Quelques années plus tard, inspiré par ces travaux pionniers, le groupe du Pr. Castro a développé le premier sel de phosphonium à base de HOBt : l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxy-*tris*-(diméthyl-amino)phosphonium (BOP), aussi appelé réactif de Castro.⁴⁴ Suite aux recherches approfondies des groupes des Prs. Castro et Coste, les sels de phosphonium ont été largement adoptés par la communauté chimique.⁴⁵

La réaction d'amidation utilisant un sel de phosphonium nécessite l'ajout d'une base, généralement la triéthylamine ou la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) aussi appelée base de Hünig, afin de déprotoner l'acide carboxylique (Schéma 4). Le carboxylate peut ensuite réagir avec le sel de phosphonium, ici BOP, pour former l'acylphosphonium activé et libérer le OBt (forme déprotonée de HOBt) qui réagit rapidement avec l'acylphosphonium pour former un ester activé ; celui-ci subit ensuite une réaction d'aminolyse pour donner l'amide. Bien que l'acylphosphonium ait été proposé comme espèce active, les groupes des Prs. Castro et Dormoy ont suggéré qu'au vu de la haute réactivité de cette espèce, une réaction rapide avec les ions carboxylates présents dans le milieu pouvait conduire à la formation d'un anhydride symétrique. Cette hypothèse a été appuyée, quelques années plus tard, par le groupe du Pr. Hudson à l'aide d'études cinétiques.⁴⁶ Comme dans le cas des carbodiimides, la réaction peut passer par la formation d'une oxazolone dans le cas des peptides.

Schéma 4. Mécanisme de la réaction d'amidation en utilisant un sel de phosphonium



Malgré sa grande efficacité, le BOP présente un inconvénient majeur : la formation d'un produit secondaire cancérigène, l'hexaméthylphosphoramidate (HMPA), limitant son utilisation à échelle industrielle. Afin de contrecarrer ce problème, les groupes des Pr. Coste et Castro ont développé un nouveau sel de phosphonium en remplaçant les groupements diméthylamines par des groupements pyrrolidines, libérant ainsi de l'oxyde de *tris*(pyrrolidin-1-yl)phosphine plutôt que du HMPA : le PyBOP (Figure 12).⁴⁷ Différentes versions de ce réactif ont ensuite été développées telles que le PyCloP et PyBroP, en particulier pour le couplage difficile d'acides aminés *N*-méthylés pour lequel le PyBOP s'est avéré inefficace.⁴⁵ Cette différence de réactivité peut être expliquée par la différence d'encombrement stérique autour de l'atome de phosphore. Dans le cas du PyBOP, le groupement HOBt, très efficace pour le couplage d'amines primaires, présente un encombrement trop important pour réagir avec une amine secondaire, ce qui conduit à des réactions de dégradation. Le remplacement de ce groupement par un atome d'halogène, chlore ou brome, a permis d'obtenir de très bons résultats pour ces couplages.

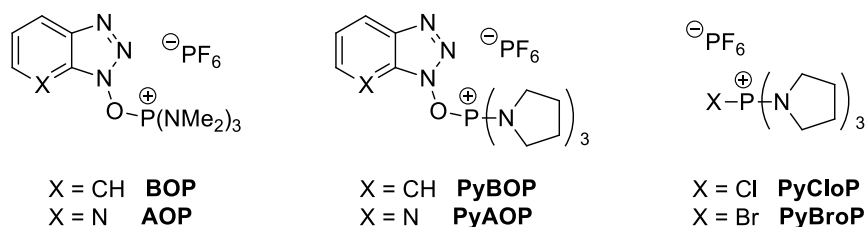


Figure 12. Structures de différents sels de phosphonium

Cette nouvelle génération de sels de phosphonium reste néanmoins peu utilisée à grande échelle du fait de son coût important.²¹

1.2.2.3.3 Les sels de guanidinium et d'uronium

En 1978, un nouvel agent de couplage peptidique a été développé suite aux travaux du groupe du Pr. Dourtoglou. Celui-ci résulte de la réaction de HOBT avec le chlorure de tétraméthyluronium (TMU-Cl).⁴⁸ Une structure de type sel d'uronium a tout d'abord été attribuée au produit obtenu (le HBTU lorsque le contre-anion est un hexafluorophosphate ou le TBTU lorsque celui-ci est un tétrafluoroborate) par analogie avec les sels de phosphonium. Les premiers comportent un atome de carbone à la place de l'atome de phosphore présent dans les seconds. Il a ensuite été montré par diffraction des rayons X que ces sels cristallisaient préférentiellement sous la forme de sels de guanidinium plutôt que de sels d'uronium (Figure 13).^{49,50}

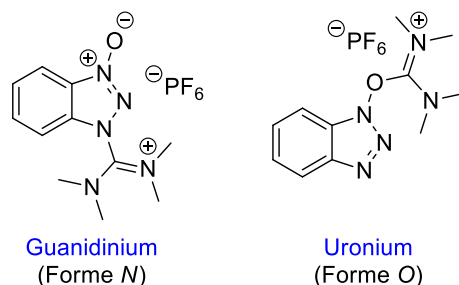


Figure 13. Structure des sels de guanidinium/uronium

La diversité importante au sein de cette catégorie d'agents de couplage témoigne de leur grande popularité. Une liste non exhaustive de ces composés est présentée ci-dessous (Figure 14). La structure de ces sels peut être divisée en trois parties : la partie amidine, la partie groupe partant de type HOX et le contre-ion. Ce dernier n'a pas d'influence sur la réactivité.^{48,51}

La partie amidine, quant à elle, joue un rôle important dans la réactivité et la stabilité des différents sels.^{52,53} Une grande partie des sels d'uronium sont synthétisés à partir de la TMU et contiennent donc un motif tétraméthylamidine tels que HBTU, HPTU, HDTU, HSTU par exemple. De nouveaux agents de couplage, plus réactifs mais néanmoins moins stables, ont pu être obtenus par remplacement de ce motif par un motif pyrrolidine (HBPYU⁵⁴ et HAPYU⁵⁵) ou dihydroimidazole (HBMDU⁵⁶ et HAMDU⁵⁵). Plus récemment, les groupes des Prs. El-Faham et Albericio ont décrit une nouvelle catégorie de sels de guanidinium dérivée de diméthylmorpholine urée, dont HDMB et HDMA font partie.^{57,58} La force de cette nouvelle catégorie réside dans l'atome d'oxygène du motif morpholine qui confère une plus grande solubilité à ces agents allant de pair avec une plus grande réactivité.

Plusieurs modifications ont également été effectuées au niveau du groupe partant. Tout comme pour les carbodiimides et les sels de phosphonium, l'utilisation du HOAt plutôt que du HOBt initialement utilisé, donnant HATU, a permis l'obtention de couplages plus rapides et présentant un plus faible taux d'épimérisation.^{42,59} Bien que très populaires, des alternatives aux benzotriazoles ont été envisagées en particulier à cause de la dangerosité liée à ces motifs. En effet, en 2005, des chercheurs du "Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung" et de Bayer ont montré que le HOBt, et le HOAt dans une encore plus grande mesure, présentaient un caractère explosif.⁶⁰ À la suite de ces recherches, le classement de ces composés en tant qu'explosifs a rendu leur transport plus difficile, interdisant leur acheminement par voie aérienne. Parmi les alternatives possibles, on peut citer l'utilisation d'un pentafluorophénol (HPFTU et TPFTU),⁶¹ d'un *N*-hydroxysuccinimide (HSTU et TSTU),¹⁹ d'une pyridone (HPTU et TPTU)¹⁹ ou d'une benzotriazine (HDTU et TDTU).⁶² Ces réactifs se sont cependant avérés être moins réactifs que leurs analogues comportant une unité benzotriazole.

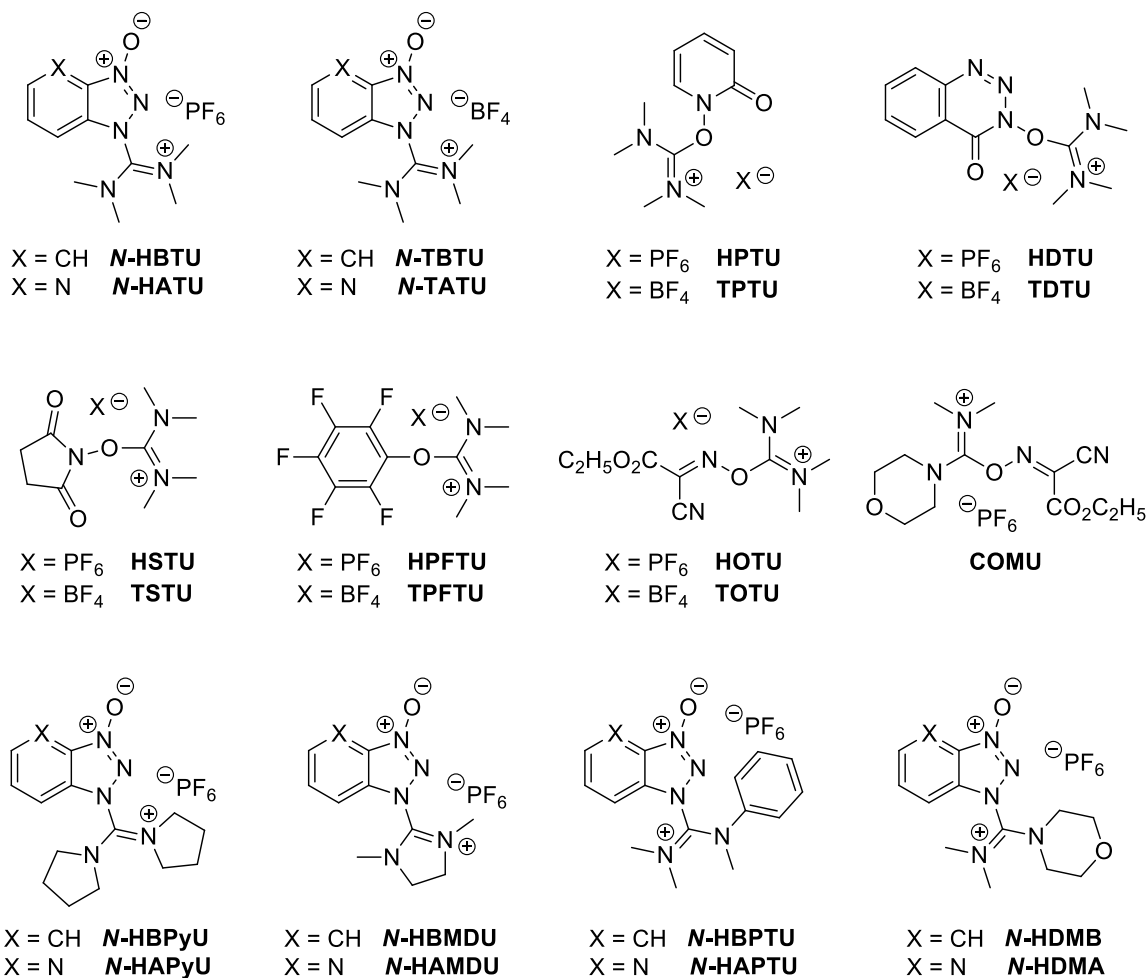


Figure 14. Sélection de sels de guanidinium/uronium fréquemment utilisés

A la recherche d'une classe d'additifs plus sécuritaire que le HOBt mais tout aussi efficace, les groupes des Prs. El-Faham et Albericio se sont intéressés à la famille des oximes,⁶³ ces dernières ayant précédemment été appliquées à la synthèse peptidique au début des années 1970 par le groupe de Pr. Itoh⁶⁴ et quelques années plus tard par le groupe du Pr. Izdebsky.⁶⁵ Afin d'essayer de synthétiser un agent de couplage optimal, l'unité diméthylamino-morpholino-amidine développée précédemment pour apporter une bonne solubilité a été combinée avec l'acétate d'éthyl-1-cyano-2-(hydroxyimino) (Oxyma) pour une bonne réactivité, créant le COMU.⁶⁶ Ce réactif présente une réactivité similaire, voire meilleure, que ses analogues comportant un groupement benzotriazole et une dangerosité moindre. Seul un équivalent de base est nécessaire avec ce réactif plutôt que les deux habituellement requis. De plus, la 2,4,6-

triméthylpyridine, aussi appelée collidine, moins basique que la DIPEA, peut également être utilisée et permet de limiter la racémisation. Il est à noter que l'utilisation de cet agent de couplage permet un suivi très facile de la réaction grâce à un changement de couleur indiquant la fin de celle-ci : le milieu réactionnel passe de rouge orangé à jaune lorsque la DIPEA est utilisée et de rose à incolore en présence de collidine. Un autre point fort de COMU est sa compatibilité avec les synthétiseurs peptidiques utilisant l'irradiation micro-ondes, qui en fait un des réactifs aujourd'hui les plus couramment utilisés pour la synthèse peptidique en phase solide (SPPS).⁶⁷

Bien que de nombreux agents permettant des couplages rapides et efficaces soient disponibles, la formation de liaisons amides reste un défi pour la communauté chimique. En effet, il n'existe, à ce jour, aucune méthode universelle et « verte » d'amidation. L'inconvénient majeur de tous les agents de couplage énoncés précédemment est de ne pas rencontrer le principe d'économie d'atomes. De plus, certains d'entre eux présentent une dangerosité ou toxicité intrinsèque ou due au produit secondaire formé. Ainsi, en 2007, « l'ACS Green Chemistry Institute[®] Pharmaceutical Roundtable » a désigné le développement de nouvelles méthodes d'amidation comme étant l'une des priorités de recherche en chimie organique.⁶⁸ Ceci est toujours le cas aujourd'hui ; en effet, cette réaction se classe en deuxième position sur la liste mise à jour en 2018.⁶⁹ Suite à cela, plusieurs critères ont été établis :

- la réaction doit être de préférence catalytique ou utiliser un agent de couplage économe en atomes ;
- les solvants et les réactifs utilisés doivent être plus respectueux de l'environnement ;
- les déchets générés doivent être limités ;
- le procédé doit être robuste et facilement applicable à échelle industrielle.

Les prochaines sections présentent une vue d'ensemble des nouvelles méthodologies qui se basent sur une autre stratégie que l'utilisation stœchiométrique d'un agent de couplage pour la synthèse d'amides.⁷⁰⁻⁷²

1.3 Synthèses non conventionnelles d'amides

Les méthodologies qui seront présentées ont été classées selon la nature des partenaires de couplage utilisés. Dans une première partie seront discutées celles utilisant un substitut d'acide carboxylique puis, dans une seconde partie, celles utilisant un substitut du partenaire amine. Enfin, des méthodologies directes catalytiques utilisant un acide et une amine seront présentées. Les réarrangements de type Beckmann seront omis dans cette introduction.⁷³⁻⁷⁵

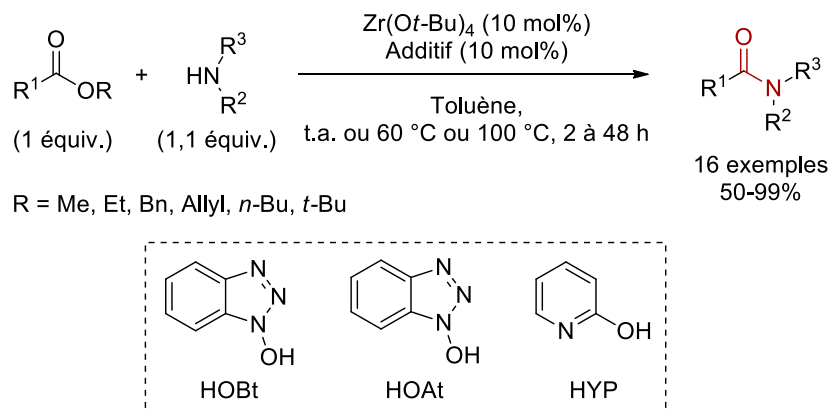
1.3.1 Substituts d'acides carboxyliques

Une sélection des alternatives aux acides carboxyliques les plus représentées dans la littérature a été effectuée pour la prochaine section. Seront détaillées l'utilisation de dérivés carbonylés ainsi que celle d'alcènes ou d'alcynes. Ne seront pas abordées les utilisations plus sporadiques des nitriles,⁷⁶⁻⁷⁸ des sélénoesters,⁷⁹ des acyltrifluoroborates de potassium (KATs)⁸⁰ et des dérivés aromatiques tels que les méthyl-arènes.^{81,82}

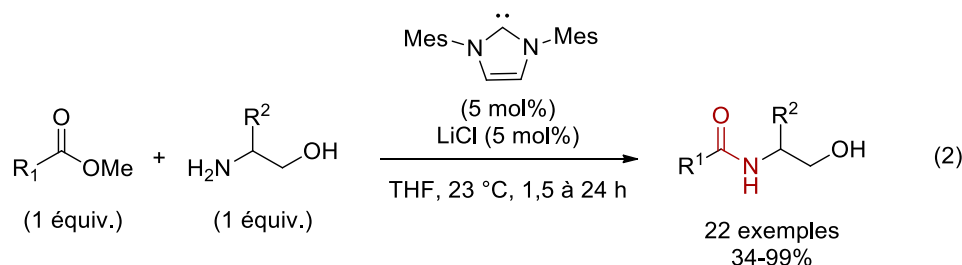
1.3.1.1 À partir d'esters non activés

Les esters non activés, plus électrophiles que leurs analogues acides carboxyliques, sont de bons candidats pour la formation de liaisons amides. En 1996, le groupe du Pr. Yamamoto a rapporté l'utilisation d'un catalyseur à base d'antimoine (Sb(OEt₃)) pour effectuer une macrolactamisation, réaction clé dans la synthèse de différents alcaloïdes de type spermine.⁸³ Depuis, différents métaux ont été utilisés en vue de réaliser ce type de transformation, tels que l'indium⁸⁴ et le zinc⁸⁵ ou des alcoxydes de métaux tels que de titane, de zirconium ou encore d'hafnium.⁸⁶ Ces derniers, rapportés par le groupe du Pr. Porco, sont utilisés en combinaison avec des additifs en quantités catalytiques tels que le HOBt, le HOAt ou le HYP (Schéma 5). Une des forces de cette méthodologie est la possible utilisation de divers esters : méthyliques, éthyliques, benzyliques, allyliques ou même *tert*-butyliques.

Schéma 5. Amidation catalysée par un alcoxyde de zirconium



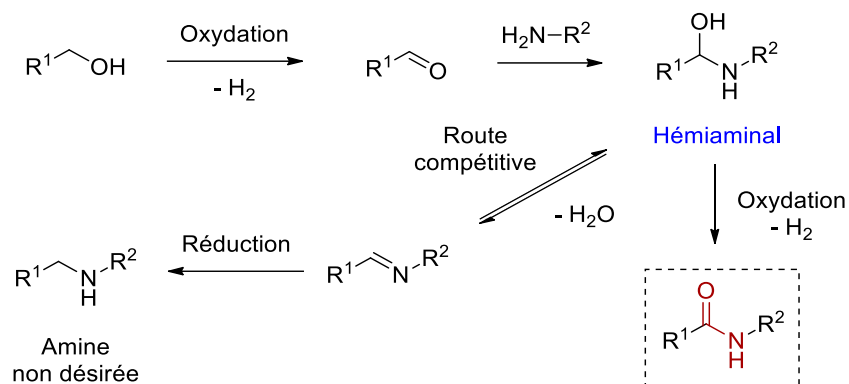
Le groupe du Pr Movassaghi a montré qu'il était possible de coupler des esters méthylés avec des amino-alcools, plus réactifs que leurs analogues amines (éq 2).⁸⁷ Pour ce faire, un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) a été utilisé. Dans le cas de couplages plus difficiles stériquement ou électroniquement, l'addition d'une quantité catalytique de sel de lithium a permis d'accélérer la réaction et d'améliorer les rendements.



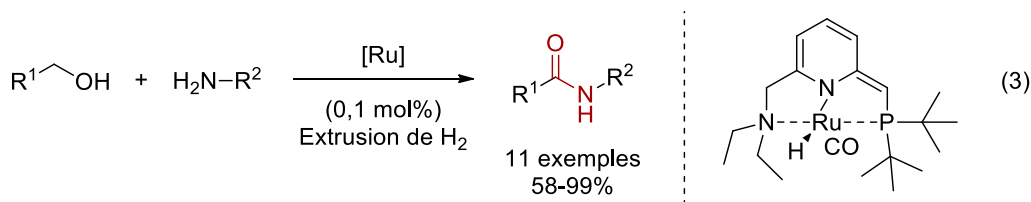
1.3.1.2 À partir d'alcools

La réaction de couplage oxydatif d'un alcool avec une amine a reçu une attention particulière ces dernières années. Celle-ci répond aux critères d'économie d'atomes, le dihydrogène étant le seul produit secondaire de cette transformation. La réaction nécessite cependant d'être catalysée par un métal afin de réaliser une réaction d'oxydation de l'alcool en aldéhyde (Schéma 6). L'amine libre s'additionne ensuite sur l'aldéhyde pour former un hémiaminal. Ce dernier va subir, lui aussi, une réaction d'oxydation catalysée par le métal pour donner l'amide désiré en libérant du dihydrogène. Cette réaction peut également conduire à la formation du produit secondaire *N*-alkylé par réaction d'élimination suivie d'une réduction.

Schéma 6. Mécanisme général du couplage oxydatif d'un alcool avec une amine



Le premier exemple de ce type de réaction a été publié en 1991 par le groupe du Pr. Naota.⁸⁸ La formation de lactames à 5 ou 6 chaînons par cyclisation d'1,4 et 1,5 amino-alcools a été rapportée en utilisant le $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ comme catalyseur et la benzylidèneacétone comme accepteur d'hydrogène, sans laquelle l'amination réductrice conduisant à l'amine cyclique prévaut sur la réaction d'amidation. En 2007, une version intermoléculaire efficace de ce procédé a été développée par le groupe du Pr. Milstein (éq. 3).⁸⁹



D'autres catalyseurs de ruthénium, tels que le $\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2$ ⁹⁰, le $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ ou le $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ ⁹¹ ont ensuite été utilisés sans pour autant égaler l'hydruide de PNN-Ru(II) présenté ci-dessus.

Bien que le ruthénium reste le métal de transition de choix pour cette transformation, différents métaux tels que l'or,⁹² l'argent,⁹³ le fer,⁹⁴ le cuivre⁹⁵ ou le zinc⁹⁶ peuvent être utilisés.

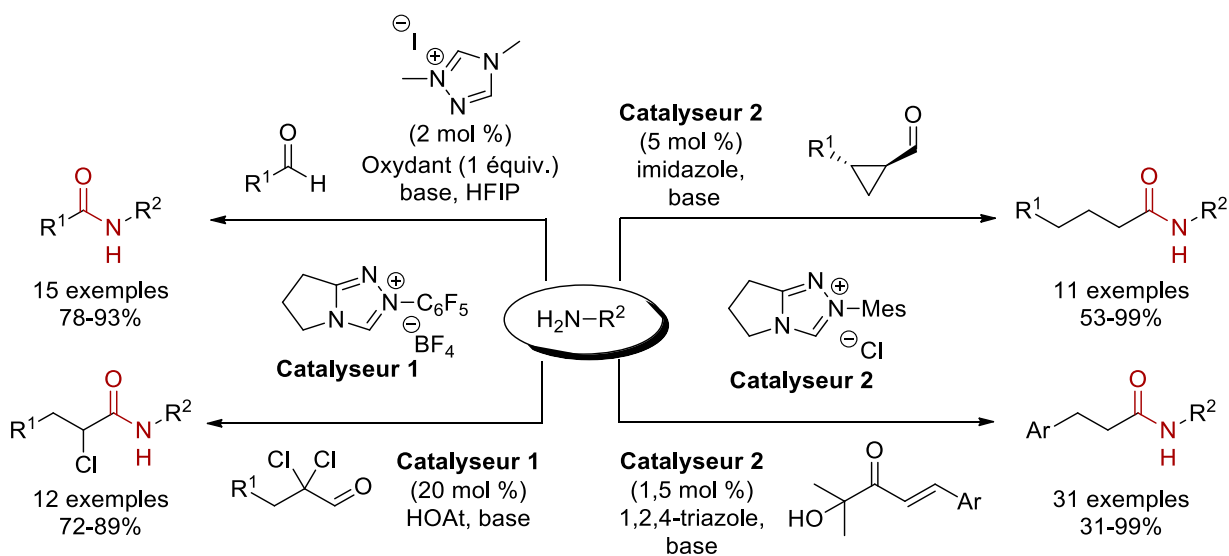
1.3.1.3 À partir d'aldéhydes fonctionnalisés

Tout comme les alcools, l'utilisation d'aldéhydes comme substitués d'acides carboxyliques a été extensivement étudiée ces dernières années. Cette transformation suit un mécanisme similaire à celui présenté pour les alcools et se base généralement sur l'utilisation d'un métal de transition pour réaliser l'étape clé d'oxydation. Bien que le palladium⁹⁷ et le

ruthénium^{88,98} soient prédominants, on retrouve également des méthodologies utilisant le cuivre,⁹⁹ le fer,¹⁰⁰ l'or¹⁰¹ ou le nickel.¹⁰²

Dans cette partie, l'emphase sera mise sur les méthodologies organocatalysées utilisant les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) (Schéma 7). Cette approche a été développée indépendamment par les groupes des Prs. Rovis¹⁰³ et Bode en 2007.¹⁰⁴ Des α -haloaldéhydes ont été utilisés dans le cas de la méthodologie du groupe du Pr. Rovis (Schéma 7, en bas à gauche). De très bons rendements ont été obtenus avec différentes amines primaires ou secondaires. Il est à noter que ce procédé a également pu être appliqué à des α,β -époxy ou aziridino aldéhydes et à des aldéhydes α,β -insaturés. Le groupe du Pr. Bode, quant à lui, a choisi les formylcyclopropanes comme substrats et l'imidazole comme additif stœchiométrique permettant de former un intermédiaire réactif de type acylimidazole (Schéma 7, en haut à droite). Le groupe du Pr. Studer a publié une alternative se basant sur la formation d'un ester d'hexafluoroisopropyle comme espèce active (Schéma 7, en haut à gauche).¹⁰⁵ Des aldéhydes aromatiques ou conjugués sont tolérés. Le groupe du Pr. Bode a également apporté une autre contribution dans ce domaine en utilisant des hydroxyénones comme aldéhydes masqués (Schéma 7, en bas à droite).¹⁰⁶ L'avantage des hydroxyénones comparées aux aldéhydes est leur préparation facile et leur grande stabilité. De plus, la formation d'une imine comme produit secondaire n'a pas été observée dans cette réaction.

Schéma 7. Utilisation des NHC pour la synthèse d'amides à partir d'aldéhydes fonctionnalisés

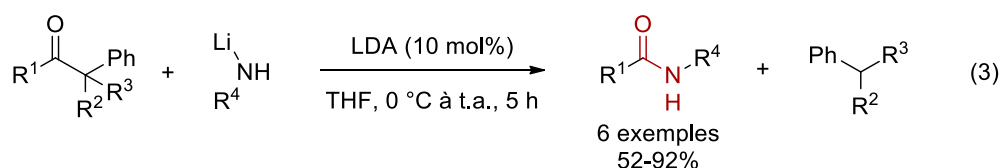


Toutes ces réactions passent par un mécanisme similaire. La première étape consiste en la formation d'un intermédiaire de Breslow par réaction de l'aldéhyde avec le NHC. Survient ensuite une réaction de transfert d'acyle avec l'additif présent, le HFIP, l'imidazole, le HOAt ou le 1,2,4-triazole dans les cas présentés ci-dessus, pour former l'ester activé qui réagira avec l'amine. L'ajout d'un co-catalyseur a permis d'obtenir de meilleurs rendements et lors de l'utilisation d'amino-alcools, de meilleures chimiosélectivités.¹⁰⁶

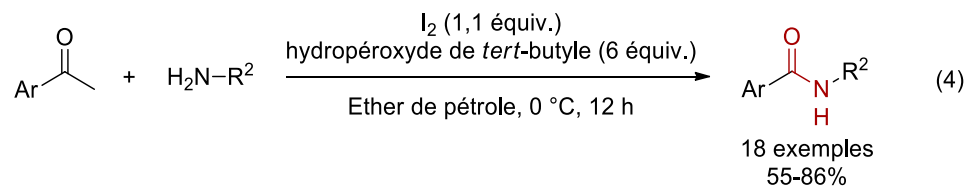
1.3.1.4 À partir de cétones

Contrairement aux alcools ou aux aldéhydes, peu d'exemples de réactions de couplage utilisant des cétones sont présents dans la littérature. On peut citer l'amélioration de deux réactions connues depuis longtemps : la réaction de Haller-Bauer et la réaction haloforme.

La réaction de Haller-Bauer consiste en la fragmentation de cétones non énolisables en un dérivé d'acide carboxylique et un fragment neutre dans lequel le groupement carbonyle est remplacé par un hydrogène.^{107,108} Dans la réaction originale, de l'amidure de sodium est utilisé, donnant un carboxamide. En 2004, le groupe du Pr. Ishihara s'est intéressé à cette réaction et en a étendu la portée en utilisant des *N,N*-dialkylamines plutôt que de l'amidure de sodium (éq 3).¹⁰⁹ Le diisopropylamidure de lithium (LDA) et le tétraméthylpiperidide de lithium (LTMP) se sont avérés être les meilleures bases pour cette réaction.



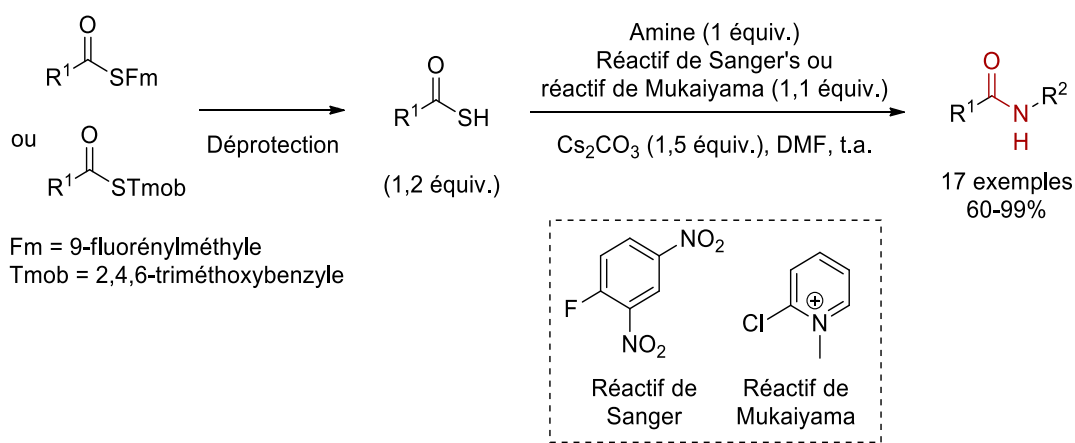
Une autre réaction connue depuis très longtemps qui a été remise au goût du jour pour la synthèse d'amide est la réaction haloforme. Dans la réaction originale, l'ajout d'eau permet l'obtention d'un acide carboxylique.¹¹⁰ En substituant l'eau par une amine, les groupes des Pr. Zhu et Wan ont développé une nouvelle méthodologie de synthèse d'amides à partir de cétones (éq .4).¹¹¹ Il est à noter que cette réaction n'a cependant été appliquée qu'à des dérivés de l'acétophénone.



1.3.1.5 À partir de thioacides

Bien que les thioacides et les thioesters ne réagissent pas directement avec les amines à température ambiante, des conditions d'activation douces ont pu être développées au cours des dernières années. Le groupe du Pr. Crich, par exemple, a décrit le couplage de thioacides et d'amines à température ambiante en présence du réactif de Sanger ou du réactif de Mukaiyama (Schéma 8).¹¹²

Schéma 8. Conditions douces pour le couplage de thioacides et d'amines



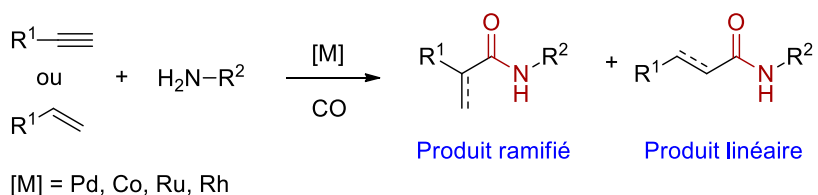
Les thioesters, plus stables que leurs analogues thioacides, ont été préférés pour le développement de cette méthodologie. Les thioacides ont été libérés *in situ* par déprotection des groupements Fm ou Tmob en conditions basiques ou acides respectivement. Ce procédé a pu être appliqué de manière remarquable à la synthèse peptidique : l'octapeptide Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala a été synthétisé sous la forme d'un seul épimère avec 63% de rendement en seulement 1 h. Cette nouvelle méthodologie s'est montrée supérieure à l'utilisation d'agents de couplage classiques tels que le PyBOP ou le HATU pour lesquels des rendements similaires ont été obtenus, mais dans des temps de réactions plus longs (6 à 8 h) et avec un taux d'épimérisation plus important.

1.3.1.6 À partir d'alcynes et d'alcènes

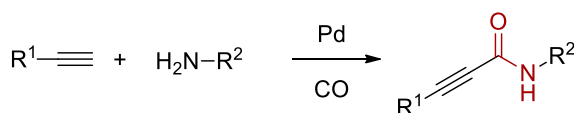
Les amides peuvent être synthétisés par aminocarbonylation d'alcynes¹¹³ ou d'alcènes¹¹⁴ en utilisant du monoxyde de carbone et un métal de transition. L'hydroméallation de la liaison double ou triple peut conduire au produit ramifié ou au produit linéaire selon les conditions utilisées (Schéma 9. a.).

Schéma 9. Synthèse d'amides à partir d'un alcyne ou d'un alcène

a. Hydroméallation (Aminocarbonylation linéaire ou ramifiée)

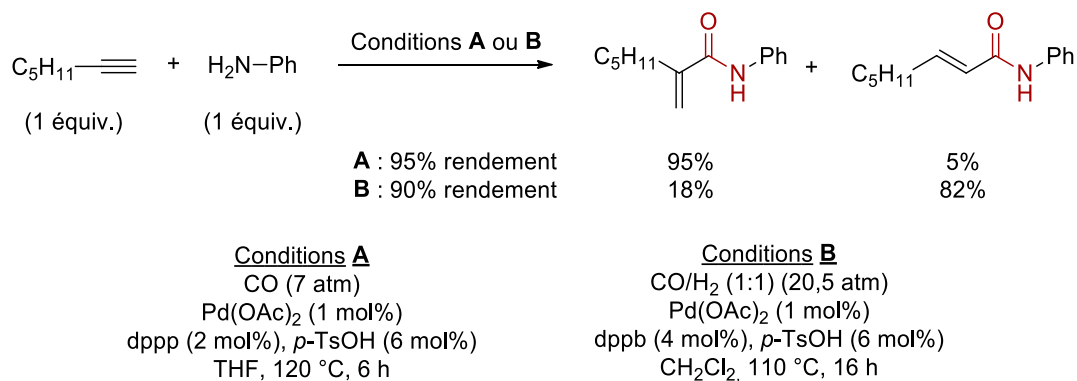


b. Insertion dans la liaison C-H acétylénique



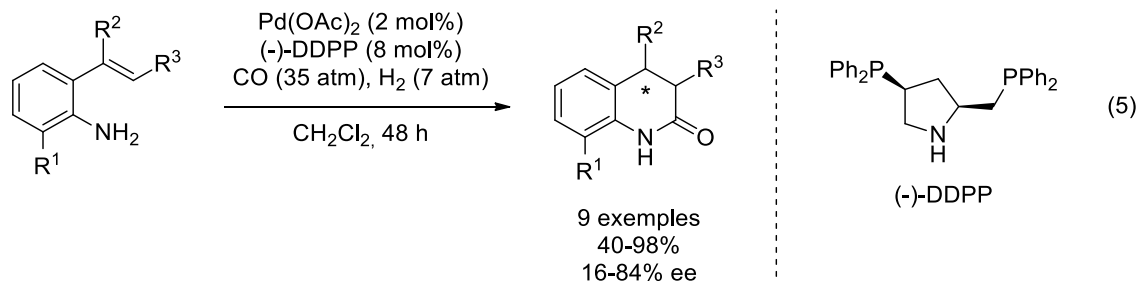
Le groupe du Pr. El Ali a montré que le Pd(OAc)₂ était le catalyseur de choix pour ces réactions et que la régiosélectivité résidait dans l'ajustement des autres paramètres tels que la phosphine, le solvant, la pression de monoxyde de carbone ou la température (Schéma 10).^{115,116}

Schéma 10. Régiosélectivité des réactions d'aminocarbonylation catalysées par du Pd(II)



Des études similaires ont été réalisées sur les alcènes, notamment par les groupes des Prs. Beller¹¹⁷ et Liu.¹¹⁸ Le groupe du Pr. Alper a montré que ce type de système pouvait également être appliqué à la synthèse de lactames à 6 chaînons.¹¹⁹ D'excellents rendements et

de très bonnes énantiosélectivités ont pu être obtenus en utilisant le système catalytique suivant : Pd(OAc)₂/(-)-DDPP ([(2*S*,4*S*)-(-))-4-diphénylphosphino-2-(diphénylphosphino-méthyl)-pyrrolidine) (éq 5).



Dans le cas des alcynes, le groupe du Pr. Gabriele a décrit une autre réactivité possible : l'insertion du palladium dans la liaison carbone hydrogène (C-H) acétylénique conduisant à des dérivés de propiolamides (Schéma 9. b.).¹²⁰

1.3.1.7 À partir d' α -bromonitroalcanes : concept Umpolung

Un concept innovant qui mérite d'être cité dans cette introduction est l'utilisation d' α -bromonitroalcanes comme substitués d'acides carboxyliques rapportée par le groupe du Pr. Johnston.¹²¹ Cette approche se base sur une inversion de la polarité des deux partenaires de couplage, concept connu sous le nom d'Umpolung (Figure 15). Les nitroalcanes sont ici des équivalents nucléophiles d'acyle et les amines sont rendues électrophiles par addition de *N*-iodo succinimide (NIS).

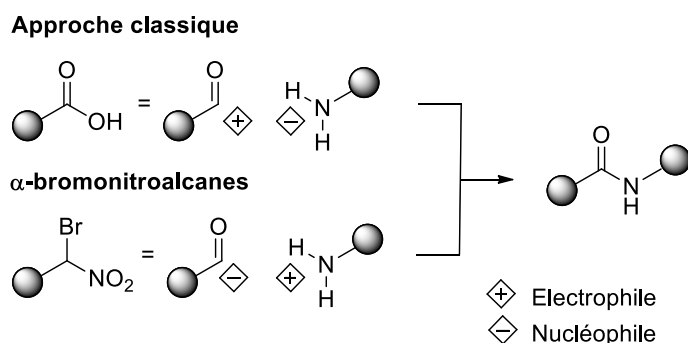
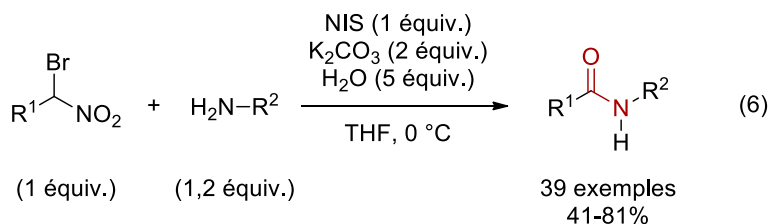


Figure 15. Utilisation du concept Umpolung pour la synthèse d'amides

Cette synthèse non conventionnelle a pu être appliquée tant à la synthèse d'amides qu'à la synthèse peptidique pour laquelle aucune épimérisation n'a pu être détectée (éq 6). Bien que cette réaction ait été conçue par analogie avec la réaction de Nef laquelle permet d'obtenir un aldéhyde à partir d'un nitroalcane,¹²² des études mécanistiques poussées ont permis de postuler un mécanisme impliquant un nitronate, espèce nucléophile qui réagit ensuite sur l'amine iodée.



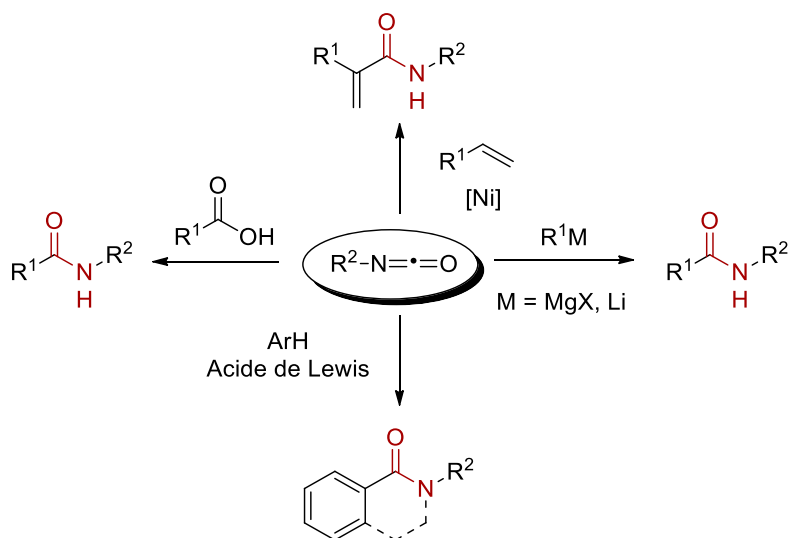
1.3.2 Substitués d'amines

Dans cette partie, l'emphase sera mise sur l'utilisation de substitués d'amines, bien que certaines méthodologies qui seront présentées utilisent également un substitut du partenaire acide carboxylique.

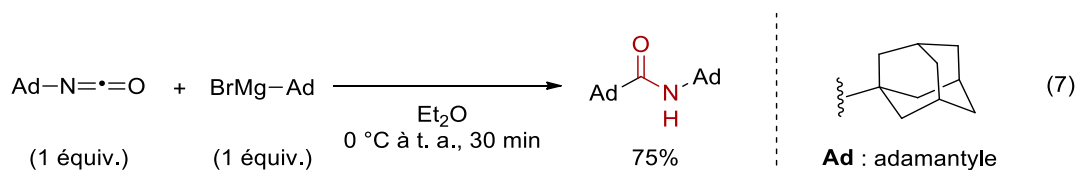
1.3.2.1 À partir d'isocyanates

Les isocyanates sont populaires pour la formation de liaisons amides. Ils ont été utilisés avec différents partenaires de couplage tels qu'un acide carboxylique, un aromatique riche, un alcène ou un réactif de Grignard (Schéma 11). La condensation d'un isocyanate avec un acide carboxylique est un procédé connu depuis longtemps.¹²³ Cette réaction passe par la formation d'un intermédiaire de type anhydride carboxylique carbamique très instable, et conduit au produit désiré par élimination de CO₂. Tout comme pour la condensation directe d'un acide et d'une amine, des températures très élevées sont nécessaires. L'utilisation d'une quantité catalytique de triéthylamine¹²⁴ ou de 4-diméthylaminopyridine (DMAP)¹²⁵ a permis de réaliser cette réaction dans des conditions plus douces, à 60 °C et à 0 °C respectivement.

Schéma 11. Schéma général de synthèses d'amides à partir d'un isocyanate



L'addition directe d'organométalliques sur des isocyanates a été décrite pour la première fois par le groupe du Pr. Blaise¹²⁶ avant d'être utilisée par le groupe du Pr. Gilman comme technique de titration de réactifs de Grignard.¹²⁷ Cette méthode a ensuite été appliquée avec succès à la formation de liaisons amides. Elle s'est avérée être particulièrement efficace pour la synthèse d'amides présentant un encombrement stérique très important. Le groupe du Pr. Bode, notamment, a pu synthétiser un amide comportant deux groupements adamantyles, très difficilement accessible par les méthodes classiques d'amidation, avec un très bon rendement (éq 7).¹²⁸ Il est à noter que cette méthodologie n'a été appliquée qu'à des isocyanates encombrés.



Très récemment, les groupes des Prs. Kerr et Leach ont mis au point une méthodologie plus générale applicable également aux isocyanates de plus faible encombrement stérique.¹²⁹ Pour ce faire, la technologie en débit continu a été utilisée, ce qui a permis d'obtenir les produits désirés dans des temps de réaction très courts (de l'ordre d'une dizaine de secondes). Il a été montré que l'ajout d'une quantité catalytique de CuBr₂, agent connu pour désagréger les réactifs de Grignard, était bénéfique à la réaction.

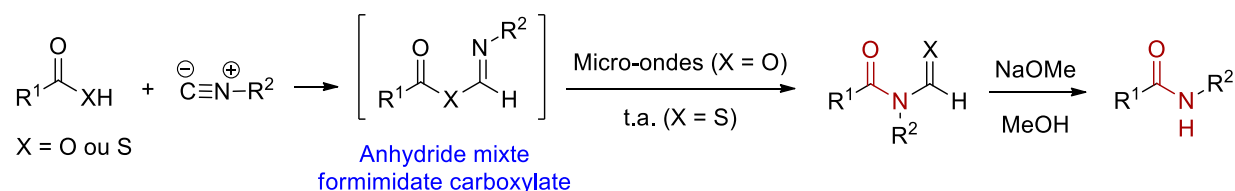
Une réaction de type Fridel-Crafts, intermoléculaire¹³⁰ ou intramoléculaire,¹³¹ peut être réalisée avec des aromatiques riches en électrons en présence d'un acide de Lewis. Des *N*-Boc-carbamates ont pu être utilisés comme précurseurs stables d'isocyanates, ces derniers pouvant être libérés sous l'action de l'anhydride triflique.

Finalement, les isocyanates peuvent également servir de réactifs dans la réaction de couplage catalysée par du nickel avec un alcène. Les conditions développées par le groupe du Pr. Jamison conduisent à l'obtention majoritaire du composé ramifié.¹³²

1.3.2.2 À partir d'isonitriles

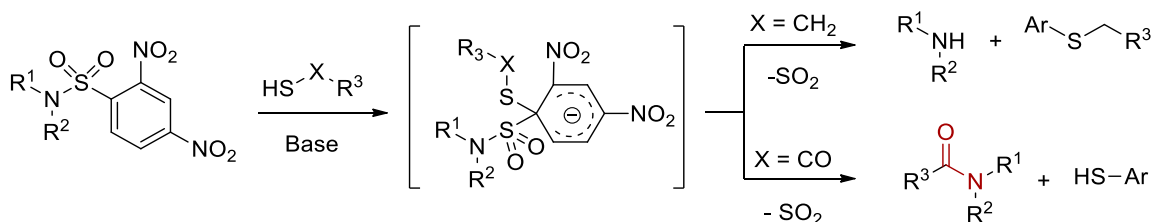
Le groupe du Pr. Danishefski s'est intéressé à l'utilisation d'isonitriles pour la synthèse d'amides.¹³³ Un intermédiaire de type anhydride mixte a été postulé conduisant ensuite à l'obtention d'un amide formylé par un transfert d'acyle de l'atome d'oxygène ou de soufre à l'atome d'azote (Schéma 12).¹³⁴ Bien que n'ayant jamais été isolé, l'existence de cet intermédiaire a été appuyée par des études utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) menées en collaboration avec le groupe du Pr. Houk.¹³⁵

Schéma 12. Réaction d'un isonitrile avec un acide carboxylique ou un thioacide



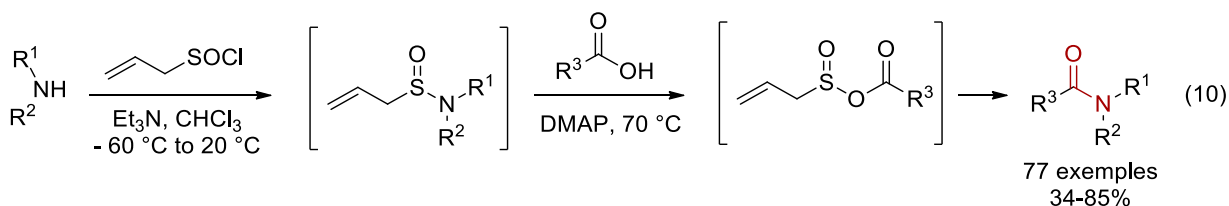
Le transfert d'acyle se fait beaucoup plus rapidement lorsqu'un thioacide est utilisé comme produit de départ ; la réaction de couplage peut ainsi être réalisée à température ambiante.¹³⁶ Dans le cas d'un acide carboxylique, aucune réaction n'a lieu à température ambiante. Un chauffage à 150 °C sous irradiation micro-ondes permet néanmoins d'obtenir les produits désirés avec de bons rendements.^{137,138} L'amide libre peut être obtenu par simple déprotection en milieu basique. Les méthodologies précédentes, tant avec un partenaire acide carboxylique qu'un partenaire thioacide, ont pu être appliquées avec succès lors de la synthèse totale de la cyclosporine A.¹³⁹

Schéma 13. Déprotection des nitrobenzènesulfonyles et application à la synthèse d'amides



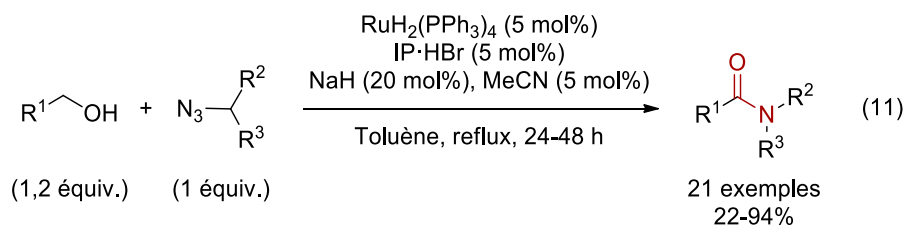
Une dizaine d'années plus tard, le groupe du Pr. Crich a envisagé avec raison que les conditions douces liées à l'utilisation du 2,4-dinitrobenzènesulfonylure pouvaient faire de ce réactif un bon candidat pour la synthèse de peptides.¹⁴⁵ Comme évoqué précédemment lors de la section consacrée aux thioacides, des thioesters protégés par un groupement 9-fluorénylméthyle ont été utilisés comme précurseurs stables de ceux-ci. Une série de dipeptides et de glycoconjugués a pu être synthétisée par cette méthodologie, compatible avec les groupements protecteurs usuels en synthèse peptidique tels que le *tert*-butoxycarbonyl (Boc), le 9-fluorénylméthoxycarbonyl (Fmoc) et le benzyloxycarbonyl (Cbz).

Le groupe du Pr. Vogel s'est intéressé à une autre catégorie de réactifs soufrés : les sulfinylamides. Ces derniers sont formés *in situ* par réaction d'une amine avec le chlorure de prop-2-ène-1-sulfinyle (éq 10). Cette réaction a été exhaustivement exemplifiée sur presque 80 exemples (amides et dipeptides) avec des rendements de plus de 70% pour la majorité d'entre eux. L'avantage majeur de cette réaction est le peu de déchets qu'elle génère : le dioxyde de soufre, le propène et un sel de triéthylamine sont les seuls produits secondaires formés.



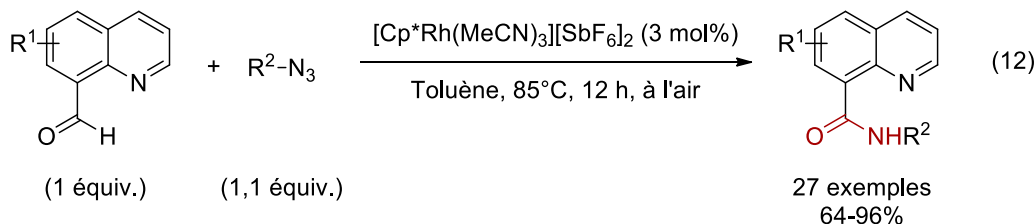
1.3.2.4 À partir d'azotures

Au cours de leurs études sur le couplage d'alcools et d'amines catalysé par du ruthénium,⁹¹ le groupe du Pr. Hong a envisagé de remplacer le partenaire amine par un azoture, ce qui a été réalisé avec succès en utilisant le $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ en combinaison avec un NHC (éq 11).¹⁴⁶



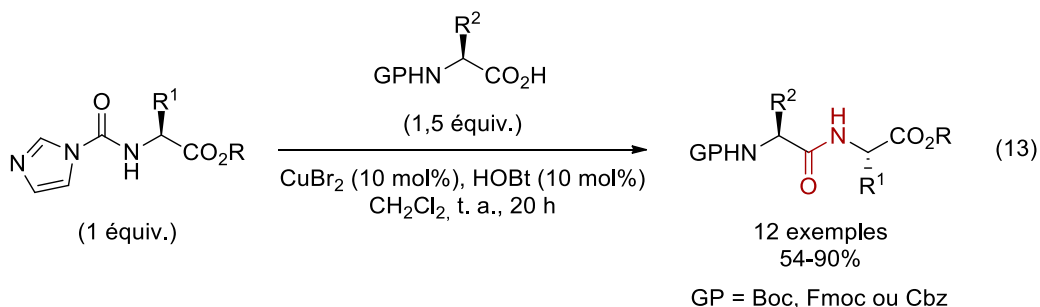
Cette transformation simple permet la synthèse directe d'amides avec comme seuls produits secondaires de l'hydrogène et de l'azote. La méthodologie a pu être appliquée à des alcools aliphatiques ou benzyliques et à des azotures aliphatiques ou aromatiques, riches ou pauvres en électrons. La synthèse de dérivés de succinimides a également été possible en utilisant un diol comme produit de départ.

Les groupes des Prs. Zhou et Li, quant à eux, ont utilisé la stratégie d'activation de liaisons C-H pour le développement d'un couplage d'azotures et de dérivés de quinoline-8-carbaldéhyde catalysé par un catalyseur de rhodium (III) (éq 12).¹⁴⁷ Cette réaction est réalisée dans des conditions douces, à l'air, sans ajout d'un oxydant ou d'additifs et présente une haute tolérance aux groupements fonctionnels. L'atome d'azote en position 8 de la quinoline s'est avéré être essentiel à la réaction ; en effet, aucun produit n'a été obtenu lorsque le benzaldéhyde a été mis en réaction avec l'azoture de benzyle. Les quinolines sont des groupes directeurs bien connus ; ce motif permet ici de former un métallacycle de rhodium à 5 chaînons comme intermédiaire clé.



1.3.2.5 À partir d' α -aminoesters activés

Les groupes des Prs. de Figueiredo et Campagne ont développé une méthodologie innovante de synthèse de dipeptides : plutôt que l'activation classique du partenaire carboxylique, l'activation du partenaire amine a été préférée afin de pallier l'épimérisation généralement observée lors de la première méthode.¹⁴⁸ Pour ce faire, des dérivés d' α -aminoesters ont été activés par réaction avec le *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI) (éq 13). Il est à noter que dans le cas de cette méthodologie, la synthèse du peptide s'effectue dans le sens biosynthétique, soit de N vers C, alors que les méthodes classiques permettent une construction du peptide de C vers N.



Cette méthodologie s'est révélée être très efficace pour la synthèse de dipeptides et compatible avec les groupes protecteurs utilisés de manière usuelle en synthèse peptidique. Des études préliminaires réalisées en utilisant un acide aminé sensible à l'épimérisation, à savoir un résidu de cystéine, ont montré une absence d'épimérisation lors du couplage de ce résidu. Ceci a été renforcé par la synthèse d'un térapeptide obtenu sous la forme d'un seul épimère. A titre de comparaison, la même synthèse de N vers C réalisée en utilisant le PyBOP en tant qu'agent de couplage a montré un taux d'épimérisation significatif.

1.3.3 Amidation directe

Les méthodes non conventionnelles d'amides présentées ci-dessus se basent sur l'emploi d'un substitut du partenaire acide carboxylique ou du partenaire amine qui doit souvent être synthétisé au préalable. Les méthodes traditionnelles, quant à elles, bien qu'utilisant un acide carboxylique et une amine et étant donc considérées directes, nécessitent l'emploi d'une quantité stœchiométrique d'un agent de couplage et génère donc beaucoup de déchets. Dans cette section, seront présentés le développement de méthodes d'amidation directe catalytique ainsi que l'utilisation de composés organosilylés, pertinente pour notre sujet.

1.3.3.1 Les dérivés d'acides boroniques

En 1970, le groupe du Pr. Levitt a montré que des dérivés de *tris*-dialkylaminoborane ainsi que le chlorure de diméthoxyborane étaient capables d'activer un acide carboxylique.¹⁴⁹ Il est intéressant de noter que l'addition d'une amine sur l'espèce activée générée a permis la formation d'une liaison amide, alors que l'addition du méthanol n'a, quant à elle, pas fourni l'ester méthylique correspondant. Peu de temps après, les groupes des Prs. Trapani,¹⁵⁰ Tani¹⁵¹ et Ganem¹⁵² ont également utilisé des espèces organoborées en quantité stœchiométrique pour la synthèse d'amides.

Une trentaine d'années plus tard, une version catalytique de cette transformation a pu être réalisée. Le premier catalyseur de cette catégorie, l'acide boronique du 3,4,5-trifluorobenzène, a été rapporté par le groupe du Pr. Yamamoto en 1996.¹⁵³ Depuis, l'utilisation des dérivés d'acides boroniques a connu un essor important et différentes améliorations ont été apportées au cours des dernières années, chaque groupe développant son catalyseur (Figure 16).

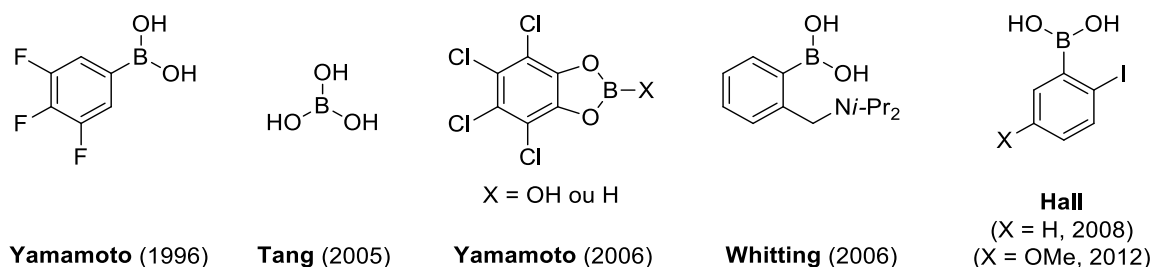


Figure 16. Sélection de catalyseurs organoborés pour la synthèse de liaisons amides

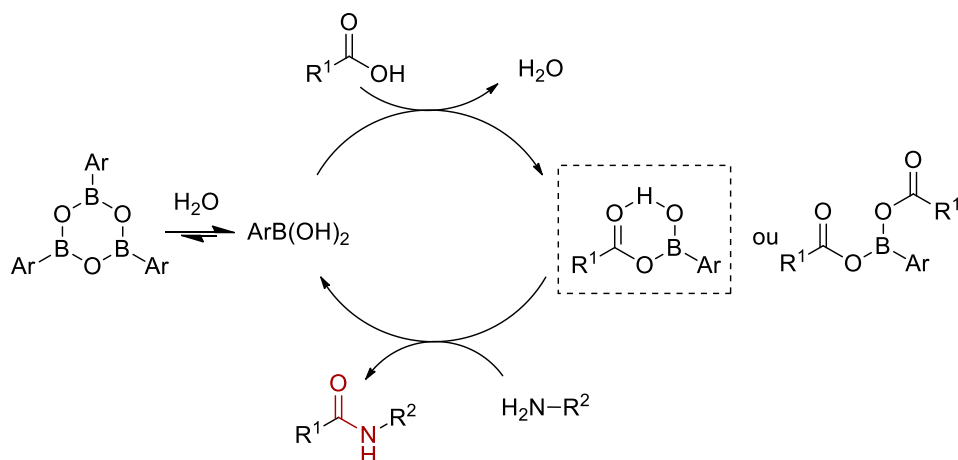
En 2005, le groupe du Pr. Tang a montré que l'acide borique, composé stable, simple, peu cher et peu toxique pour l'environnement, était un catalyseur efficace pour la réaction d'amidation.¹⁵⁴ Dans la plupart des cas, seulement 5 mol% d'acide borique ont été utilisés. Le couplage difficile d'une aniline a également pu être réalisé en augmentant la quantité de catalyseur (25 mol%). Cette procédure très simple, a pu être transposée sur une échelle de 40 g pour la synthèse de l'Efaproxiral, molécule alors en essais cliniques de phase III pour le traitement du cancer du sein.¹⁵⁵

En s'inspirant des travaux du groupe du Pr. Ganem dans lesquels le cathécolborane est utilisé en quantité stoechiométrique,¹⁵² le groupe du Pr. Yamamoto a conçu deux nouveaux catalyseurs : le 4,5,6,7-tétrachlorobenzo[*d*][1,3,2]-dioxaborol-2-ol et le 4,5,6,7-tétrachlorobenzo[*d*][1,3,2]-dioxaborole.¹⁵⁶ Ces derniers se sont avérés être particulièrement efficaces pour le couplage d'acides carboxyliques encombrés. Il est à noter que cette procédure, ainsi que les précédentes, sont réalisées dans le toluène ou le xylène à reflux afin d'éliminer l'eau générée au cours de la réaction par la formation d'un azéotrope.

La même année, dans le but de réaliser la réaction dans des conditions de température plus douce, le groupe du Pr Whiting a développé un catalyseur bifonctionnel comportant une trialkylamine.¹⁵⁷ Des études comparatives approfondies entre la réaction d'amidation thermique et la réaction catalysée par un acide boronique ont montré que le gain obtenu par la catalyse était très dépendant du substrat. Le catalyseur développé a néanmoins permis une amélioration des rendements par rapport à la réaction thermique lorsque celle-ci est réalisée dans le fluorobenzène au reflux (85 °C contre 110-111 °C pour le toluène et 137-140 °C pour le xylène).

En 2008, le groupe du Pr. Hall a été le premier à publier une réaction d'amidation catalysée par un acide boronique à température ambiante en présence de tamis moléculaire.¹⁵⁸ Une série de dérivés d'acides phénylboroniques substitués en position *ortho* a été étudiée : l'acide *ortho*-iodophénylboronique a donné les meilleurs résultats. L'efficacité de ce réactif a été rationalisée par des études DFT réalisées par le groupe du Pr. Marcelli en 2010.¹⁵⁹ Pour plus de clarté, le mécanisme général simplifié de la réaction d'amidation catalysée par un acide boronique est présenté ci-dessous (Schéma 14).¹⁵⁹⁻¹⁶¹

Schéma 14. Mécanisme de la réaction d'amidation catalysée par un acide boronique



L'intermédiaire clé de cette réaction est un acide boronique mono-acylé formé par réaction de l'acide carboxylique avec l'acide boronique. Il est à noter que, bien que ces derniers puissent également se trouver sous la forme d'une boroxine non réactive, l'équilibre est déplacé vers la forme acide boronique libre, même en présence de tamis moléculaire. En effet, il a été montré que le tamis pouvait à la fois jouer le rôle d'agent desséchant et de réservoir d'eau suffisant pour hydrolyser la boroxine.¹⁶⁰ L'amine réagit ensuite sur l'ester activé pour former un intermédiaire hémiaminal qui donne l'amide désiré par déshydratation. Au cours des études menées par le Pr. Marcelli, il a été montré que l'étape de déshydratation était l'étape limitante de cette réaction. L'activité catalytique remarquable de l'acide *ortho*-iodophénylboronique est due à sa capacité à stabiliser l'intermédiaire de l'étape déterminante. En effet, l'atome d'iode peut jouer le rôle d'accepteur de liaisons hydrogène dans l'état de transition permettant de rendre l'atome de bore plus électrophile (Figure 17).

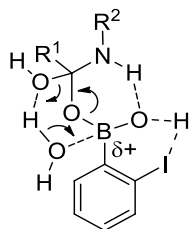
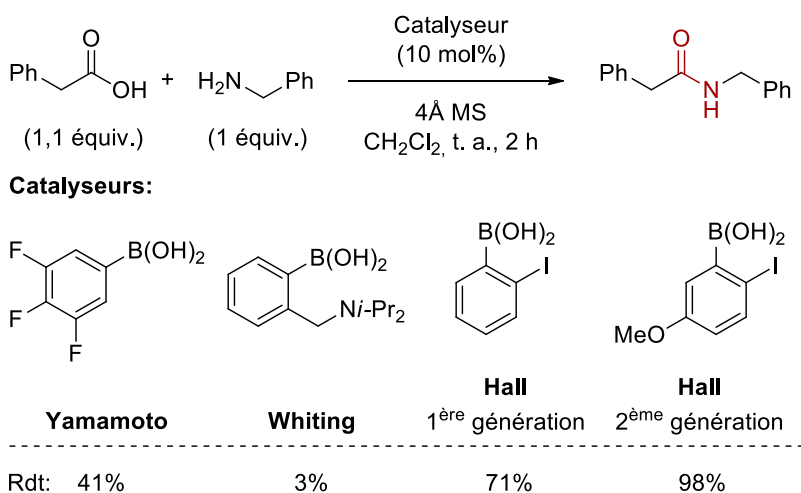


Figure 17. Stabilisation de l'état de transition par l'atome d'iode

Quelques années plus tard, le groupe du Pr. Hall a développé un catalyseur de deuxième génération plus efficace en ajoutant un groupement méthoxy en position *para* par rapport à l'iode (Schéma 15).¹⁶⁰ La présence de ce substituant permet de renforcer la liaison iode hydrogène par augmentation de la densité électronique.

Schéma 15. Comparaison de l'efficacité de différents catalyseurs à température ambiante



Très récemment, des espèces diborées telles que le tétrahydroxydibore et le *tétrakis*(diméthylamino)dibore ont été utilisées en tant que catalyseurs d'amidation. La réaction s'effectue cependant au reflux du toluène.¹⁶²

1.3.3.2 Les amidations métallocatalysées

En 2012, les groupes des Prs. Williams et Adolfsson ont indépendamment identifié les sels de zirconium comme catalyseurs efficaces d'amidation directe.^{163,164} Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le $ZrCl_4$. Au cours de leur étude, le groupe du Pr. Williams a montré que le $FeCl_2$, le $CuBr$, le $Ni(NO_3)_2$ et le $TiCl_4$ étaient également efficaces pour la catalyse de la réaction d'amidation. L'utilisation catalytique de sels de titane pour cette réaction avait déjà été rapportée en 1988 par les groupes des Prs. Helquist¹⁶⁵ et Carlson indépendamment.¹⁶⁶ Dans une seconde étude, le groupe du Pr. Adolfsson a criblé différents acides de Lewis pour la réaction de couplage entre la benzylamine et l'acide phénylacétique.¹⁶⁷ Le $Ti(Oi-Pr)_4$, le $Ti(OBu)_4$, le $ZrCl_4$, le $Zr(OEt)_4$, le $Zn(Ot-Bu)_4$, le $Hf(Ot-Bu)_4$ et le $Nb(OEt)_5$ ont permis d'obtenir des rendements entre 88% et 99%.

1.3.3.3 Utilisation des dichlorosilanes dans une réaction d'amidation directe et précédent dans le groupe du Pr. Charette

En 1969, le groupe du Pr. Chan a été le premier à décrire l'utilisation d'un dichlorosilane, en l'occurrence le tétrachlorure de silicium, en tant qu'agent de couplage pour la formation de liaisons amides.¹⁶⁸ Deux mécanismes ont été postulés pour cette transformation : une activation classique de l'acide carboxylique ou bien une réaction intramoléculaire à 4 centres (Figure 18). Le deuxième a été favorisé par les auteurs suite à l'absence de réaction de l'acide salicylique dans les conditions développées. En effet, celui-ci forme un chélate stable avec le silicium qui empêche la formation de l'intermédiaire nécessaire à la réaction à 4 centres. Cette méthodologie a pu être appliquée à la synthèse peptidique deux ans plus tard.¹⁶⁹ Bien que conceptuellement très intéressante, elle a été jugée non viable par ses auteurs à cause du taux d'épimérisation très important obtenu.

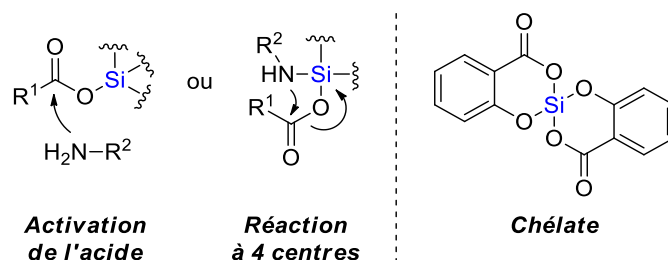
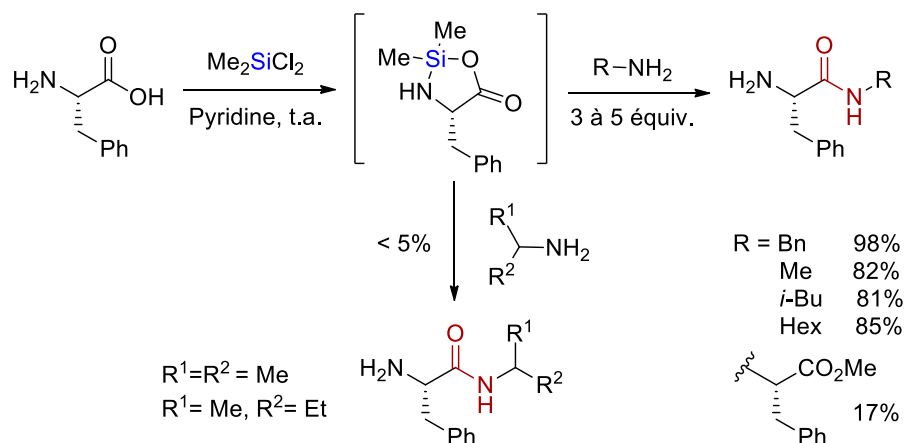


Figure 18. Mécanismes possibles pour la réaction d'amidation avec le tétrachlorure de silicium et formation d'un chélate avec l'acide salicylique

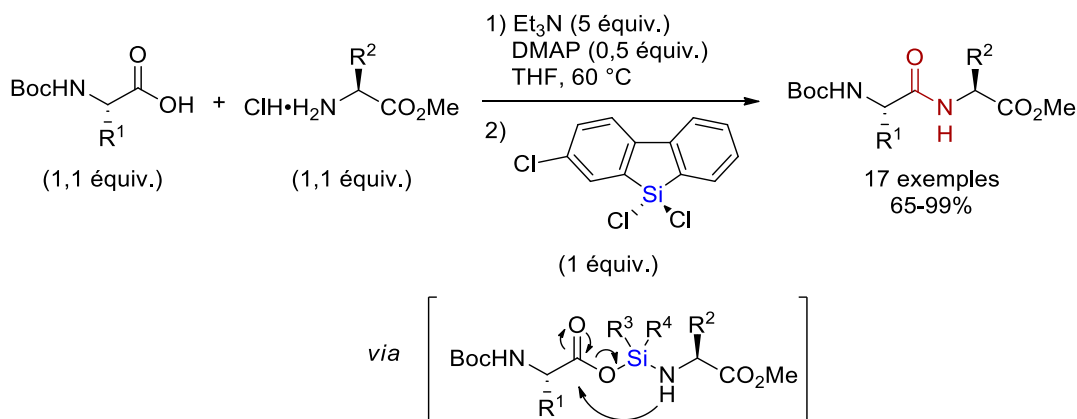
Par la suite, en 2002, les dichlorosilanes ont également été utilisés de manière élégante par le groupe du Pr. Liskamp dans une stratégie de protection-activation qui permet la synthèse de dipeptides à partir d'acides aminés non protégés (Schéma 16).¹⁷⁰ L'étendue de cette réaction est cependant limitée.

Schéma 16. Stratégie de protection-activation rapportée par le groupe du Pr. Liskamp



En 2016, le groupe du Pr. Charette, *via* les travaux postdoctoraux du Dr. Samuel Aspin, a apporté une contribution importante en rapportant l'utilisation de dichlorosilanes de type 9-fluorényle en tant qu'agents de couplage très efficaces pour la synthèse de dipeptides (Schéma 17).¹⁷¹ Cette méthodologie, à l'instar des deux méthodologies précédentes, se base sur le caractère oxophile du silicium. En effet, il a été postulé que le dichlorosilane pouvait se lier simultanément à l'acide et à l'amine afin de rapprocher les deux espèces. L'amine peut ensuite réagir de façon intramoléculaire sur l'acide activé pour former la liaison amide et une liaison forte silicium oxygène (Si-O), ce qui constitue les deux forces motrices de cette réaction. Des études DFT menées par le groupe du Pr. Bi suite à la publication de cette méthodologie ont cependant montré qu'une activation classique de l'acide carboxylique est cinétiquement plus favorable.¹⁷²

Schéma 17. Utilisation d'un dichlorosilane pour la synthèse peptidique



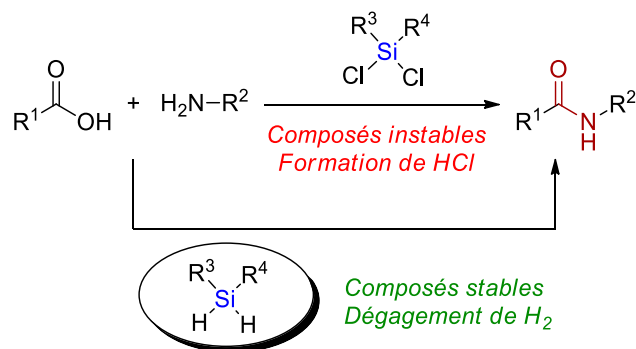
De bons à excellents rendements ont pu être obtenus en employant cette méthodologie. Il est à noter que, contrairement à la méthodologie du groupe du Pr. Chan, un faible taux d'épimérisation a été observé lors du couplage de la phénylglycine (Boc-(L)Phg-OH), résidu connu pour sa susceptibilité à épimériser. En effet, une énantiospécificité de 86% a été obtenue pour cette réaction.

Cependant, bien que très efficaces, les dichlorosilanes employés dans cette réaction possèdent plusieurs inconvénients majeurs. Ils ne sont pas commercialement disponibles et de par leur structure chimique, sont très sensibles à l'humidité ce qui implique une synthèse sous atmosphère strictement inerte et un stockage dans une boîte à gants. Ceci limite grandement leur utilisation industrielle. De plus, un excès important de base est nécessaire pour neutraliser le chlorure d'hydrogène formé au cours de la réaction.

1.4 Présentation et objectifs du projet

Afin d'obtenir une méthode plus simple et plus facilement applicable industriellement, il a été envisagé d'utiliser un dihydrosilane plutôt qu'un dichlorosilane pour le développement d'une réaction d'amidation directe (Schéma 18). Les dihydrosilanes représentent une alternative de choix par rapport à leurs analogues chlorés. En effet, ceux-ci sont des réactifs stables, faciles à manipuler et présentent l'avantage de dégager du dihydrogène comme produit secondaire au lieu du chlorure d'hydrogène dans le cas d'un dichlorosilane. Le développement d'une telle méthodologie offrirait une alternative plus verte à la méthodologie précédemment décrite par notre groupe de recherche. Idéalement, un dihydrosilane commercialement disponible et peu onéreux sera utilisé.

Schéma 18. Stratégie d'amidation directe envisagée



Chapitre 2 : Utilisation du diphenylsilane en tant qu'agent de couplage pour la formation de liaisons amides

Ce chapitre est consacré au développement d'une méthodologie d'amidation directe employant le diphenylsilane en tant qu'agent de couplage. Dans un premier temps, des précédents d'utilisation d'un dihydrosilane dans des réactions de *N*-alkylation et de *N*-formylation d'amines ainsi que dans une réaction d'amidation seront présentés. Dans un second temps, la méthodologie de formation de liaisons amides mise au point lors de cette thèse de doctorat sera décrite. L'optimisation, l'étendue réactionnelle ainsi que les études mécanistiques menées seront alors développées et discutées. Pour finir, l'application de la méthodologie à la synthèse peptidique sera présentée.

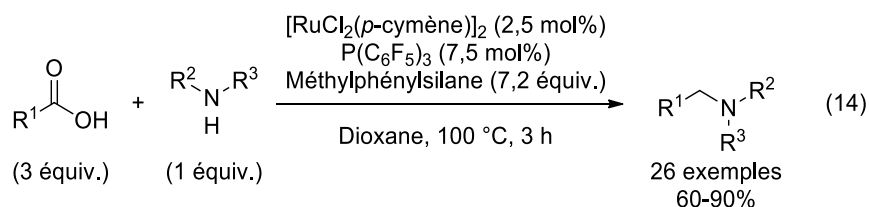
2.1 Exemples pertinents d'utilisation de dihydrosilanes

2.1.1 *N*-alkylation d'amines

La polarisation de la liaison silicium hydrogène confère un caractère de donneurs d'hydrures doux aux hydrosilanes leur permettant d'agir en tant qu'agents réducteurs sélectifs dans des réactions de *N*-alkylation d'amines. Généralement, ce type de transformation est réalisé en présence d'un catalyseur métallique ou organique.¹⁷³ Les hydrosilanes ont notamment été beaucoup utilisés dans la réaction de méthylation réductrice d'amines en présence de dioxyde de carbone.¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ Le diphenylsilane et le phénylsilane sont les réducteurs les plus couramment utilisés dans ces réactions. Il est intéressant de noter que l'acide formique peut également être utilisé comme alternative au dioxyde de carbone.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰

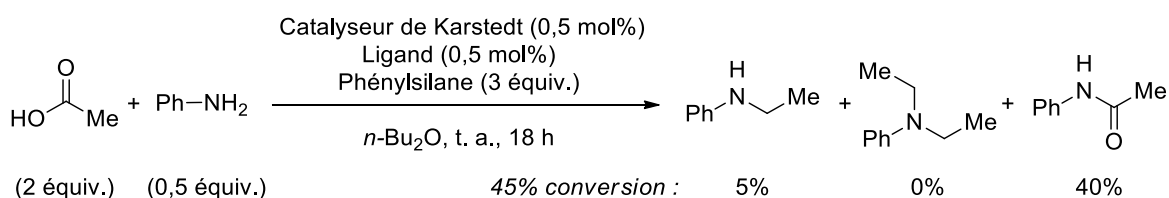
Afin d'obtenir des amines autrement substituées qu'avec un groupement méthyle, le dioxyde de carbone peut être remplacé par un acide carboxylique. Le groupe du Pr. Minikawa, par exemple, a décrit une réaction de *N*-alkylation d'amines à partir d'acides carboxyliques aromatiques catalysée par un complexe de ruthénium en présence d'un ligand de type phosphine et de méthylphénylsilane en tant qu'agent réducteur (éq 14).¹⁸¹ Ce dernier permet la réduction de l'acide carboxylique en aldéhyde sur lequel l'amine peut ensuite se condenser, formant ainsi une imine qui sera réduite par le silane afin d'obtenir le produit désiré. Cette réaction produit

sélectivement les amines mono-alkylées correspondantes. De plus, il est spécifié par les auteurs qu'aucun produit secondaire de type amide n'a été détecté lors de cette étude.

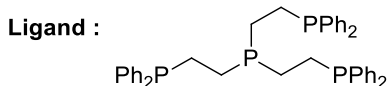


Le groupe du Pr. Beller, cependant, a observé la formation de phénylacétamide au cours de l'optimisation de la réaction de *N*-alkylation de la phénylamine avec l'acide acétique à l'aide du catalyseur de Karstedt et de phénylsilane.¹⁸² Ce produit s'est même avéré être le produit majoritaire lorsque la *tris*(2-(diphénylphosphino)éthyl)phosphine a été utilisée comme ligand (Schéma 19). La réaction étant réalisée à température ambiante, l'amide ne peut provenir de la condensation directe de l'acide carboxylique avec l'amine.

Schéma 19. Utilisation du catalyseur de Kardstedt dans une réaction de *N*-alkylation de la phénylamine



Catalyseur de Karstedt : Pt[CH₂=CHSiMe₂)₂O]



Le groupe du Pr. Denton, quant à lui, a avancé que la réaction de *N*-alkylation d'amines secondaires se déroulait en deux phases : une phase d'amidation dans laquelle l'amine réagit sur un silyl ester activé formé par réaction entre l'acide carboxylique et le phénylsilane, et une phase de réduction dans laquelle l'amide précédemment formé est réduit par le couple catalyseur d'iridium/phénylsilane.¹⁸³

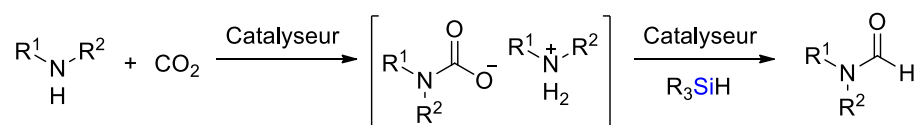
2.1.2 *N*-formylation d'amines

Les dihydrosilanes peuvent également être utilisés dans des réactions de *N*-formylation d'amines, réactions souvent compétitives à la *N*-alkylation présentée précédemment. Il a été montré par les groupes des Prs. Fu et Lin que l'ajustement du nombre d'équivalents de catalyseur et de dihydrosilane utilisés ainsi que de la température permettaient de contrôler l'issue de la réaction en faveur du produit *N*-formylé ou *N*-alkylé provenant de la réduction du précédent produit.¹⁷⁵ Ainsi, une température ambiante et une faible charge en catalyseur favoriseraient la formation du produit *N*-formylé alors qu'une température élevée et une charge en catalyseur plus importante conduiraient à l'obtention du produit *N*-alkylé. La pression de dioxyde de carbone appliquée¹⁷⁶ ainsi que le silane choisi¹⁷⁷ sont également des facteurs critiques pour la sélectivité de cette réaction.

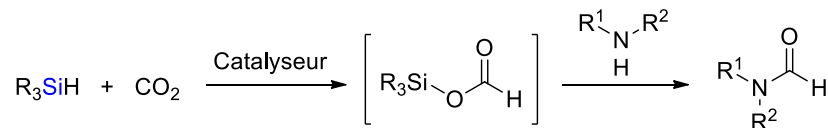
Dans le cas des réactions de *N*-formylation, plusieurs mécanismes ont été proposés et étudiés dans lesquels les hydrosilanes ont un rôle plus complexe que celui d'agents réducteurs. Suite à des études mécanistiques poussées, le groupe du Pr. Dyson a pu identifier trois mécanismes pour cette transformation selon les conditions utilisées, mettant en jeu deux intermédiaires principaux : un formate de silicium ou un carbamate de silicium (Schéma 20).¹⁸⁴

Schéma 20. Mécanismes possibles pour la réaction de *N*-formylation d'une amine par du dioxyde de carbone en présence d'un hydrosilane

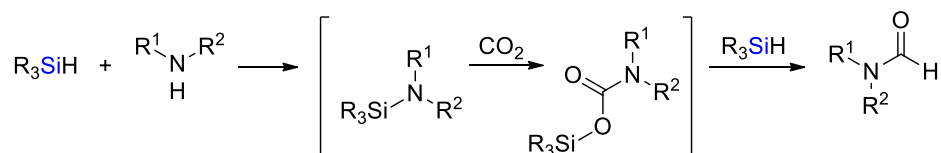
a. Via la formation d'un sel de carbamate



b. Via la formation d'un formate de silicium



c. Via la formation d'un carbamate de silicium



Il est connu que le dioxyde de carbone, suite à une activation adéquate, peut réagir avec une amine pour former un sel de carbamate stabilisé par le catalyseur utilisé (Schéma 20. a.).¹⁸⁵ Ce dernier peut ensuite être réduit par un hydrosilane en présence d'un catalyseur métallique tel qu'un complexe de type Zn/NHC¹⁸⁶ ou organique tel que le 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène (TBD) pour obtenir le produit *N*-formylé.¹⁸⁷ Il a été montré ultérieurement que cette réaction pouvait passer par la formation d'un intermédiaire formate de silicium, équivalant à un synthon formyle, plutôt que par une étape de réduction du sel de carbamate.¹⁸⁴

Un autre mode de réaction possible est l'activation de la liaison silicium hydrogène (Si-H) du silane^{188,189} ou l'activation du dioxyde de carbone¹⁹⁰ pour permettre à ces deux espèces de réagir ensemble afin de former directement l'intermédiaire formate de silicium (Schéma 20. b.).

Finalement, l'utilisation du diméthylsulfoxyde (DMSO) comme solvant a permis d'augmenter la nucléophilie et la basicité de l'amine de manière suffisante pour la rendre capable d'activer l'hydrosilane par interaction de type acide/base de Lewis et de former ainsi une amine silylée.¹⁹¹ Cette espèce subit ensuite une réaction d'insertion du dioxyde de carbone (Schéma 20. c.). Le groupe du Pr. Dyson propose également un sel de carbamate de silicium comme intermédiaire réactionnel mais, selon les études menées, la formation de ce dernier proviendrait de la réaction du silane sur le sel de carbamate présenté dans la voie *a*. Le mécanisme d'obtention du produit *N*-formylé à partir de cet intermédiaire reste encore aujourd'hui peu compris.

2.1.3 Amidation

En 2006, le groupe du Pr. Ruan a rapporté l'utilisation du phénylsilane en tant qu'agent de couplage dans une réaction d'amidation qui a pu être réalisée en solution et en phase solide.¹⁹² De manière générale, de très bons rendements ont pu être obtenus. Cependant, cette méthodologie présente l'inconvénient majeur de nécessiter un large excès du partenaire amine et de phénylsilane (10 équivalents et 20 équivalents respectivement). Bien que conceptuellement très intéressante, elle ne peut donc pas être considérée comme « verte » au regard des critères définis précédemment dans ce manuscrit.

2.2 Développement d'une réaction d'amidation directe à l'aide du diphénylsilane

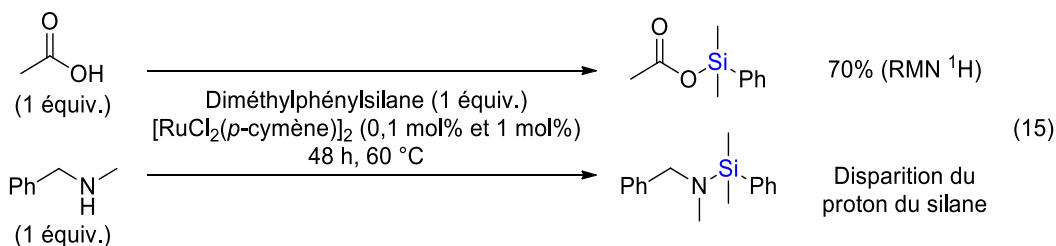
Afin de commencer cette étude, le cas très simple de la réaction d'acétylation de la *N*-méthylbenzylamine a été choisi. Le choix du silane s'est porté sur le diphénylsilane. En effet, ce dernier est disponible commercialement et peu onéreux (25 g, 97.20 \$, Alfa Aesar). De plus, il possède une structure similaire aux dichlorures de 9-silafluorényle qui ont permis d'obtenir avec succès une large gamme de dipeptides dans le cas de la méthodologie précédemment développée dans notre groupe de recherche.

Ces dernières années, les complexes de ruthénium ont pu être utilisés efficacement pour l'activation des liaisons Si-H et ont permis, par exemple, de réaliser une réaction de couplage entre des amines aromatiques (pyrroles, indoles, carbazoles et anilines) et des monohydrosilanes¹⁹³ ainsi qu'une réaction de couplage d'acides carboxyliques avec ces derniers pour former des esters silylés.¹⁹⁴ Le ruthénium, capable de réagir avec les deux partenaires d'une réaction d'amidation, semble donc être le métal de transition de choix pour le développement de ce type de réaction. Le $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$, ayant donné les meilleurs résultats dans le cas de la réaction de formation d'esters silylés évoquée précédemment, a été choisi arbitrairement pour débiter l'étude de la réaction d'amidation.

2.2.1 Optimisation de la réaction d'amidation

2.2.1.1 Premiers essais et réactions contrôles

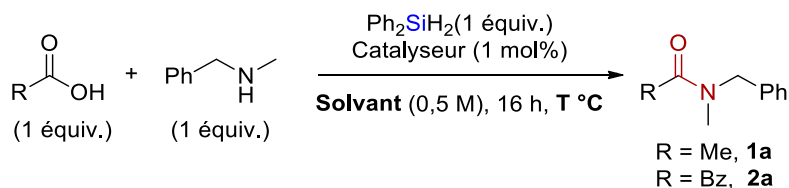
Avant de tester la réaction d'amidation en tant que telle, il a été jugé bon de vérifier que le complexe choisi était effectivement capable de catalyser la réaction entre le silane et les deux partenaires de couplage indépendamment. Ceci a d'abord été effectué avec un monohydrosilane, à savoir le diméthylphénylsilane, dans le but de confirmer les résultats de la littérature et de déterminer si le $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$ était également applicable à la réaction avec une amine. L'ester silylé de l'acide acétique a pu être obtenu avec 70% de rendement (obtenu par rendement RMN ¹H (résonance magnétique nucléaire) en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne) en présence d'une quantité stœchiométrique des deux espèces et 0,1 mol% de catalyseur (éq 15).



Dans le cas de la *N*-méthylbenzylamine, un dégagement gazeux ainsi que la disparition du proton du silane ont pu être observés impliquant une réaction avec l'amine bien que le produit silylé n'ait pu être caractérisé correctement. Suite à cela, les mêmes réactions contrôles ont été réalisées avec le silane d'intérêt, le diphenylsilane, pour lesquelles les mêmes observations ont été faites.

Sachant que les deux partenaires pouvaient réagir indépendamment dans les conditions énoncées précédemment, il a été naturel de les appliquer dans la réaction d'amidation. Il est à noter que tous les réactifs entrant en jeu étant des liquides, la réaction a pu être réalisée sans solvant. Un important dégagement gazeux a pu être observé et le produit désiré a été obtenu de manière très propre avec un excellent rendement de 94% (Tableau 1, entrée 1). Un résultat encore plus intéressant a été obtenu suite à une réaction contrôle : le *N*-benzyl-*N*-méthylacétamide a pu être formé de manière quasi-quantitative en n'utilisant pas de catalyseur mais uniquement le diphenylsilane en quantité stœchiométrique (Tableau 1, entrée 2).

À ce stade, la réaction a été essayée avec l'acide benzoïque comme partenaire de couplage, acide solide et généralement plus difficile à coupler. Le tétrahydrofurane a été choisi arbitrairement comme solvant par analogie avec la méthodologie employant les dichlorosilanes développée précédemment dans notre groupe de recherche. Bien que les rendements obtenus soient faibles, il a pu être montré qu'une augmentation de la température était favorable à la réaction (Tableau 1, entrées 3 et 4). A contrario, une température trop importante (90 °C) cause une chute de rendement (Tableau 1, entrée 5). Ceci peut être expliqué par l'instabilité connue des silanes à haute température. En effet, le groupe du Pr. Gilman a montré lors d'une étude de la dismutation du diphenylsilane que celle-ci avait également lieu en l'absence de catalyseur, par simple chauffage à 100 °C pendant 24 h.¹⁹⁵

Tableau 1. Résultats préliminaires pour la réaction d'amidation

Entr\u00e9e	Acide	Catalyseur	Solvant	Temp\u00e9rature	Rdt (%) ^a
1	AcOH	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cym\u00e8ne)] ₂	-	60 °C	94
2	AcOH	-	-	60 °C	98
3	BzOH	-	THF	60 °C	22
4	BzOH	-	THF	80 °C	36
5	BzOH	-	THF	90 °C	25

^a Rendements mesur\u00e9s par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne

L'acide benzo\u00efque n'est cependant pas le substrat le plus adapt\u00e9 pour l'\u00e9tude de cette r\u00e9action : en effet, il s'agit d'un acide carboxylique aromatique et repr\u00e9sente donc un cas particulier. De ce fait, l'acide ph\u00e9nylac\u00e9tique a \u00e9t\u00e9 choisi pour la suite de l'optimisation. Suite aux observations faites, une temp\u00e9rature de 80 °C a \u00e9t\u00e9 s\u00e9lectionn\u00e9e pour l'\u00e9tude de la r\u00e9action d'amidation.

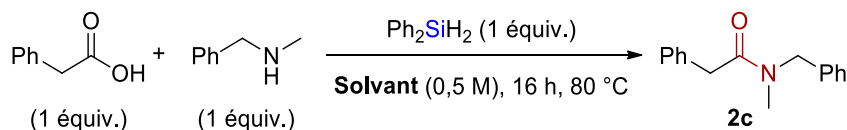
2.2.1.2 Effet du solvant dans la r\u00e9action d'amidation

La majorit\u00e9 des acides carboxyliques \u00e9tant des solides, la r\u00e9action d'amidation ne pouvait gu\u00e8re \u00eatre r\u00e9alis\u00e9e sans solvant comme la r\u00e9action d'ac\u00e9tylation. Le param\u00e8tre le plus important \u00e0 optimiser a donc \u00e9t\u00e9 le solvant de la r\u00e9action. L'optimisation a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e \u00e0 la fois sur une amine primaire, la *N*-benzylamine, et sur une amine secondaire, la *N*-m\u00e9thylbenzylamine, plus difficile \u00e0 coupler.

Dans les cas de la *N*-benzylamine, l'utilisation du t\u00e9trahydrofurane et du dioxane, deux solvants \u00e9th\u00e9r\u00e9s, a permis d'obtenir le produit d\u00e9sir\u00e9 avec des rendements de 61% et 48% respectivement (Tableau 2, entr\u00e9es 1 et 2). Lors de ces r\u00e9actions, il a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 que l'acide

pas avéré être aussi efficace dans ce cas-ci (Tableau 3, entrée 4), le meilleur candidat étant ici le tétrahydrofurane (Tableau 3, entrée 1).

Tableau 3. Optimisation du solvant dans la réaction d'amidation impliquant la *N*-méthylbenzylamine



Entr\u00e9e	Solvant	Rdt (%) ^a
1	THF	53
2	Dioxane	48
3	DMF	40
4	CH ₃ CN	36
5	1,2-DCE	28
6	CH ₂ Cl ₂	26

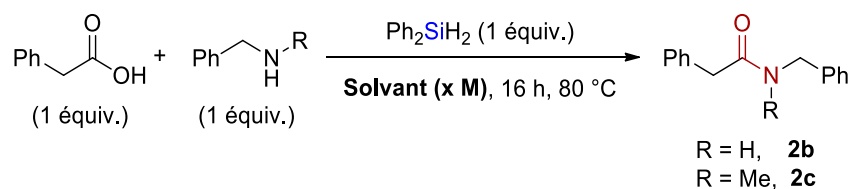
^a Rendements mesur\u00e9s par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne

2.2.1.3 Effet de la concentration

Un autre param\u00e8tre qui s'est r\u00e9v\u00e9l\u00e9 crucial pour le d\u00e9veloppement de cette r\u00e9action d'amidation est la concentration \u00e0 laquelle celle-ci est r\u00e9alis\u00e9e. Au vu des r\u00e9sultats pr\u00e9c\u00e9dents, ce param\u00e8tre a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9 dans les deux meilleurs solvants identifi\u00e9s, \u00e0 savoir le t\u00e9trahydrofurane et l'ac\u00e9tonitrile, avec les deux partenaires amines pr\u00e9c\u00e9demment choisies (Tableau 4). Le fait d'effectuer la r\u00e9action dans des conditions plus concentr\u00e9es a permis d'augmenter consid\u00e9rablement les rendements de mani\u00e8re g\u00e9n\u00e9rale. Cette observation est particuli\u00e8rement vraie dans le cas d'une amine secondaire. En effet, une am\u00e9lioration tr\u00e8s significative du rendement a \u00e9t\u00e9 obtenue en r\u00e9alisant la r\u00e9action de couplage de la *N*-m\u00e9thylbenzylamine dans l'ac\u00e9tonitrile \u00e0 une concentration de 2,5 M plut\u00f4t qu'\u00e0 0,5 M (Tableau 4, entr\u00e9e 8). Dans les cas

d'une amine primaire, des rendements sensiblement égaux ont été obtenus dans l'acétonitrile aux deux concentrations étudiées (Tableau 4, entrées 3 et 4). L'acétonitrile reste néanmoins un meilleur solvant que le tétrahydrofurane pour cette transformation (Tableau 4, entrées 2 et 4) et a donc été retenu comme solvant pour la réaction d'amidation.

Tableau 4. Effet de la concentration



Entr\u00e9e	R	Solvant	Concentration	Rdt (%) ^a
1	H	THF	0,5 M	61
2	H	THF	2,5 M	82
3	H	CH ₃ CN	0,5 M	86
4	H	CH₃CN	2,5 M	90
5	Me	THF	0,5 M	53
6	Me	THF	2,5 M	69
7	Me	CH ₃ CN	0,5 M	36
8	Me	CH₃CN	2,5 M	78

^a Rendements mesur\u00e9s par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne

Les conditions r\u00e9actionnelles obtenues \u00e0 ce stade de l'optimisation ont \u00e9t\u00e9 jug\u00e9es satisfaisantes et ont \u00e9t\u00e9 choisies comme conditions optimales pour la suite de l'\u00e9tude. En effet, la r\u00e9action mod\u00e8le d'ac\u00e9tylation peut \u00eatre r\u00e9alis\u00e9e sans solvant avec seulement un \u00e9quivalent de chaque esp\u00e8ce. L'agent de couplage utilis\u00e9 est disponible commercialement et peu on\u00e9reux. La r\u00e9action ne n\u00e9cessite aucun catalyseur, ni base ou additif ; il en r\u00e9sulte une transformation simple et \u00e9conome en atomes. De plus, la r\u00e9action d\u00e9velopp\u00e9e ne forme que du dihydrog\u00e8ne et un siloxane comme produits secondaires. La r\u00e9action d'amidation, quant \u00e0 elle, n\u00e9cessite

l'utilisation d'un solvant mais peut cependant être réalisée dans des conditions de forte concentration. Ceci représente un avantage non négligeable, en particulier à échelle industrielle. En effet, il est important de mentionner que les solvants représentent la plus grosse part des déchets générés dans les procédés industriels, notamment dans le cas du secteur pharmaceutique. Des études menées au sein de l'entreprise GSK ont permis d'estimer que la contribution massique des solvants s'élevait en moyenne à 85% de la masse totale mise en jeu dans la synthèse d'un ingrédient pharmaceutique actif (API).¹⁹⁶

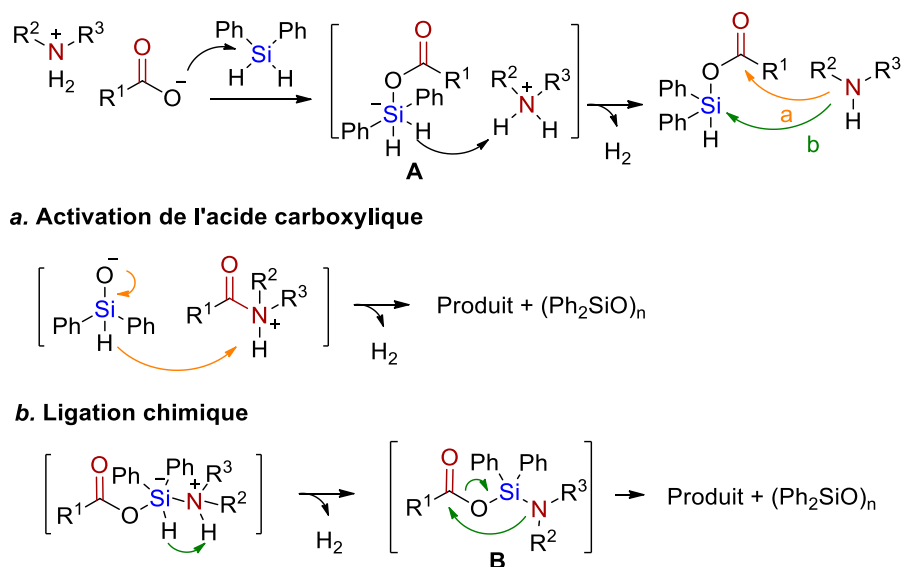
2.2.2 Considérations mécanistiques

Avant d'aller plus loin et de réaliser l'étude de l'étendue réactionnelle de la réaction, plusieurs réactions contrôles ont été faites afin d'essayer de mieux comprendre la transformation et d'en appréhender le mécanisme.

2.2.2.1 Mécanismes postulés

Comme énoncé dans les cas des dichlorosilanes, deux voies principales peuvent être envisagées : une activation classique de l'acide carboxylique ou une ligation chimique des deux partenaires de couplage au silane (Schéma 21).

Schéma 21. Mécanismes postulés pour la réaction d'amidation

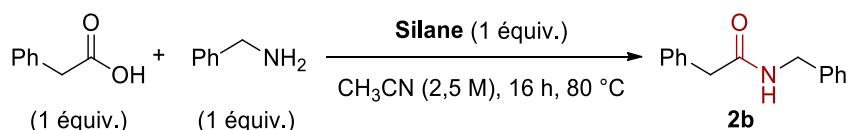


Dans un premier temps, le carboxylate peut réagir par attaque nucléophile sur le silane afin de former un intermédiaire comportant un silicium pentavalent (**A**). Ceci a pour effet d'affaiblir la liaison Si-H et de lui donner un caractère de donneur d'hydrure. Cette affirmation peut être appuyée par l'étude de la réaction d'*ortho*-silylation d'indoles menée en collaboration par les groupes des Prs. Krenske, Houk et Zare.¹⁹⁷ Dans celle-ci, le *tert*-butylate de potassium est l'espèce nucléophile qui permet de former l'espèce de silicium pentavalent. Une fois l'ester silylé formé, l'amine peut attaquer soit le carbonyle (Schéma 21. a.), soit l'atome de silicium (Schéma 21. b.). Les études menées pour essayer de départager ces deux voies seront présentées dans les prochaines sections.

2.2.2.2 Utilisation de différents silanes

Pour débiter cette étude, l'influence de la nature du silane utilisé et en particulier du nombre de liaisons Si-H qu'il possède a été étudiée (Tableau 5).

Tableau 5. Influence de la nature du silane utilisé



Entr\u00e9e	Silane	Rdt (%) ^a
1	Ph ₂ SiH ₂	86
2	Et ₂ SiH ₂	14
3	PhSiH ₃	81
4	Me ₂ PhSiH	32
5	MePh ₂ SiH	76
6	Ph ₃ SiH	50

^a Rendements mesur\u00e9s par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne

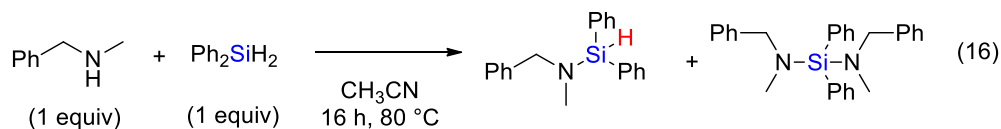
Le remplacement du diphénylsilane par le phénylsilane, lequel possède trois hydrures plutôt que deux, n'a que très peu d'influence sur le rendement en composé **2b** (Tableau 5, entrée 3). Le cas plus intéressant des monohydrosilanes a ensuite été abordé. Ces derniers, ne possédant qu'une seule liaison Si-H, ne sont pas capables de générer l'espèce intermédiaire **B** présentée dans la section précédente. Le produit désiré **2b** a pourtant pu être obtenu avec le diméthylphénylsilane, le méthyldiphénylsilane et le triphénylsilane, bien qu'avec des rendements plus faibles (Tableau 5, entrées 4, 5 et 6). Ceci indique qu'une activation classique de l'acide carboxylique a bien lieu.

Une brève étude de l'influence des substituants a ensuite été réalisée. Une chute drastique de rendement a été observée lors du remplacement des groupements aromatiques par des groupements aliphatiques qui peut être expliquée par une moins bonne stabilisation de l'intermédiaire chargé **A** (Tableau 5, entrée 2). Le même effet a été noté en passant du diméthylphénylsilane au méthyldiphénylsilane (Tableau 5, entrées 4 et 5).

2.2.2.3 Ordre d'addition

Malgré les efforts déployés, l'intermédiaire hypothétique **B** n'a pas pu être observé. Cependant, les réactions contrôles effectuées montrent que le diphénylsilane réagit indépendamment avec les deux partenaires de couplage, ce qui est en faveur d'un intermédiaire formé par ligation chimique bien que cela ne constitue pas une preuve directe de son existence.

Lors de la réaction de l'amine seule en présence du silane, la formation immédiate de bulles a indiqué un dégagement de dihydrogène (éq 16). De plus, un nouveau pic a pu être détecté par RMN ¹H indiquant la formation de l'amine silylée (proton en rouge). Au bout de 16 h, l'acide acétique a été ajouté dans le milieu réactionnel et la réaction a été poursuivie pendant 16 h. Le produit d'amidation a alors été obtenu avec 98% de rendement, rendement identique à celui de la réaction monotope.



Le même test a été effectué en faisant réagir l'acide carboxylique en premier en présence de DIPEA afin de pouvoir former le carboxylate nucléophile. Les mêmes observations ont été

faites et le produit a pu être obtenu avec 96% de rendement suite à l'addition de l'amine. Ces résultats sont en faveur d'un intermédiaire de type ligation chimique.

Il est intéressant de noter que ce type d'intermédiaire a déjà été postulé et observé dans une réaction d'amidation. En effet, dans une étude récente du mécanisme d'une réaction d'amidation entre un azoture et un acide carboxylique en présence d'une quantité catalytique de triphénylphosphine et de diphénylsilane, le groupe du Pr. Denton a été capable d'observer un intermédiaire similaire à l'intermédiaire **B** suite à des études RMN poussées.¹⁹⁸ Cette observation rend donc le mécanisme impliquant une ligation chimique plausible dans le cas de notre étude.

2.2.2.4 Conclusion

Bien que les expériences réalisées n'aient pas permis d'observer un intermédiaire réactionnel clé pour cette réaction, plusieurs conclusions ont pu en être tirées. En effet, l'étude de la nature du silane utilisé a montré que les monohydrosilanes étaient également efficaces pour cette réaction, permettant de conclure qu'une activation classique de l'acide carboxylique semble être le mécanisme prédominant. De plus, la méthode développée étant similaire au cas des dichlorosilanes, une analogie mécanistique entre ces deux réactions peut être faite. Comme mentionné dans le chapitre 1 de ce manuscrit, les études DFT réalisées par le groupe du Pr. Bi dans le cas de l'utilisation d'un dichlorosilane en tant qu'agent de couplage ont montré qu'une activation classique de l'acide carboxylique était plus favorable cinétiquement.¹⁷²

Néanmoins, une perte de rendement lors de l'emploi du méthyldiphénylsilane plutôt que du diphénylsilane (76% vs. 86%) indique que ce dernier n'est pas l'unique mécanisme mis en jeu. Les deux silanes utilisés possèdent le même nombre de groupements aromatiques ; la différence de rendement n'est donc pas due à une différence de stabilisation de l'intermédiaire chargé **A**. Une ligation chimique des deux partenaires de couplage pourrait permettre d'expliquer ce résultat. Les deux mécanismes proposés semblent donc synergiques et permettent l'obtention du même produit d'amidation désiré.

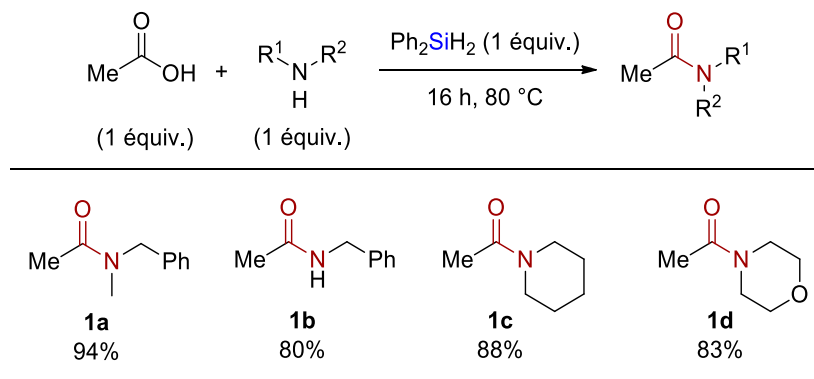
2.2.3 Étendue réactionnelle de la réaction d'amidation

Les conditions optimales ayant été identifiées pour la réaction d'acétylation et d'amidation, l'étendue réactionnelle de ces réactions a pu ensuite être étudiée.

2.2.3.1 Acylations sans solvant

Dans un premier temps, la réaction d'acétylation a pu être exemplifiée sur quatre amines différentes : une amine primaire, la *N*-benzylamine (**1b**), une amine secondaire, la *N*-méthylbenzylamine (**1a**) et deux amines secondaires cycliques, la pipéridine (**1c**) et la morpholine (**1d**) (Schéma 22). Les rendements obtenus sont très bons, voire excellents.

Schéma 22. Synthèse de dérivés acétylés



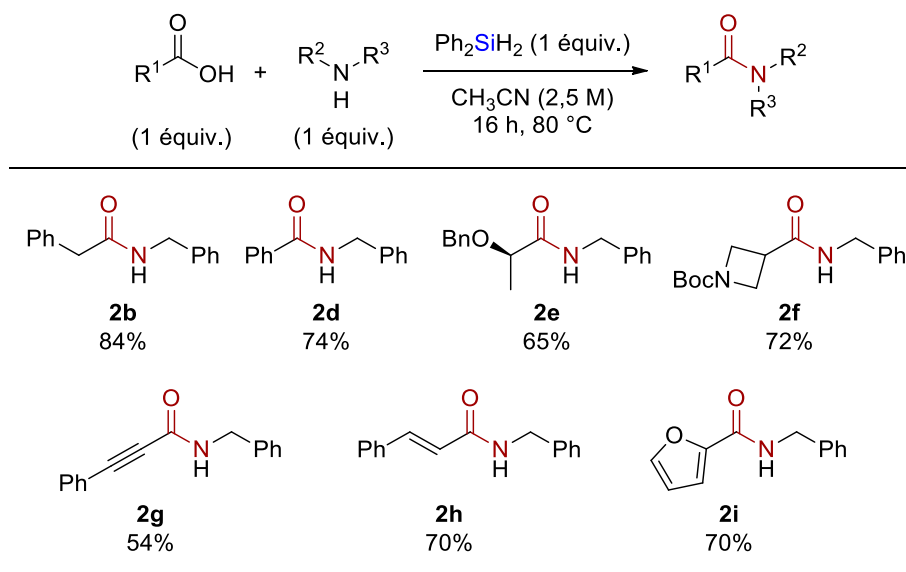
^a Rendements isolés. ^b Réactions réalisées sur une échelle de 0.25 mmol.

2.2.3.2 Variation de l'acide carboxylique

Une série d'amides a ensuite pu être synthétisée en utilisant les mêmes conditions mais dans l'acétonitrile à une concentration de 2,5 M (Schéma 23). La réaction a pu être appliquée tant à des acides carboxyliques aliphatiques (**2b**, **2e** et **2f**) qu'aromatiques (**2d** et **2i**) avec de bons rendements allant de 65% à 84%. Un acide carboxylique possédant un centre stéréogénique, l'acide lactique benzylé (**2e**), a été employé afin de tester l'énantiospécificité de la réaction. L'analyse par chromatographie en phase supercritique (SFC) a permis de détecter une perte de l'information chirale de 3%, ce qui reste minime. Afin de tester la chimiosélectivité de la réaction, un acide vinylique et un acide propiolique ont été engagés dans la réaction de couplage avec la *N*-benzylamine. Il a été montré que cette réaction est tolérante à ces deux groupements fonctionnels. Néanmoins, un rendement moyen de 54% a été obtenu pour **2g**.

Aucun produit d'hydrosilylation n'a pu être détecté suite à ces deux réactions. Il est à noter que les réactions d'hydrosilylation nécessitent généralement l'emploi d'un métal de transition tel que du palladium, du cobalt, du rhodium, du nickel ou du platine, ce qui explique que les liaisons doubles et triples restent intouchées dans cette réaction d'amidation.¹⁹⁹

Schéma 23. Variation de l'acide carboxylique dans la réaction d'amidation

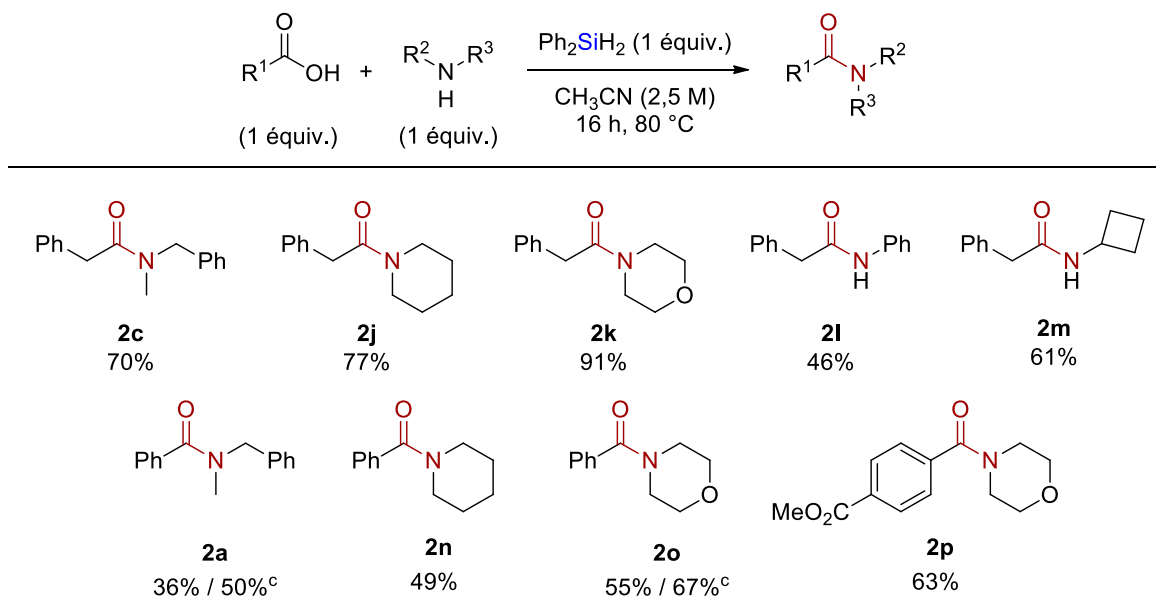


^a Rendements isolés. ^b Réactions réalisées sur une échelle de 0,25 mmol.

2.2.3.3 Variation de l'amine

L'étude de l'étendue réactionnelle a été finalisée par la variation de l'amine (Schéma 24). Des amides tertiaires ont pu être obtenus avec des rendements bons, voire excellents à partir d'amines secondaires acycliques ou cycliques (**2c**, **2j** et **2k**). Il est intéressant de noter que l'aniline, peu nucléophile, a également pu être couplée avec l'acide phénylacétique, bien qu'avec un rendement modéré de 46% (**2l**). Comme observé lors de l'étude de l'optimisation de la réaction, des rendements plus faibles sont obtenus lorsque l'acide benzoïque est utilisé en tant que partenaire de couplage. Ces derniers peuvent néanmoins généralement être augmentés d'environ 10% en prolongeant le temps de réaction (**2a** et **2o**) afin d'obtenir des rendements de 50% et 67% respectivement. L'emploi d'un dérivé d'acide benzoïque comportant un groupement électroattracteur (**2p**) a également permis une augmentation de rendement de 8% par rapport à l'acide benzoïque (**2o**) pour un temps de réaction de 16 h.

Schéma 24. Variation de l'amine dans la réaction d'amidation



^a Rendements isolés. ^b Réactions réalisées sur une échelle de 0,25 mmol. ^c 42 h.

2.2.3.4 Limitations de la méthodologie

Bien que valorisable, le fait d'utiliser une concentration très importante constitue une limitation pour la méthodologie développée. En effet, le couplage de l'acide diphenylacétique n'a pu être effectué du fait de sa très faible solubilité dans les conditions réactionnelles (Figure 19). Le fenbufène, un anti-inflammatoire non stéroïdien, n'a pu être couplé qu'avec un faible rendement de 30%. Ces deux réactions mériteraient d'être essayées dans des conditions plus diluées, permettant ainsi une meilleure solubilisation des acides carboxyliques de départ. Il a été montré précédemment que la concentration influait peu sur le rendement lorsqu'une amine primaire était utilisée en tant que partenaire de couplage ; celui-ci devrait donc pouvoir être amélioré.

Une autre limitation est l'utilisation d'une amine encombrée telle que la diisopropylamine. L'ajout d'un équivalent de DIPEA comme base et de 0,5 équivalent de DMAP comme additif, par analogie avec la méthodologie employant un dichlorosilane, a néanmoins permis de doubler le rendement lors de la réaction avec l'acide phénylacétique. Ces couplages étant plus difficiles, un temps de réaction plus long aurait pu être bénéfique.

Dans le cas de l'acide propiolique, seuls des produits de dégradation ont pu être observés. De plus, l'absence du proton acétylénique par RMN ^1H indique une complète consommation de l'acide de départ. Ici encore, aucun produit d'hydrosilylation n'a pu être observé.

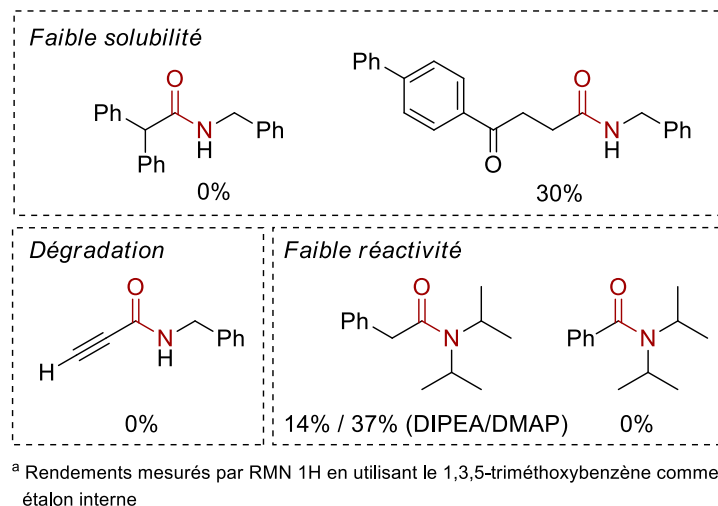


Figure 19. Limitations de la réaction d'amidation

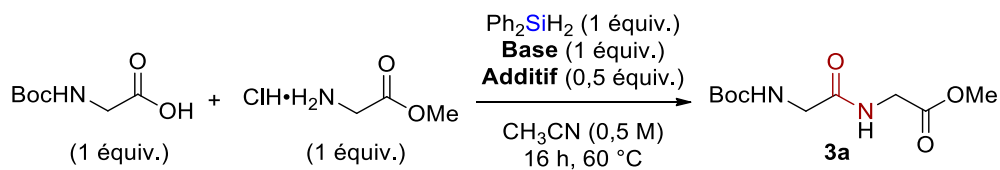
2.3 Application de la méthodologie à la synthèse peptidique

Une fois la méthodologie développée avec succès dans le cas d'amides simples, le cas plus complexe de la synthèse peptidique a été abordé. Dans un premier temps, le couplage le plus simple entre deux résidus glycine (Boc-Gly-OH et $\text{HCl}\cdot\text{NH}_2\text{-Gly-OMe}$) a été étudié. La transposition des conditions réactionnelles à la synthèse peptidique sera d'abord discutée. Par la suite, la synthèse de différents di- et tripeptides sera présentée.

2.3.1 Optimisation de la réaction (Boc-Gly-Gly-OMe)

2.3.1.1 Ajout d'une base et d'un additif

Lors du premier essai, les conditions optimales développées pour la formation de liaisons amides ont été appliquées à la réaction modèle entre la Boc-glycine (Boc-Gly-OH) et l'ester méthylyé de la glycine ($\text{HCl}\cdot\text{NH}_2\text{-Gly-OMe}$) : aucun produit n'a alors été obtenu (Tableau 6). Cela n'est cependant pas surprenant ; en effet, l'amine utilisée est sous forme de sel de chlorure d'hydrogène (HCl) et n'est donc pas nucléophile. L'ajout d'une base semble donc nécessaire afin d'obtenir l'amine libre en solution.

Tableau 6. Optimisation du couplage entre deux résidus glycine

Entrée	Base	Additif	Rdt (%) ^a
1	-	-	0
2	Et ₃ N	-	71
3	DIPEA	-	68
4	Pipéridine	-	54
5	Et ₃ N	DMAP	78
6	Pipéridine	DMAP	86
7	DIPEA	DMAP	99
8	DIPEA	DMAP (0,1 equiv.)	79

^a Rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

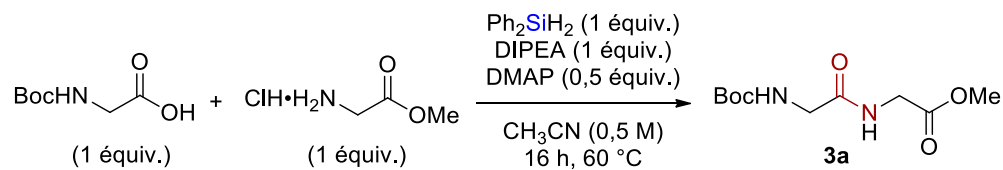
Lorsqu'un équivalent de triéthylamine a été ajouté à la réaction, le dipeptide désiré **3a** a pu être obtenu avec 71% de rendement (Tableau 6, entrée 2). Un rendement similaire a pu être obtenu avec la DIPEA (Tableau 6, entrée 3). Bien qu'une amine secondaire ne semble pas adaptée dans le cas d'un couplage peptidique à cause de la compétition possible entre les deux amines alors présentes en solution, la pipéridine a été envisagée et a également permis d'obtenir le produit désiré **3a** avec un rendement de 54%. Le choix de cette amine provient d'une étude réalisée par le groupe du Pr. Lukevics. Ce dernier a montré qu'une amine pouvait être utilisée efficacement en tant que catalyseur pour la réaction de condensation déshydrogénative entre un hydrosilane et un alcool.²⁰⁰ Parmi le criblage d'amines effectué dans cette réaction de condensation, la pipéridine a donné les meilleurs résultats.

Par analogie avec la méthodologie employant des dichlorosilanes, il a été envisagé que l'ajout d'un additif tel que la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) puisse être bénéfique à la réaction. En effet, dans tous les cas, l'ajout de 0,5 équivalent de DMAP a permis d'augmenter les rendements, souvent même de manière considérable (Tableau 6, entrées 3, 5 et 7). Un très bon rendement de 86% a alors été obtenu lorsque la pipéridine a été utilisée en combinaison avec la DMAP. Tout comme pour la méthodologie utilisant les dichlorosilanes, la meilleure base s'est avérée être la DIPEA. Le dipeptide **3a** a été obtenu de manière quantitative en présence d'un équivalent de base et de 0,5 équivalent de DMAP (Tableau 6, entrée 7). Une réduction de la quantité d'additif à 0,1 équivalent a causé une diminution de rendement (Tableau 6, entrée 8).

2.3.1.2 Traitement

Comme indiqué précédemment, la réaction développée ne génère comme sous-produits que du dihydrogène gazeux et un siloxane qui précipite dans les conditions réactionnelles. De plus, le profil de la réaction est très propre du fait de la consommation complète des deux partenaires de couplage utilisés en quantité stœchiométrique. Ces observations ont permis d'envisager que la réaction puisse s'affranchir de purification par chromatographie sur gel de silice et que le siloxane généré puisse être simplement éliminé du milieu réactionnel par filtration ou par le biais d'une extraction liquide-liquide. Ce cas idéal rendrait la méthodologie particulièrement attractive. Pour cela, différents tests de traitement de la réaction ont été effectués (Tableau 7).

Il a été montré qu'une extraction liquide-liquide aqueuse induisait une importante baisse de rendement (Tableau 7, entrée 2). En effet, comme indiqué dans le chapitre 1 de ce manuscrit, les amides et en particulier les peptides sont des composés fortement polaires et capables de former un important réseau de liaisons hydrogène. Ils présentent donc une affinité plus forte pour la phase aqueuse que pour la phase organique. L'utilisation d'une solution de saumure plutôt que d'eau permet d'extraire une proportion plus importante du peptide, mais pas la totalité (Tableau 7, entrée 4).

Tableau 7. Étude du traitement de la réaction de couplage peptidique

Entr\u00e9e	Traitement	Rdt (%) ^a
1	-	99
2	Extraction CH ₂ Cl ₂ /eau	50
3	Extraction CH ₂ Cl ₂ /NaCl	84
4	Filtration	99

^a Rendements mesur\u00e9s par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

Une simple filtration permet d'enlever la majorit\u00e9 du siloxane form\u00e9 lors de la r\u00e9action (Tableau 7, entr\u00e9e 3). Ce dernier n'a cependant pu \u00eatre compl\u00e8tement \u00e9limin\u00e9, \u00e9tant partiellement soluble dans l'ac\u00e9tonitrile. Plusieurs co-solvants ont \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9s pour essayer de faire pr\u00e9cipiter la totalit\u00e9 du siloxane, malheureusement en vain. Bien que la purification par chromatographie sur gel de silice reste n\u00e9cessaire, celle-ci est tr\u00e8s simple et tr\u00e8s rapide, le produit ne contenant que des traces de siloxane comme impuret\u00e9.

2.3.2 Optimisation de la r\u00e9action (Boc-Gly-(L)Phe-OMe)

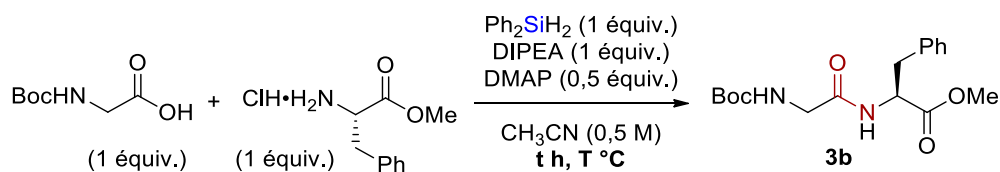
Le couplage entre deux r\u00e9sidus de glycine pr\u00e9sente un int\u00e9r\u00eat limit\u00e9. Dans un second temps, la validit\u00e9 de la m\u00e9thode d\u00e9velopp\u00e9e pour le couplage d'acides amin\u00e9s poss\u00e9dant une cha\u00eene lat\u00e9rale a \u00e9t\u00e9 \u00e9valu\u00e9e. Pour ce faire, la (*L*)-ph\u00e9nylalanine a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e en tant que partenaire amine dans la r\u00e9action de couplage avec la Boc-glycine.

2.3.2.1 Effet de la temp\u00e9rature et du temps de r\u00e9action

La (*L*)-ph\u00e9nylalanine pr\u00e9sente un encombrement st\u00e9rique plus important que la glycine et est donc plus difficile \u00e0 coupler. Dans les conditions d\u00e9velopp\u00e9es pr\u00e9c\u00e9demment, un rendement de l'ordre de 42% en dipeptide **3b** a \u00e9t\u00e9 obtenu (Tableau 8, entr\u00e9e 1). Afin de pousser

la réaction, deux stratégies ont été envisagées : l'augmentation de la température et l'augmentation du temps de réaction. Comme dans le cas des amides, l'équilibre entre une température suffisamment élevée pour favoriser la réaction mais pas trop importante pour ne pas dégrader le silane a été trouvé à 80 °C (Tableau 8, entrées 2 et 3). La réaction réalisée à cette température pendant 42 h a donné le produit désiré **3b** avec un excellent rendement de 91% (Tableau 8, entrée 4).

Tableau 8. Effet de la température et du temps de réaction



Entrée	Temps de réaction	Température	Rdt (%) ^a
1	16 h	60 °C	42
2	16 h	80 °C	66
3	16 h	100 °C	58
4	42 h	80 °C	91

^a Rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

2.3.2.2 Chauffage par irradiation micro-ondes

Un temps de réaction très long étant nécessaire en utilisant un chauffage classique dans un bain d'huile, il a été envisagé d'utiliser la technologie d'irradiation micro-ondes pour diminuer les temps de réaction (Tableau 9). Différents temps de réaction et températures ont été criblés en se basant sur un tableau d'équivalence entre les réactions réalisées avec un chauffage classique ou un chauffage micro-ondes fourni dans le manuel d'utilisation de l'appareil. Quelles que soient les conditions utilisées, un palier d'environ 35% de rendement semble être atteint. Au vu des études réalisées par le groupe du Pr Gilman, la dismutation du diphenylsilane est probablement responsable de ce faible rendement.¹⁹⁵ Il aurait été bon à ce stade d'essayer des températures moins importantes que 120 °C pendant des temps de réactions plus longs que 3 h

mais néanmoins inférieurs à 42 h (temps de la réaction chauffée au bain d'huile). Un chauffage classique au bain d'huile a été conservé pour la suite de l'étude.

Tableau 9. Chauffage par irradiation micro-ondes

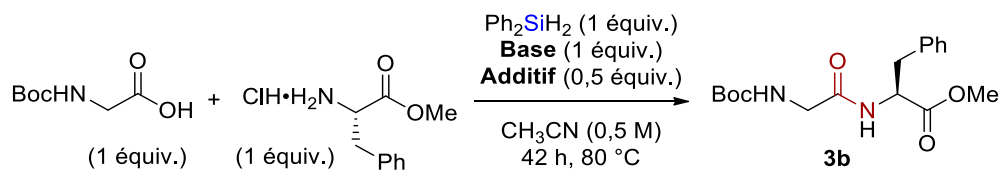
Entrée	Temps de réaction	Température	Équivalence (bain d'huile)	Rdt (%)	Rdt (%) (bain d'huile)
1	7 min	120 °C	60 °C, 15 h	36	42
2	11 min	140 °C	60 °C, 45 h	30	71
3	42 min	120 °C	60 °C, 45 h	38	71
4	42 min	130 °C	80 °C, 23 h	35	66
5	3 h	120 °C	80 °C, 45 h	31	91

^a Rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

2.3.2.3 Divers

Comme indiqué précédemment, les sels de HCl des amines sont utilisés dans la méthodologie développée. Cependant, celles-ci peuvent également être utilisées libres et sans ajout de base (Tableau 10, entrée 2). Une faible diminution du rendement est néanmoins observée. Celui-ci peut être regagné avec l'ajout d'un équivalent de base (Tableau 10, entrée 3). La base étant toujours nécessaire, l'utilisation des amines libres ne présente donc pas d'avantage par rapport à l'utilisation de leurs sels de HCl disponibles commercialement.

Il est intéressant de noter que la DMAP peut être remplacée par la pyridine sans diminution de rendement (Tableau 10, entrée 4). Cette amine ne peut cependant pas jouer à la fois le rôle d'additif et de base, du fait de son pKa bien plus faible que celui de la DIPEA (Tableau 10, entrée 5).

Tableau 10. Amines libres et remplacement de la DIPEA par la pyridine

Entrée	Amine	Base	Additif	Rdt(%) ^a
1	Sel de HCl	DIPEA	DMAP	91 (84 ^b)
2	Libre	-	DMAP	80
3	Libre	DIPEA	DMAP	87
4	Sel de HCl	DIPEA	Pyridine	90
5	Sel de HCl	Pyridine ^c	-	39

^a Rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. ^b Rendement isolé. ^c 1,5 équivalents

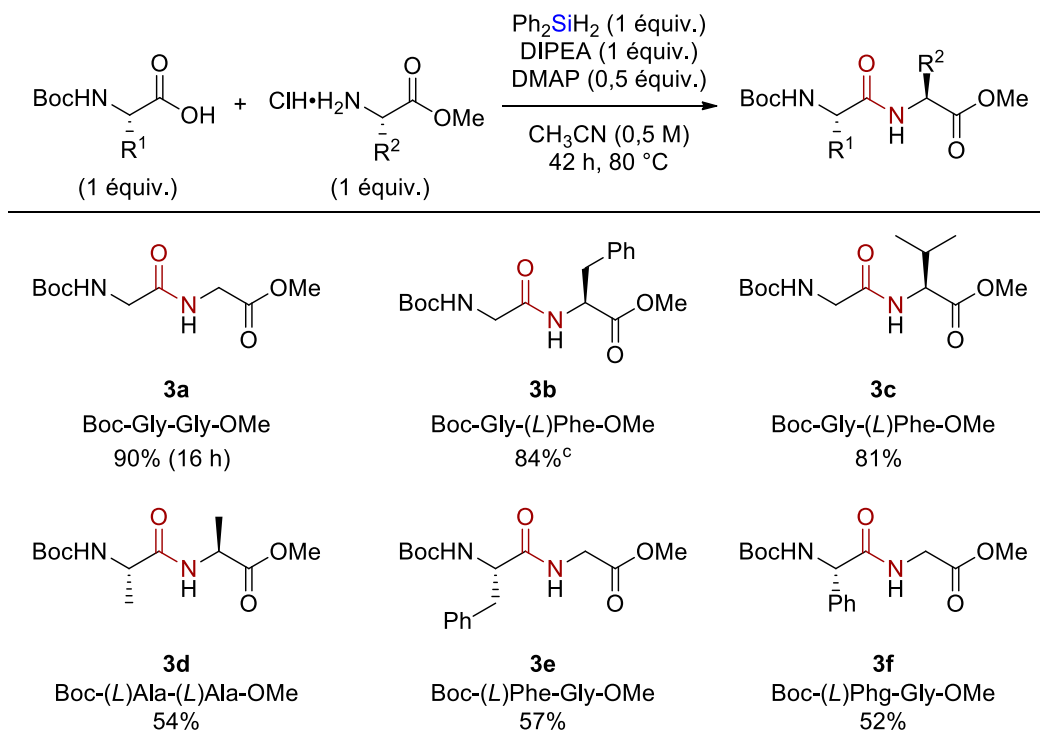
2.3.3 Étendue réactionnelle de la réaction (synthèse peptidique)

Ayant les conditions optimales de synthèse de peptides en main, l'étendue réactionnelle de la réaction a ensuite pu être réalisée.

2.3.3.1 Synthèse de dipeptides

Lorsque l'acide carboxylique Boc-Gly-OH est utilisé en tant que partenaire de couplage, de très bons rendements, allant de 81% à 90%, sont obtenus indépendamment de l'amine utilisée (**3a**, **3b** et **3c**) (Schéma 25). Comme indiqué lors de l'optimisation, l'utilisation d'une amine encombrée nécessite cependant un temps de réaction plus long. La réaction développée est robuste et transposable sur une échelle plus importante : en effet, **3b** a pu être synthétisé sur une échelle de 2 mmol, soit 4 fois supérieure à l'échelle habituelle, sans diminution de rendement. Dans le cas d'un acide carboxylique plus encombré, une diminution de la réactivité est observée et des rendements moyens, allant de 52% à 57%, sont obtenus (**3d**, **3e** et **3f**). Il est à noter que **3d** a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

Schéma 25. Synthèse de dipeptides en utilisant le diphenylsilane en tant qu'agent de couplage



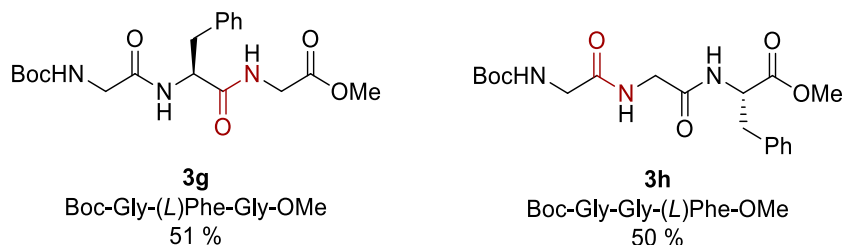
^a Rendements isolés. ^b Réactions réalisées sur une échelle de 0,25 mmol. ^c Réaction réalisée sur une échelle de 2 mmol.

2.3.3.2 Synthèse de tripeptides

Dans un second temps, la méthodologie développée a été testée pour la synthèse de tripeptides (Schéma 26). Le dipeptide Boc-Gly-(L)Phe-OMe a été déprotégé du côté *N*-terminal et du côté *C*-terminal indépendamment, pour ensuite être mis en réaction avec la glycine. Un rendement modeste, de l'ordre de 50%, a été obtenu que ce soit dans le cas de la synthèse C vers N (**3h**) ou N vers C (**3g**). En ce qui concerne **3g**, ce faible rendement peut être expliqué par l'utilisation d'un acide carboxylique encombré comme observé précédemment. Dans le cas de **3h** cependant, en prenant en considération l'encombrement stérique des deux partenaires de couplage, un meilleur rendement était attendu. Ce rendement a pu être expliqué par une inhibition de la réaction par le peptide formé. En effet, lorsqu'un équivalent de Boc-Gly-Gly-OMe est ajouté au début de la réaction de couplage entre la Boc-glycine (Boc-Gly-OH) et l'ester méthylié de la (*L*)-phénylalanine (HCl·NH₂-(*L*)Phe-OMe), le peptide désiré n'est formé qu'avec 52% de rendement. En l'absence du dipeptide, un rendement de 91% avait été obtenu pour ce produit.

Schéma 26. Application de la méthodologie à la synthèse de tripeptides

Conditions : Ph_2SiH_2 (1 équiv.), DIPEA (1 équiv.), DMAP (0,5 équiv.), CH_3CN (0,5 M), 42 h, 80 °C

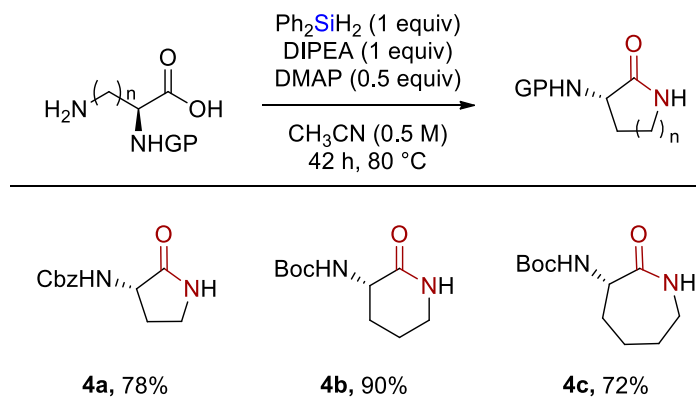


^a Rendements isolés. ^b Réactions réalisées sur une échelle de 0,25 mmol.

2.3.3.3 Synthèse de lactames

Finalement, la méthodologie a pu être appliquée à la synthèse de lactames à 5, 6 ou 7 chaînons en utilisant des produits de départ contenant à la fois une amine et un acide carboxylique (Schéma 27). De très bons rendements ont été obtenus notamment dans le cas d'un cycle à 6 chaînons (**4b**).

Schéma 27. Synthèse de lactames à 5, 6 et 7 chaînons



^a Rendements isolés.

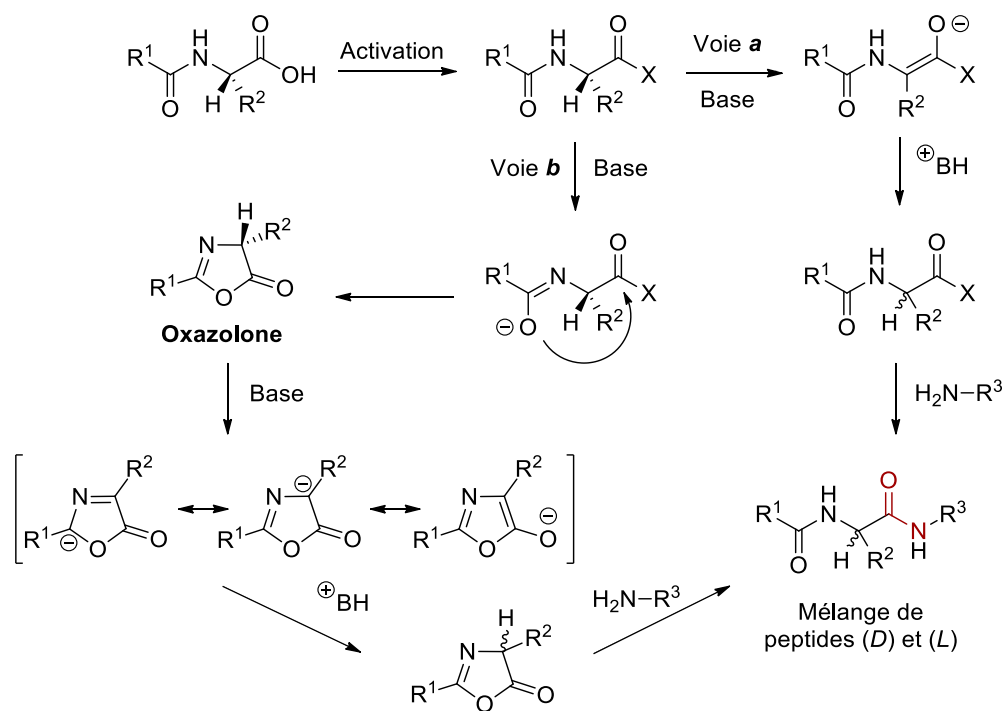
La réaction fonctionne également sans chaîne latérale. En effet, le δ -valerolactame a pu être observé avec 70% de rendement par RMN ^1H . Cependant, la purification du produit obtenu s'est avérée être plus difficile. Les groupes protecteurs Cbz et Boc sont bien tolérés dans cette réaction. Le groupement Fmoc, quant à lui, ne résiste pas aux conditions réactionnelles ; le

produit formé par la déprotection de ce groupement a pu être isolé suite à la mise en réaction de l'ornithine protégée (Fmoc-Orn-OH). La formation d'un cycle à 4 chaînons n'a pu être réalisée, ceci étant probablement dû à une trop grande tension de cycle. Dans le cas d'un cycle à 8 chaînons, seulement des traces de produit ont pu être observées.

2.3.4 Épimérisation

Un des critères les plus importants lors de la synthèse de peptides est le taux d'épimérisation obtenu, celui-ci devant être le plus proche de zéro possible. La perte de l'information chirale d'un centre en α d'une fonction acide carboxylique peut survenir selon deux mécanismes liés à l'activation de cette fonction : une énoylation directe (Schéma 28, voie **a**) ou bien la formation d'un intermédiaire de type oxazolone (Schéma 28, voie **b**).¹⁹

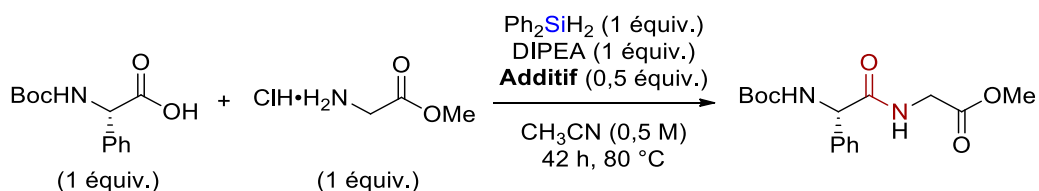
Schéma 28. Mécanismes d'épimérisation lors de la synthèse de peptides



Il a été montré que le dipeptide Boc-(L)Ala-(L)Ala-OMe a pu être obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère n'impliquant donc pas d'épimérisation. L'alanine n'est cependant pas le résidu idéal pour l'étude de l'épimérisation. Le résidu phénylglycine (Boc-(L)Phg-OH),

prompt à l'épimérisation, permet d'évaluer l'énantiospécificité d'une réaction de couplage peptidique. Dans les conditions développées, un taux critique de 78% d'épimérisation a malheureusement été obtenu (Tableau 11, entrée 1). Comme indiqué précédemment, la pyridine peut être utilisée sans différence de rendement à la place de la DMAP. De plus, elle permet de diminuer le taux d'épimérisation de 20% (78% vs. 56%), bien que celui-ci demeure trop important (Tableau 11, entrée 2).

Tableau 11. Influence de l'additif sur le taux d'épimérisation



Entr\u00e9e	Additif	Taux d'\u00e9pim\u00e9risation	Rdt (%) ^a
1	DMAP	78%	52
2	pyridine	56%	52
3	2-picoline	56%	49
4	2,6-lutidine	56%	47

^aRendements isol\u00e9s.

Dans le cas d'une activation classique de l'acide carboxylique, l'additif peut former un interm\u00e9diaire de type acylpyridinium afin d'acc\u00e9l\u00e9rer la r\u00e9action. Au vu des m\u00e9canismes d'\u00e9pim\u00e9risation pr\u00e9sent\u00e9s ci-dessus, l'utilisation d'un additif pr\u00e9sentant un encombrement st\u00e9rique en position *ortho* devrait permettre de limiter l'attaque intramol\u00e9culaire. Dans cette optique, la 2-picoline et la 2,6-lutidine ont \u00e9t\u00e9 essay\u00e9es en tant qu'additifs dans la r\u00e9action. Les taux d'\u00e9pim\u00e9risation obtenus sont malheureusement identiques \u00e0 celui observ\u00e9 avec la pyridine (Tableau 11, entr\u00e9es 3 et 4). Le rendement n'est pas affect\u00e9 par cette modification.

Un dernier test a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9 afin de savoir si l'\u00e9pim\u00e9risation observ\u00e9e avait lieu lors de la formation du peptide d\u00e9sir\u00e9 ou par perte de l'information chirale de ce dernier dans les conditions r\u00e9actionnelles. Pour cela, le dipeptide Boc-(L)Phg-Gly-OMe employ\u00e9 pour notre

étude a été synthétisé en utilisant un agent de couplage classique, à savoir le HBTU. Un taux d'épimérisation de 2% a été observé pour le produit obtenu. Ce dernier a ensuite été placé dans les conditions réactionnelles développées : chauffage à 80 °C pendant 42 h en présence de 0,5 équivalent de DMAP, 1 équivalent de DIPEA et 1 équivalent de diphénylsilane. L'analyse SFC a révélé un taux d'épimérisation de 62%, soit une érosion de la chiralité de 60%, indiquant que le processus de racémisation a lieu une fois le peptide formé et non lors de sa formation. Le chauffage et le long temps de réaction sont probablement en cause.

2.4 Conclusion

Ce chapitre a été consacré au développement d'une méthodologie de formation de liaisons amides en utilisant le diphénylsilane en tant qu'agent de couplage. Ces travaux surviennent suite à l'étude de l'application de dichlorosilanes de type 9-fluorenyle à la synthèse peptidique publiée préalablement dans notre groupe de recherche. Les objectifs principaux étaient de développer une méthodologie alternative plus verte et plus simple d'application en utilisant un agent de couplage silylé stable, disponible commercialement et peu onéreux. Le diphénylsilane, remplissant tous ces critères, a été utilisé avec succès afin de synthétiser une série d'amides secondaires et tertiaires. La réaction dans laquelle l'acide acétique est employé en tant que partenaire de couplage a pu être réalisée sans solvant, ce qui permet une diminution importante des déchets. Dans le cas des acides carboxyliques solides, l'acétonitrile a été choisi comme solvant ; les réactions ont pu être réalisées dans des conditions de forte concentration (2,5 M). La réaction développée ne forme que du dihydrogène gazeux et un siloxane qui précipite dans les conditions réactionnelles comme produits secondaires. De plus, cette transformation ne nécessite l'ajout d'aucun catalyseur métallique, base ou additif et tous les réactifs sont utilisés en quantité stœchiométrique. Tous ces facteurs contribuent à rendre la réaction plus économe en atomes.

La méthodologie a pu être étendue à la synthèse de di- et tripeptides suite à l'ajout d'une base, la DIPEA, et d'un additif, la DMAP. De plus, l'augmentation du temps de réaction à 42 h a été nécessaire. De très bons rendements ont été obtenus en présence d'un acide carboxylique peu encombré. Dans le cas de partenaires acides avec un plus fort encombrement stérique, la réaction a donné les produits désirés avec des rendements moyens. La méthodologie a également

pu être appliquée à une série de lactames, obtenus avec de très bons rendements. Il a été montré que les conditions réactionnelles provoquaient la perte de l'information chirale portée par le carbone en α de l'acide carboxylique. L'application du diphénylsilane à la synthèse peptidique ne représente donc pas une méthodologie compétitive par rapport à celles existantes et relève plus d'une preuve de concept.

L'étude de l'influence de la nature du silane utilisé (mono-, di- ou trihydrosilane), ainsi que de l'ordre d'addition des réactifs a permis d'obtenir des pistes quant au mécanisme de cette transformation. Les études suggèrent que la réaction procède majoritairement *via* un mécanisme d'activation classique de l'acide carboxylique, mécanisme également favorisé lors des études DFT menées par le groupe du Pr. Bi.¹⁷² Néanmoins, un mécanisme de type ligation chimique, dans lequel les deux partenaires se lient au silane pour ensuite réagir de manière intramoléculaire, peut également être envisagé. Ce même mécanisme a également été proposé par les groupes des Prs. Charette¹⁷¹ et Denton.¹⁹⁸

Les travaux de ce chapitre ont fait l'objet d'une publication dans le journal *Green Chemistry* en septembre 2017.²⁰¹ Par la suite, cette méthodologie a été valorisée à deux reprises dans une revue de la littérature rédigée par des chercheurs de différentes entreprises pharmaceutiques et chimiques dans le journal *Organic Process Research & Development*, dont un numéro dédié à la chimie verte. Ceci démontre l'intérêt que ce procédé peut présenter à échelle industrielle.^{202,203}

Pour finir, il est important de mentionner que l'utilisation d'espèces organosilylées pour la synthèse d'amides est un domaine de recherche prometteur qui continue à être étudié. En effet, peu après notre étude, le groupe du Pr. Braddock a montré que l'orthosilicate de tétraméthyle ($\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$) pouvait également servir d'agent de couplage pour cette transformation.²⁰⁴

Chapitre 3 : Introduction aux concepts de la photochimie et état de l'art de la synthèse de borocyclopropanes

Le chapitre 3 de ce manuscrit sert d'introduction au second projet qui sera développé dans cette thèse sans rapport avec le projet précédent, à savoir le développement d'une réaction de borocyclopropanation photochimique utilisant la technologie en débit continu. Ce projet s'inscrit dans la thématique principale du groupe du Pr. Charette : le développement de nouvelles méthodologies de synthèse de cyclopropanes. Notre groupe de recherche s'est spécialisé dans le développement et l'amélioration de réactions de Simmons-Smith mais développe également d'autres stratégies de synthèse telle que la décomposition de composés diazoïques par exemple. La stratégie choisie ici sort quelque peu du domaine d'expertise de notre groupe et se base sur les principes de la chimie photorédox.

Dans un premier temps, une introduction générale à la photochimie et en particulier à la catalyse photorédox sera présentée. Les grands principes tels que le transfert d'énergie et/ou d'électrons suite à une excitation appropriée du photocatalyseur, le choix de ce dernier ainsi que le mécanisme des cycles photocatalytiques seront détaillés. Dans un second temps, la technologie en débit continu sera introduite en insistant sur les avantages que celle-ci présente dans le cas d'une réaction photochimique. Finalement, l'état de l'art en ce qui concerne la synthèse de borocyclopropanes sera effectué afin de présenter les objectifs du projet et de situer la méthodologie développée par rapports à celles existantes.

3.1 Introduction à la photochimie

La sensibilité des complexes métalliques à la lumière est connue depuis longtemps. En effet, le premier rapport scientifique rédigé par C. W. Scheele décrivant l'effet de la lumière sur des sels d'argent date de 1772. À la suite de celui-ci, la photographie a pu être développée dans différents pays dans les années 1830.²⁰⁵

En 1912, le Pr. Ciamician a reconnu que la lumière du soleil était une source d'énergie renouvelable, abondante et propre, capable de provoquer des réactions chimiques. Dans son article « The Photochemistry of the Future », il envisage la création de nouvelles industries

chimiques qui se baseraient sur l'énergie solaire, libérant ainsi l'humanité de la dépendance aux énergies fossiles et en particulier au charbon.²⁰⁶

À la même période, un développement important de la physique moderne a conduit à une meilleure compréhension des phénomènes liés à une irradiation lumineuse : il est alors connu que l'absorption de la lumière correspond à la capture d'un photon par une molécule. La loi de l'équivalence photochimique aussi appelée loi de Stark-Einstein, établie par J. Stark et A. Einstein indépendamment en 1908 et 1912, stipule que lors d'une réaction photochimique, chaque photon absorbé va générer une réaction chimique.²⁰⁷ En d'autres termes, pour chaque mole de réactif, une quantité équivalente de lumière, appelée quanta lumineux, est absorbée. Ces études ont conduit à la définition du rendement quantique.²⁰⁸

Ces découvertes ont fait naître un intérêt pour la photochimie et ont permis de mettre en place les outils nécessaires pour exploiter le potentiel de ce nouveau domaine.

3.1.1 Principes généraux

Par définition, la photochimie est l'étude des réactions chimiques se produisant à la suite de l'absorption de la lumière par une molécule. La plupart des composés organiques absorbent dans le domaine de l'ultraviolet (UV) ou dans le domaine du visible (380 à 750 nm), les irradiations infra-rouges ne fournissant pas une énergie suffisante (Figure 20).



Figure 20. Spectre électromagnétique

L'irradiation utilisée pour déclencher une réaction chimique peut être soit polychromatique, telle que la lumière blanche, soit centrée sur une longueur d'onde précise. On parle alors de lumière monochromatique. Chaque molécule possède une longueur d'onde d'absorption maximale (λ_{\max}) qui peut être déterminée par la mesure de son spectre UV-visible. Afin de maximiser l'absorption d'une molécule et de lui permettre d'atteindre facilement son état excité, la source lumineuse de travail choisie doit émettre des photons ayant une longueur d'onde la plus proche possible de λ_{\max} .

Les propriétés photophysiques d'une molécule excitée dictent sa réactivité photochimique. Les concepts de base liés à l'excitation d'une molécule par une irradiation lumineuse sont expliqués dans cette section. Le diagramme de Jablonski permet une représentation simplifiée des différents états électroniques qui peuvent être atteints par une molécule suite à une excitation lumineuse et des transitions possibles entre ces états (Figure 21, a.).²⁰⁹

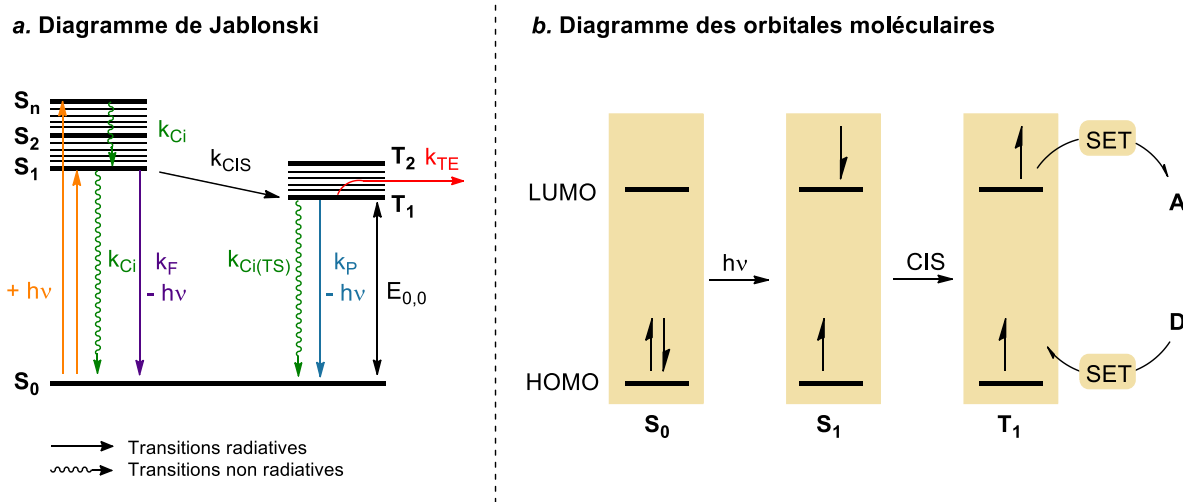


Figure 21. Diagrammes de Jablonski et des orbitales moléculaires

Dépendamment de l'énergie du photon absorbé, différents états singulets peuvent être atteints (S_1 , S_2 , S_n). Cependant, les électrons présents à des niveaux plus hauts en énergie regagneront le premier état singulet permis S_1 en quelques picosecondes par conversion interne (k_{Ci}). Le résultat global est le passage d'un électron initialement présent dans la HOMO (plus haute orbitale moléculaire occupée) dans la LUMO (plus basse orbitale moléculaire vacante) (Figure 21, b.). Lors d'un passage du niveau fondamental S_0 au niveau excité singulet S_1 , l'état de spin est conservé (Figure 21, b.). De ce fait, le retour à l'état fondamental à partir de cet état excité est une transition permise. Celui-ci peut survenir selon deux phénomènes : selon une désactivation non radiative (k_{Ci} , conversion interne) dans laquelle l'énergie est dissipée sous forme de chaleur, ou selon une désactivation radiative (émettant un photon) connue sous le nom de fluorescence (k_F).

Un autre état excité peut être atteint à partir du niveau S_1 par conversion intersystème : l'état excité triplet T_1 . Comme dans le cas précédent, le retour à l'état fondamental peut se faire

soit par désactivation non radiative ($k_{CI(TS)}$) soit par désactivation radiative correspondant à la phosphorescence (k_P). Lors du passage à l'état triplet, une inversion de spin a lieu, faisant du retour à l'état fondamental une transition interdite (Figure 21, b.). De ce fait, les états triplets ont des temps de vie plus longs que les états singulets.

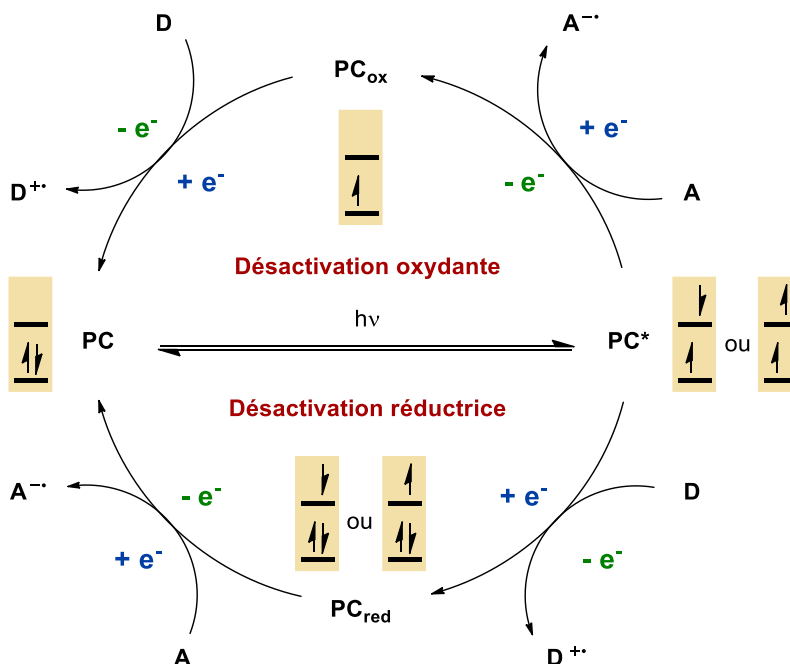
Un dernier mode de désactivation possible peut intervenir à partir de l'état singulet S_1 ou de l'état triplet T_1 : la réaction avec une autre molécule par transfert d'énergie ou par transfert mono-électronique (SET) à un accepteur d'électrons (**A**) ou à un donneur d'électrons (**D**) (Figure 21, b.). Le temps de vie de l'état singulet étant de l'ordre de quelques nanosecondes alors que celui de l'état triplet pouvant durer jusqu'à quelques microsecondes, ce type de désactivation provient généralement de l'état triplet.

3.1.2 La catalyse photorédox

Les travaux pionniers dans le domaine de la catalyse photorédox ont été rapportés par le groupe du Pr. Kellogg en 1978.²¹⁰ Il a alors été montré que l'ajout d'un photocatalyseur tel qu'un complexe de ruthénium ou un composé organique permettait d'accélérer grandement la réaction de réduction de sels de sulfonium en leurs alcanes correspondants. Parmi les catalyseurs utilisés, le complexe de $[Ru(bpy)_3]Cl_2$ s'est avéré être le plus efficace. Quelques années plus tard, le groupe du Pr. Deronzier s'est également intéressé à l'application des complexes de ruthénium dans des réactions photocatalysées telles que dans la réaction de Pschorr permettant la synthèse d'une série de phénanthrènes²¹¹ ainsi que dans une réaction d'oxydation d'alcools en aldéhydes en présence de sels de diazonium jouant le rôle d'oxydant.²¹²

Malgré ces découvertes précoces, le potentiel synthétique de ce nouveau mode de réaction est resté inexploité pendant presque 30 ans. L'année 2008 marque un tournant dans l'histoire de la catalyse photorédox. En effet, les travaux des groupes des Prs. Yoon²¹³ et MacMillan²¹⁴, et du groupe du Pr. Stephenson,²¹⁵ une année plus tard, ont fait renaître l'intérêt de la communauté scientifique pour ce type de réactions, celui-ci n'ayant cessé de croître depuis.

Schéma 29. Cycles catalytiques de désactivation oxydante et réductrice d'un photocatalyseur



Le mécanisme de ces réactions est désormais bien connu (Schéma 29).²¹⁶⁻²¹⁹ Comme indiqué précédemment, dans le cas de la catalyse photorédox, la molécule excitée n'est pas le substrat de la réaction mais un catalyseur qui permet d'accélérer la réaction. Suite à une excitation adéquate, ce dernier pourra atteindre un état excité (S_1 ou T_1) et ensuite réagir de deux façons différentes : soit par transfert d'énergie à un réactif permettant de générer un état excité de ce dernier, soit par transfert mono-électronique dans lequel le catalyseur peut jouer le rôle de donneur ou d'accepteur d'électrons. Lorsque le catalyseur excité réagit en premier avec une espèce capable d'accepter un électron (**A**), il subit un cycle de désactivation dit oxydant ; en effet la première étape est alors l'oxydation du catalyseur excité. Inversement, le catalyseur subit un cycle de désactivation dit réducteur lorsque celui-ci est d'abord réduit par un donneur d'électrons (**D**). Dans les deux cas, des espèces très réactives sont formées : PC_{ox} et PC_{red} . Ces dernières doivent ensuite respectivement subir une réaction de réduction au contact d'une espèce capable de donner un électron (**D**) ou d'oxydation au contact d'une espèce capable de recevoir un électron (**A**), afin de regagner l'état fondamental et d'ainsi régénérer le catalyseur.

3.1.3 Sélection du photocatalyseur en fonction des potentiels d'oxydo-réduction

Le paramètre le plus important lors du développement d'une réaction photorédox est le choix du catalyseur. Celui-ci se fait selon les potentiels d'oxydo-réduction : le catalyseur doit être capable de réaliser des transferts mono-électroniques avec les espèces mises en jeu (**A** et **D**). Comme indiqué précédemment, le choix de la source lumineuse se fait selon la longueur d'onde d'absorption maximale λ_{\max} du catalyseur utilisé.

3.1.3.1 Mesure et approximation des potentiels d'oxydo-réduction

Le potentiel d'oxydo-réduction d'une espèce chimique dans son état fondamental peut être mesuré grâce à la technique de la voltampérométrie cyclique (CV). En général, les potentiels sont donnés en Volts (V) par rapport à l'électrode au calomel saturée (SCE) et sont mesurés dans l'acétonitrile.²²⁰ D'autres électrodes communes existent telle que l'électrode normale à hydrogène (NHE) par exemple. Des tables de conversion ont été établies afin de pouvoir passer d'une électrode à une autre.²²¹ Dans ce manuscrit, si cela n'est pas précisé, toutes les valeurs données seront par rapport à la SCE.

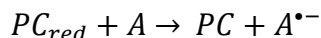
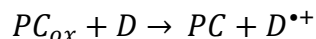
Le potentiel d'oxydo-réduction d'un catalyseur dans un état excité ne peut pas être déterminé par simple mesure. Ce dernier peut être approximé par calculs à partir du potentiel connu à l'état fondamental et du potentiel d'énergie d'excitation zéro-zéro (E_{0-0}) qui représente la différence d'énergie entre le niveau excité étudié (**S**₁ ou **T**₁) et l'état fondamental (Figure 21).^{222,223} E_{0-0} peut être approximé grâce au maximum d'émission du catalyseur étudié et est exprimé en électronvolts (eV).²¹⁸ Par souci de simplification, la notation suivante sera adoptée pour les potentiels d'oxydo-réduction d'un photocatalyseur : $E_{\text{cycle}}^{\text{état}}$; par exemple, le potentiel d'oxydo-réduction de l'état triplet excité **T**₁ d'un catalyseur ayant subi une désactivation réductrice sera noté $E_{\text{red}}^{\text{T}_1}$. L'état fondamental, quant à lui, sera noté E_f .

Les potentiels des états excités d'un photocatalyseur peuvent être calculés ainsi :

$$E_{\text{red}}^{\text{T}_1} = E_{\text{red}}^{\text{E}_f} + E_{0-0}^{\text{T}_1} \quad \text{(I)} \quad \text{et} \quad E_{\text{ox}}^{\text{T}_1} = E_{\text{ox}}^{\text{E}_f} - E_{0-0}^{\text{T}_1} \quad \text{(II)}$$

3.1.3.2 Transfert d'électrons à l'état fondamental

Dans les cycles de désactivation oxydante et réductrice présentés ci-dessus (Schéma 29), deux transferts mono-électroniques (SET) ont lieu entre deux espèces dans leur état fondamental, soit un dans chaque cycle, à savoir :



Afin de déterminer si ces transferts sont possibles, il est nécessaire de calculer la différence d'énergie libre de Gibbs liée à ces réactions selon l'équation suivante :²¹⁶

$$\Delta G_{SET} = E_{ox}^{Ef}(\text{Donneur}) - E_{red}^{Ef}(\text{Accepteur})$$

où E_{ox}^{Ef} représente le potentiel de l'espèce subissant une oxydation et E_{red}^{Ef} celui de l'espèce subissant une réduction.

Appliquée aux réactions précédentes, cette équation devient :

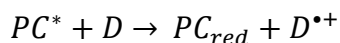
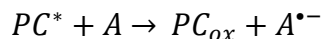
$$\Delta G_{SET} = E_{ox}^{Ef}(D/D^{\bullet+}) - E_{red}^{Ef}(PC_{ox}/PC)$$

$$\Delta G_{SET} = E_{ox}^{Ef}(PC_{red}/PC) - E_{red}^{Ef}(A/A^{\bullet-})$$

Une réaction est favorisée lorsque $\Delta G_{TE} < 0$, soit lorsque $E_{ox}^{Ef} < E_{red}^{Ef}$.

3.1.3.3 Transfert d'électrons photoinduits

Un transfert d'un électron photoinduit (PSET) est le transfert d'un électron entre une espèce se trouvant dans un état excité suite à une irradiation lumineuse et une espèce dans son état fondamental. Soient les deux réactions suivantes provenant des cycles oxydant et réducteur d'un photocatalyseur :



La faisabilité d'un PSET entre les deux espèces présentes peut être déterminée en utilisant l'équation simplifiée de l'énergie libre de Gibbs pour un transfert d'électron(s) photoinduit(s), dans laquelle le terme lié aux interactions coulombiennes a été négligé :^{216,224}

$$\Delta G_{PSET} = E_{ox}^{Ef}(\text{Donneur}) - E_{red}^{Ef}(\text{Accepteur}) - E_{0-0}$$

Soit : $\Delta G_{PSET} = E_{ox}^{Ef}(PC^*/PC_{ox}) - E_{red}^{Ef}(A/A^{\bullet-}) - E_{0-0}$

$$\Delta G_{PSET} = E_{ox}^{Ef}(D/D^{\bullet+}) - E_{red}^{Ef}(PC^*/PC_{red}) - E_{0-0}$$

Connaissant les relations entre l'état fondamental et les états excités ((**I**) et (**II**) vues ci-dessus), les équations précédentes deviennent, en utilisant une notation simplifiée :

$$\Delta G_{PSET} = E_{ox}^{T1}(PC) - E_{red}^{Ef}(A)$$

$$\Delta G_{PSET} = E_{ox}^{Ef}(D) - E_{red}^{T1}(PC)$$

Ici encore, pour que $\Delta G_{PSET} < 0$, il faut que $E_{ox}^{Ef} < E_{red}^{Ef}$.

De manière générale, pour qu'un transfert mono-électronique puisse avoir lieu, le potentiel d'oxydo-réduction de l'espèce capable de donner un électron, et donc de réduire une autre espèce, doit être inférieur à celui de l'espèce capable de recevoir l'électron.

3.1.3.4 Visualisation de la faisabilité d'un transfert mono-électronique

Une façon plus visuelle de déterminer si un transfert mono-électronique peut avoir lieu est de placer les potentiels d'oxydo-réduction des différentes espèces sur un axe horizontal de potentiels. Afin d'illustrer ce propos, l'exemple des cycles catalytiques oxydant et réducteur du $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ est présenté ci-dessous (Figure 22). Au vu des équations précédentes, les composés **A** et **D** doivent se trouver dans la zone beige afin de pouvoir désactiver l'espèce excitée et d'ensuite régénérer le photocatalyseur à partir de l'espèce très réactive formée (PC_{ox} ou PC_{red}).

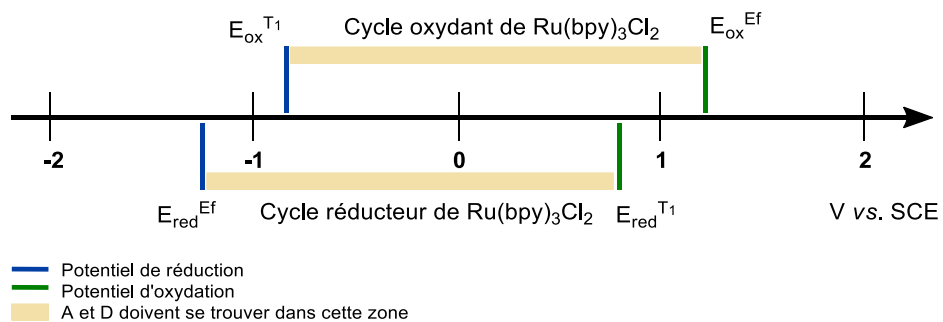


Figure 22. Visualisation des potentiels d'oxydo-réduction des cycles oxydatif et réductif de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$

3.1.3.5 Quelques photocatalyseurs communs

Les photocatalyseurs peuvent être classés en deux catégories : les photocatalyseurs métalliques²¹⁹ et les photocatalyseurs organiques (Figure 23).²¹⁶

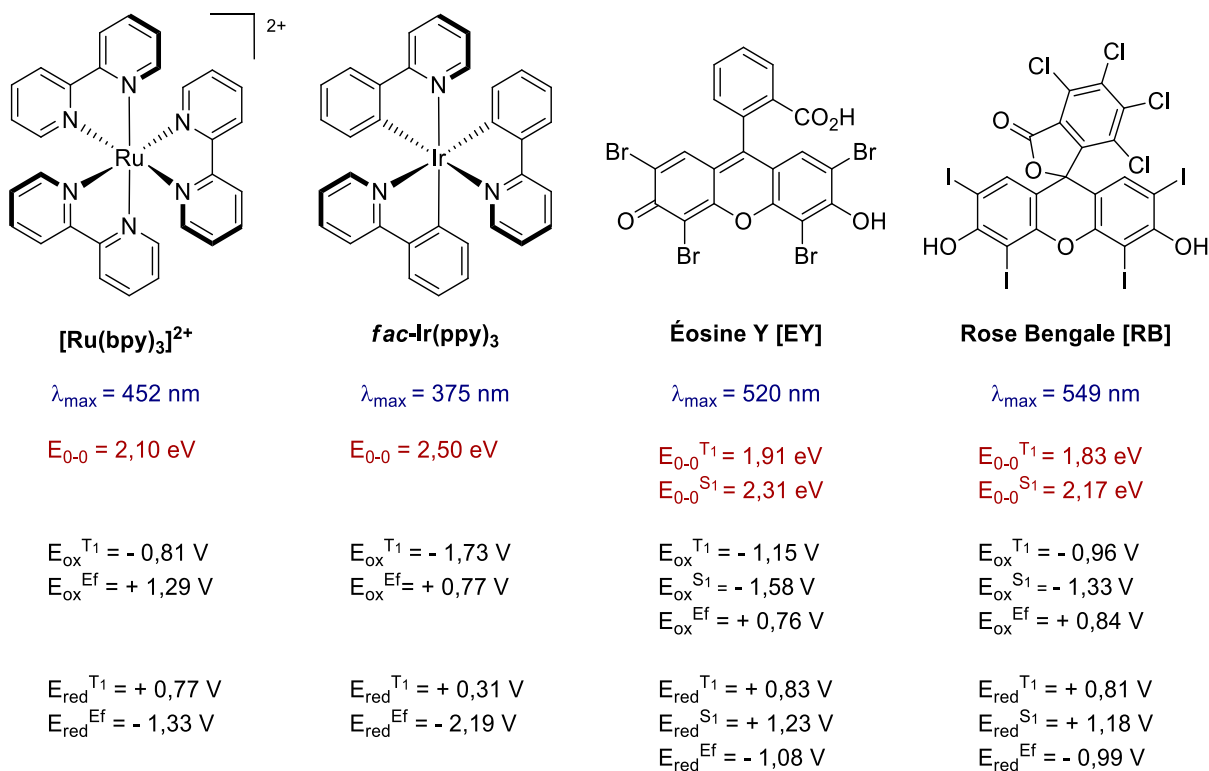


Figure 23. Propriétés de photocatalyseurs métalliques et organiques courants

Parmi les photocatalyseurs métalliques, les complexes de type polypyridyles de ruthénium et d'iridium sont les plus utilisés. La structure de ces photocatalyseurs peut être modifiée afin de moduler leurs propriétés photophysiques telles que leurs longueurs d'ondes d'absorption et d'émission, leurs potentiels d'oxydo-réduction et le temps de vie de leurs états excités (généralement T_1 dans le cas des complexes métalliques). Le ligand utilisé a une importance primordiale : en règle générale, la présence de groupements électro-donneurs permet d'obtenir un meilleur réducteur alors que la présence de groupements électro-attracteurs permet de faire du complexe un meilleur oxydant (Figure 24).²¹⁸

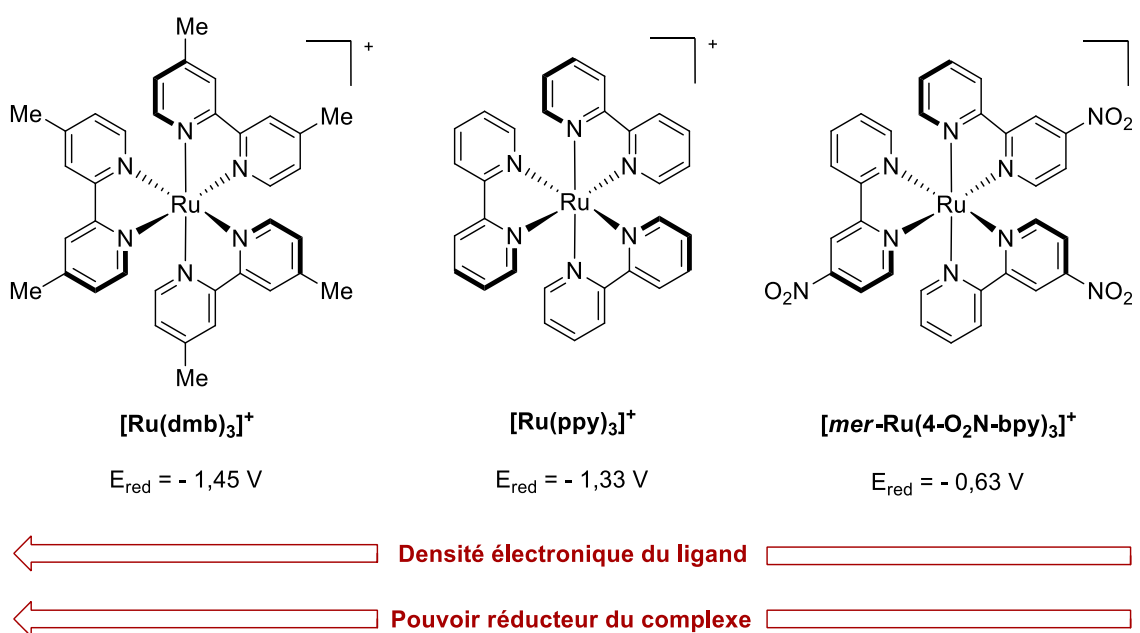


Figure 24. Influence de la densité électronique du ligand sur le pouvoir réducteur du catalyseur

Le métal a également une influence importante sur les propriétés photophysiques. De manière générale, les complexes d'iridium sont moins riches en électrons que leurs complexes de ruthénium correspondants du fait de l'électronégativité plus importante de l'iridium. Le remplacement du ruthénium par l'iridium conduit donc à l'obtention de complexes possédant un pouvoir d'oxydation plus important (Figure 25). Ainsi, à ligand égal, le complexe d'iridium est un bien meilleur oxydant que celui à base de ruthénium (+ 2,05 V vs. + 0,77 V) mais présente une capacité de réduction similaire (- 0,76 V vs. - 0,81 V).²²⁵

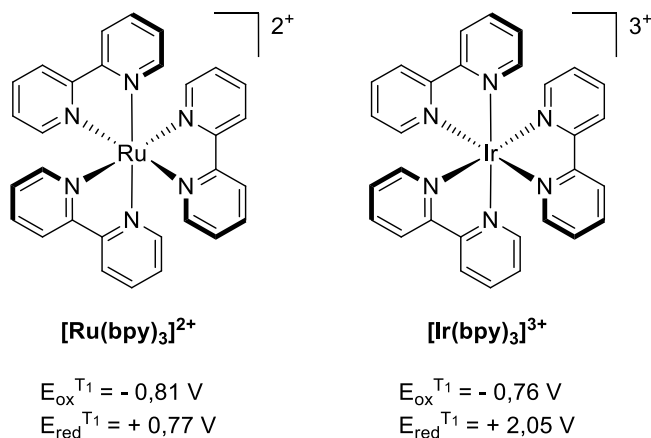


Figure 25. Influence du métal sur les potentiels d'oxydo-réduction

Une particularité intéressante de l'iridium est qu'il tolère des ligands différents et peut donc former un complexe hétéroleptique sans perdre ses propriétés photophysiques. Ceci a pour conséquence de créer une plus grande séparation spatiale de la HOMO et de la LUMO du complexe (Figure 26).^{226,227} L'orthogonalité des deux orbitales dans les complexes hétéroleptiques permet de manipuler un des potentiels en n'affectant que très peu l'autre (- 0,76 V vs. - 0,96 V comparé à + 2,05 V vs. + 0,66 V). Les catalyseurs à base d'iridium sont donc plus modulables et permettent également d'obtenir une gamme de potentiels d'oxydo-réduction plus large que les complexes homoleptiques de ruthénium.²²⁸

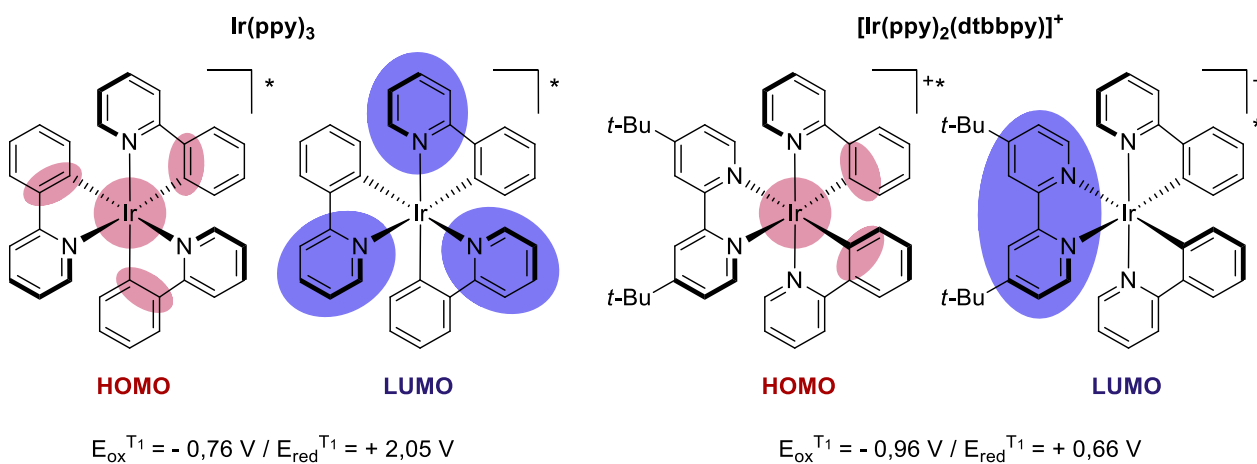


Figure 26. Localisation des orbitales HOMO et LUMO dans un complexe d'iridium homoleptique ou hétéroleptique

L'inconvénient majeur des photocatalyseurs présentés précédemment réside dans le fait qu'ils soient constitués d'un métal de transition onéreux et relativement peu abondant. Ceci est particulièrement vrai dans le cas des complexes d'iridium (par exemple, *fac*-Ir(ppy)₃ : 1 g, 2256 \$, Sigma Aldrich). Les photocatalyseurs organiques représentent donc une alternative intéressante, notamment lorsqu'un procédé photochimique est appliqué à échelle industrielle. Dans le secteur pharmaceutique, les produits finaux sont soumis à une régulation stricte quant à la quantité résiduelle de métaux de transition qu'ils contiennent (exposition journalière permise: *PDE (Class 1B) = Σ(Ir, Os, Rh, Ru) ≤ 100 μg/day*).^{229,230}

La grande diversité structurelle qu'offrent les photocatalyseurs organiques donne accès à une gamme de potentiels d'oxydo-réduction très large.²¹⁶ Des propriétés très différentes sont alors obtenues : on peut citer par exemple les cas extrêmes de la cétone de Michler qui possède un potentiel de réduction très bas (entre -1,84 V et -2,20 V selon le cycle) et du 3-cyano-1-méthylquinolinium, probablement le meilleur oxydant photo-organique connu à ce jour (+ 2,72 V) (Figure 27).

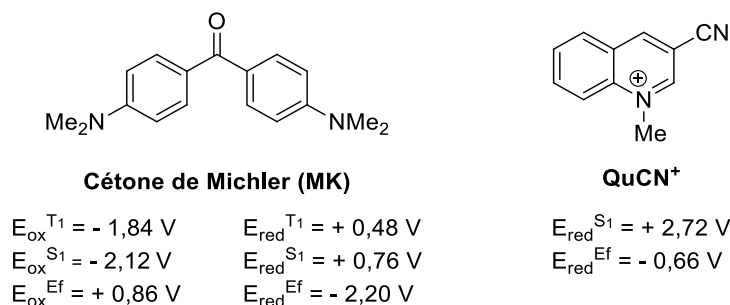


Figure 27. Réducteur et oxydant organiques forts

D'autres photocatalyseurs organiques présentent des potentiels d'oxydo-réduction plus équilibrés, semblables à ceux des complexes de ruthénium ou d'iridium, tels que l'éosine Y ou le rose Bengale par exemple (Figure 23).

3.1.4 L'équation de Stern-Volmer

Afin de déterminer si une réaction a lieu selon un cycle catalytique oxydant ou réducteur, l'étude de la désactivation du catalyseur, aussi appelée étude de Stern-Volmer des noms des deux physiciens qui l'ont décrite, est la méthode de choix.²³¹ Lors de celle-ci, les phénomènes de fluorescence (réaction à partir d'un état S_1) ou de phosphorescence (réaction à partir d'un

état T_1) peuvent être analysés. Nous prendrons ici le cas de la phosphorescence à partir de l'état T_1 .

Le diagramme de Jablonski est rappelé ici pour plus de clarté (Figure 28).

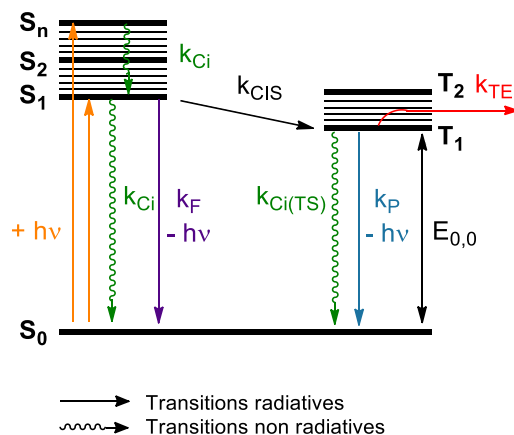


Figure 28. Diagramme de Jablonski

L'étude de Stern-Volmer se base sur la compétition entre deux voies de désactivation possibles du catalyseur : par émission (k_P) ou par transfert d'énergie ou d'un électron (k_{TE}) à une espèce présente en solution qui sera notée Q (*quencher* ou désactivateur).²¹⁹ L'émission d'un catalyseur est une propriété intrinsèque et est donc constante en l'absence d'un désactivateur. Une diminution significative de celle-ci indique qu'une réaction a lieu entre le catalyseur et le désactivateur. Une relation linéaire existe entre la concentration du désactivateur ($[Q]$) et l'intensité de l'émission du catalyseur modélisée par l'équation de Stern-Volmer.

Cette équation peut être démontrée à partir des rendements quantiques de fluorescence ou de phosphorescence d'un catalyseur en l'absence ou en présence d'un désactivateur. Le rendement quantique de phosphorescence correspond à la probabilité que la molécule excitée se désactive par phosphorescence plutôt que par conversion interne ou par réaction avec une espèce présente dans le milieu réactionnel.²³² Cette probabilité peut être décrite ainsi :

$$\Phi_P = \frac{k_{CIS}}{k_{Ci} + k_F + k_{CIS}} * \frac{k_P}{k_{Ci(TS)} + k_P + k_{TE} * [Q]}$$

Le premier terme de cette équation représente la probabilité que la molécule se rende de l'état singulet S_1 à l'état triplet T_1 (k_{CIS}), la voie compétitive étant le retour à l'état fondamental

So par conversion interne (k_{Ci}) ou par fluorescence (k_F). Cette probabilité ne dépend pas du désactivateur mais est intrinsèque au catalyseur utilisé. La constante obtenue sera notée Φ_{CIS} .

$$\Phi_P = \Phi_{CIS} * \frac{k_P}{k_{Ci(TS)} + k_P + k_{TE} * [Q]}$$

Le deuxième terme, quant à lui, correspond à la probabilité que la molécule rendue à l'état T_1 se désactive par phosphorescence. Les voies de désactivation compétitives sont la conversion interne ($k_{Ci(TS)}$) et le transfert d'énergie ou d'un électron (k_{TE}) qui dépend de la concentration de désactivateur présente dans le milieu.

Le ratio du rendement quantique de phosphorescence en l'absence d'un désactivateur ($\Phi_0, [Q] = 0$) et du rendement de phosphorescence en présence de ce dernier ($\Phi, [Q]$) permet de quantifier le phénomène de désactivation lié à Q.

$$\frac{\Phi_{P0}}{\Phi_P} = \frac{\Phi_{CIS} * \frac{k_P}{k_{Ci(TS)} + k_P + k_{TE} * 0}}{\Phi_{CIS} * \frac{k_P}{k_{Ci(TS)} + k_P + k_{TE} * [Q]}}$$

Cette équation peut être simplifiée comme suit :

$$\frac{\Phi_{P0}}{\Phi_P} = 1 + \frac{k_{TE} * [Q]}{k_{Ci(TS)} + k_P}$$

Le temps de vie de l'état triplet T_1 , inversement proportionnel à la somme des constantes de désactivation $k_{Ci(TS)}$ et k_P , est noté τ_0 .²³² La constante liée au transfert d'énergie ou d'un électron (k_{TE}) est habituellement notée k_q (*quenching constant*). L'équation de Stern-Volmer (dans laquelle K_{SV} correspond à la constante de Stern-Volmer) est donc la suivante :

$$\frac{\Phi_{P0}}{\Phi_P} = 1 + k_q * \tau_0 * [Q] = 1 + K_{SV} * [Q]$$

Expérimentalement, l'obtention d'une relation linéaire entre l'intensité d'émission d'un photocatalyseur et la concentration d'un composé chimique indique qu'un transfert mono-électronique ou un transfert d'énergie a lieu entre ces deux espèces. Ainsi, l'étude de Stern-Volmer est un outil très utile pour l'élucidation de mécanismes réactionnels.

3.2 Introduction à la chimie en débit continu

Les concepts liés à la photochimie ayant été présentés, une brève introduction à la chimie en débit continu, outil clé pour le développement du second projet de cette thèse, va être réalisée. La chimie en débit continu implique l'utilisation de tubulures de très petit diamètre plutôt que de verrerie classique. Cette technologie permet d'obtenir un contrôle très précis des paramètres réactionnels et, dans certain cas, de réaliser des réactions non faisables en chimie conventionnelle, aussi appelée *batch*.²³³

3.2.1 Généralités

Dans une réaction en *batch*, les réactifs et le solvant sont ajoutés dans un ballon, soit en une seule fois, soit séquentiellement (dans le cas d'une addition lente par exemple) et sont ensuite mélangés grâce à un agitateur magnétique ou mécanique. La conversion des produits de départ en produit désiré se fait de façon homogène spatialement. Au bout du temps requis, la réaction est neutralisée puis traitée. Le temps entre le début de la réaction et la neutralisation correspond au temps de réaction.

Dans le cas d'une réaction en débit continu, les réactifs **A** et **B** sont acheminés dans le réacteur à l'aide de pompes (Figure 29). La stœchiométrie de la réaction est contrôlée par les débits et la concentration des solutions utilisés. Le mélange de **A** et **B** se fait généralement dans un mélangeur en forme de T avant l'injection dans le réacteur. Ce dernier peut être chauffé ou refroidi, ou bien irradié par une source lumineuse. Le réacteur peut être constitué de tubulures en polymère (PFA (perfluoroalcoxy alcane) ou FEP (perfluoroéthylène propylène)) ou en acier inoxydable selon l'utilisation souhaitée. La réaction évolue de façon spatiale dans le réacteur : en effet, le ratio produit désiré **P** sur mélange de réactifs **A** et **B** sera plus important vers la sortie du réacteur que vers l'entrée de celui-ci. Le temps que passe une section donnée du mélange réactionnel entre l'entrée et la sortie du réacteur est appelé temps de résidence (t_R). Il est à noter que celui-ci est différent du temps total nécessaire à ce que tout le mélange réactionnel traverse le réacteur, appelé temps du procédé (t_P). Un régulateur de pression ou BPR (*Back Pressure Regulator*) est très souvent placé à la sortie du réacteur afin de contrôler la pression à l'intérieur de celui-ci. Cela permet par exemple de garder des espèces chimiques en solution à des

températures où elles devraient être sous forme de gaz. Le produit désiré **P** est récolté en fin de ligne dans un flacon collecteur.

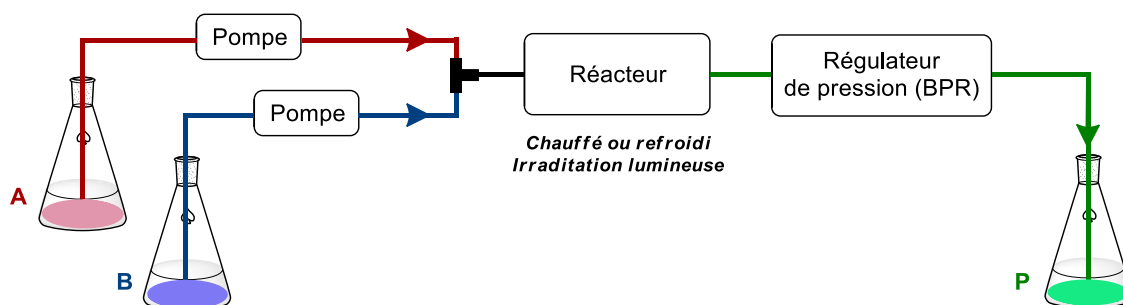


Figure 29. Représentation schématique simplifiée d'un montage de chimie en débit continu

Il est également possible d'ajouter des modules de purification en ligne tel qu'un extracteur liquide-liquide par exemple, afin de pouvoir réaliser des synthèses multi-étapes en débit continu²³⁴⁻²³⁶ ainsi que des modules d'analyses en temps réel tel qu'un spectromètre infrarouge, afin d'optimiser la réaction plus rapidement et plus efficacement ou d'effectuer des études mécanistiques grâce à l'observation d'intermédiaires réactionnels.²³⁷⁻²³⁹

3.2.2 Avantages de la chimie en débit continu

L'utilisation de la chimie en débit continu présente divers avantages comparée à la chimie en *batch*.^{233,240} Cette technologie permet de réaliser des réactions très rapides, de l'ordre de la seconde ou de la milliseconde, ce qui est impossible à mettre en œuvre dans un ballon. Ce domaine de la chimie en débit continu est appelé chimie éclair (*Flash Chemistry*).²⁴¹ Cette chimie permet d'obtenir des réactivités non accessibles en *batch*, faisant de la technologie en débit continu un outil de synthèse puissant. Un exemple pertinent est l'application de la chimie éclair aux réactions impliquant des organométalliques. Le groupe du Pr. Tashida par exemple, a pu réaliser la mono-addition de dérivés de phényllithium sur des oxalates dialkylés pour former les cétones correspondantes.²⁴²

L'emploi de tubulures de très petit diamètre permet un meilleur transfert thermique et donc un meilleur contrôle de la température. En effet, celle-ci est plus homogène que dans un ballon dans lequel la température centrale est plus faible que celle des parois, notamment dans le cas de réactions à grande échelle. L'utilisation de la chimie en débit continu peut présenter

un avantage tant pour les réactions thermiques que cryogéniques. Ces dernières peuvent généralement être réalisées à des températures plus élevées que leur équivalent en *batch*. Ainsi, une équipe de chercheurs de l'entreprise Novartis a décrit la réalisation d'une réaction de Matteson à -30 °C alors que les conditions classiques de température requises pour cette réaction sont de l'ordre de -100 °C.²⁴³ Dans le cas des réactions à hautes températures lesquelles peuvent également être réalisées sous hautes pressions, l'utilisation de la chimie en débit continu permet d'éliminer la phase gazeuse -aussi appelée *Head Space*- présente au-dessus du mélange réactionnel dans la chimie en *batch*. Toutes les espèces sont alors maintenues en solution avec une concentration constante.²⁴⁴

Un des avantages majeurs de la chimie en débit continu est qu'elle permet de mettre en place des procédés plus sécuritaires.²⁴⁵ Le circuit fermé permet de générer et/ou manipuler des espèces très toxiques et réactives telles que du cyanure d'hydrogène,²⁴⁶ du monoxyde de carbone,²⁴⁷ du phosgène,²⁴⁸ des azotures²⁴⁹ ou du diazométhane²⁵⁰ par exemple, sans qu'il y ait de contact avec l'utilisateur. Les espèces sont alors générées en petite quantité et directement consommées, ce qui limite l'accumulation de substances dangereuses et diminue le risque d'accident. La chimie en débit continu permet également de réaliser des réactions très exothermiques de manière plus sécuritaire telles que des réactions de nitration, la chaleur pouvant être dissipée plus efficacement.²⁵¹

Tous les avantages présentés précédemment sont de réels atouts lors de la montée en échelle de réactions chimiques.²⁵² Dans le cas de la chimie en débit continu, la montée en échelle ne signifie pas nécessairement l'augmentation de la taille du réacteur qui peut poser divers problèmes tels que l'agitation et le contrôle de la température, mais l'augmentation du temps du procédé. Ceci permet de considérablement diminuer la taille des installations nécessaires à la synthèse d'API.²⁵³ La technologie en débit continu peut permettre d'obtenir des productions journalières très élevées. En effet, on peut citer l'exemple impressionnant du procédé de synthèse de l'acrylonitrile qui permet d'obtenir 40 tonnes de produit final par jour. De plus, une amélioration du rendement ainsi qu'une diminution des déchets de 15% ont pu être obtenues par rapport au procédé en *batch*.²⁵⁴ Les procédés en débit continu peuvent également constituer une alternative plus verte à leurs analogues en *batch*.^{255,256} Ainsi, au vu des avantages précédents, le groupe du Pr. Roberge a estimé en 2005 que la moitié des procédés réalisés dans

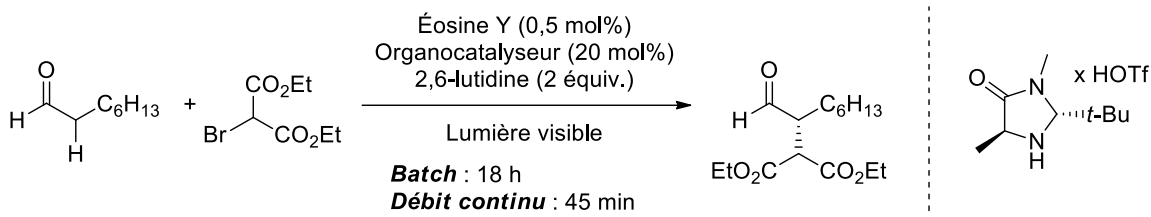
l'industrie pharmaceutique pourraient être améliorés en utilisant la technologie en débit continu.²⁵⁷ Une revue récente de la littérature montre que celle-ci a effectivement trouvé sa place dans ce domaine.²⁵⁸

3.2.3 Photochimie en débit continu

L'avantage le plus pertinent pour ce manuscrit que peut apporter la technologie en débit continu est que celle-ci permet une meilleure irradiation lors de réactions photochimiques.²⁵⁹⁻²⁶¹ En effet, la limitation principale de la photochimie est l'absorption de la lumière par le milieu réactionnel et par la verrerie en elle-même régie par la loi de Beer-Lambert. Ainsi seulement 0,1 à 1% de la lumière émise est transmise sur une distance de 0,1 cm dans des conditions classiques de concentration. Cela signifie que même lors de l'utilisation d'un ballon de 1 cm de diamètre, la majorité du milieu réactionnel n'est pas irradié. Ceci explique que des temps de réactions longs et une agitation importante soient nécessaires pour les réactions photochimiques réalisées en *batch*. De plus, de la verrerie spécialisée en quartz, relativement onéreuse, peut être requise dans le cas d'une irradiation UV.

Dans le cas de la chimie en débit continu, l'utilisation de tubulure de faible diamètre (généralement de 100 à 1000 μm) et perméable à la lumière permet une irradiation optimale et uniforme du mélange réactionnel qui reçoit la quasi-totalité de la lumière émise. Les réactions développées sont donc plus reproductibles et robustes. En effet, leur montée en échelle pose moins de problèmes contrairement à leurs pendants réalisés en *batch*.

De plus, les temps de réaction réduits permettent d'augmenter grandement la productivité d'un processus photochimique. En effet, le groupe du Pr. Zeitler a comparé la productivité d'un réacteur de type *batch* et d'un réacteur constitué de tubulures en FEP dans une réaction d' α -alkylation de l'octanal et a montré qu'une productivité 106 fois supérieure pouvait être obtenue grâce au montage en débit continu tout en conservant le rendement et avec une énantiosélectivité similaire (Figure 30).²⁶²



Type de réacteur	Rendement (ee)	Productivité (mmol.h ⁻¹)
Batch	85% (88%)	0,018
Débit continu	92% (82%)	1,92

Figure 30. Amélioration de la productivité d'une réaction photochimique en utilisant la technologie en débit continu

3.3 Intérêt et synthèse des motifs borocyclopropaniques

Maintenant que les concepts généraux liés à la photochimie et à la technologie en débit continu ont été présentés, une introduction plus spécifique liée à la chimie pertinente pour le projet sera effectuée. Dans un premier temps, l'intérêt que présente l'incorporation d'un motif cyclopropanique dans une molécule sera présenté. Ensuite, les propriétés synthétiques et intrinsèques des acides boroniques seront mises en avant. Pour finir, l'état de l'art en ce qui concerne la synthèse de borocyclopropanes sera dressé afin de situer la méthodologie développée par rapport à la littérature existante.

3.3.1 Le motif cyclopropanique

3.3.1.1 Généralités

En tant que plus petit carbocycle, le motif cyclopropanique présente une tension de cycle importante qui lui confère des propriétés structurales, électroniques et chimiques uniques.²⁶³ En effet, les liaisons C-C d'un cyclopropane possèdent un caractère plus proche de celui d'une liaison double que de celui d'une liaison simple, ce qui lui apporte une réactivité particulière. De plus, la structure tridimensionnelle rigide du motif cyclopropanique permet une bonne définition spatiale des substituants. Au vu des propriétés intrinsèques du motif cyclopropanique,

il n'est pas étonnant que ce dernier soit présent dans de nombreuses molécules naturelles et synthétiques.

3.3.1.2 Le motif cyclopropanique dans la nature

Différents produits naturels complexes contenant un motif cyclopropanique ont pu être isolés à partir de plantes, de champignons ou de microorganismes.^{264,265} Ces derniers appartiennent à plusieurs classes de molécules telles que les terpènes, les stéroïdes ou les alcaloïdes par exemple. Dans de nombreux cas, les composés isolés présentent des activités biologiques intéressantes diverses (Figure 31). On peut citer par exemple l'Hypocoprine C, un sesquiterpène isolé du champignon *H. rostrata* aux propriétés antibactériennes²⁶⁶ et la (+)-Ptaquiloside isolée de la fougère *P. aquilinum* aux propriétés anticancéreuses.²⁶⁷ L'Euphorbactine, un diterpène à la structure sans précédent, dans laquelle 5 cycles sont fusionnés, a pu être isolée de la racine *E. micratina* et a présenté une activité d'inhibition de la protéase du VIH-1.²⁶⁸ Deux autres exemples intéressants sont ceux du Klyflaccistéroïde E, un stéroïde issu du corail *K. flaccidum* aux propriétés cytotoxiques²⁶⁹ et de l'alcaloïde Jawsamycine, comportant quatre motifs cyclopropaniques, produit par la bactérie *S. fervens* HP-891 aux propriétés antifongiques.²⁷⁰

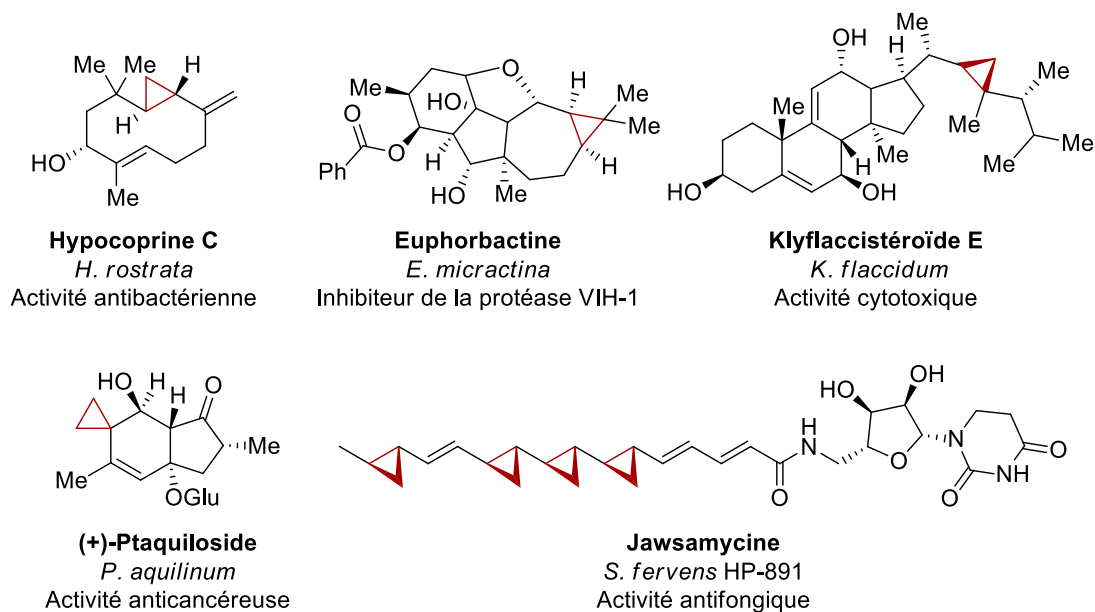


Figure 31. Exemples de produits naturels comportant un ou plusieurs motif(s) cyclopropanique(s)

3.3.1.3 Le motif cyclopropanique dans les composés d'intérêt pharmaceutique

L'intérêt d'introduire un motif cyclopropanique dans la structure d'une molécule biologiquement active a été réalisé dans les années 1960, notamment suite à la synthèse de la naltrexone, un antagoniste des opiacés.²⁷¹ Depuis, ce motif n'a cessé de prendre de l'ampleur dans le secteur pharmaceutique et est désormais quasiment systématiquement considéré dans les études de relation structure-activité (SAR).²⁷² En effet, il a été montré en 2014 que le cyclopropane était le 10^{ème} carbocycle le plus retrouvé dans les composés d'intérêt pharmaceutique.²⁷³ Ce grand succès est dû au fait que ses caractéristiques singulières permettent souvent d'améliorer les propriétés pharmacocinétiques d'une molécule active. Ainsi, le motif cyclopropanique peut influencer sur différents paramètres cruciaux dans le développement d'un candidat médicament dont quelques exemples seront présentés ci-dessous (Figure 32).

Le motif cyclopropanique est souvent utilisé en tant que bioisostère d'une double liaison, d'un cycle aromatique ou du groupement *gem*-diméthyle. Lors du développement d'un composé actif pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le remplacement de ce dernier (composé A) par un cyclopropane (composé B) a permis une augmentation spectaculaire de l'activité.²⁷⁴ Le cliché de diffraction des rayons-X d'un co-cristal entre le composé B et l'enzyme cible a montré une interaction quasi-parfaite expliquant ce gain important d'activité.

Du fait de sa structure tridimensionnelle, le motif cyclopropanique induit une restriction de la conformation qui peut être bénéfique lorsque celle-ci permet de projeter les groupements pharmacophores d'une molécule dans les sites actifs de la cible. Un bon exemple de cette propriété est le développement de la molécule Tasimelteon, commercialisée sous le nom Hetlioz[®], pour le traitement de l'insomnie.²⁷⁵ Cette molécule a été conçue par analogie avec la mélatonine connue pour réguler le sommeil et le cycle circadien par interaction avec les récepteurs MT-1 et MT-2. Des études de modélisation moléculaire ont montré que les pharmacophores importants à l'activité étaient le groupement méthoxy ainsi que le groupement amide (groupements en bleu) et qu'une distance de six carbones entre ces deux motifs donnait des résultats optimaux. L'introduction d'un cyclopropane comme lien entre ces deux groupements ainsi que la rigidification apportée par l'introduction d'un motif dihydrobenzofurane plutôt qu'un 5-méthoxy-indole ont permis de contraindre la molécule dans

une configuration donnée et d'ainsi mieux combler les poches formées par les sites actifs de la cible.

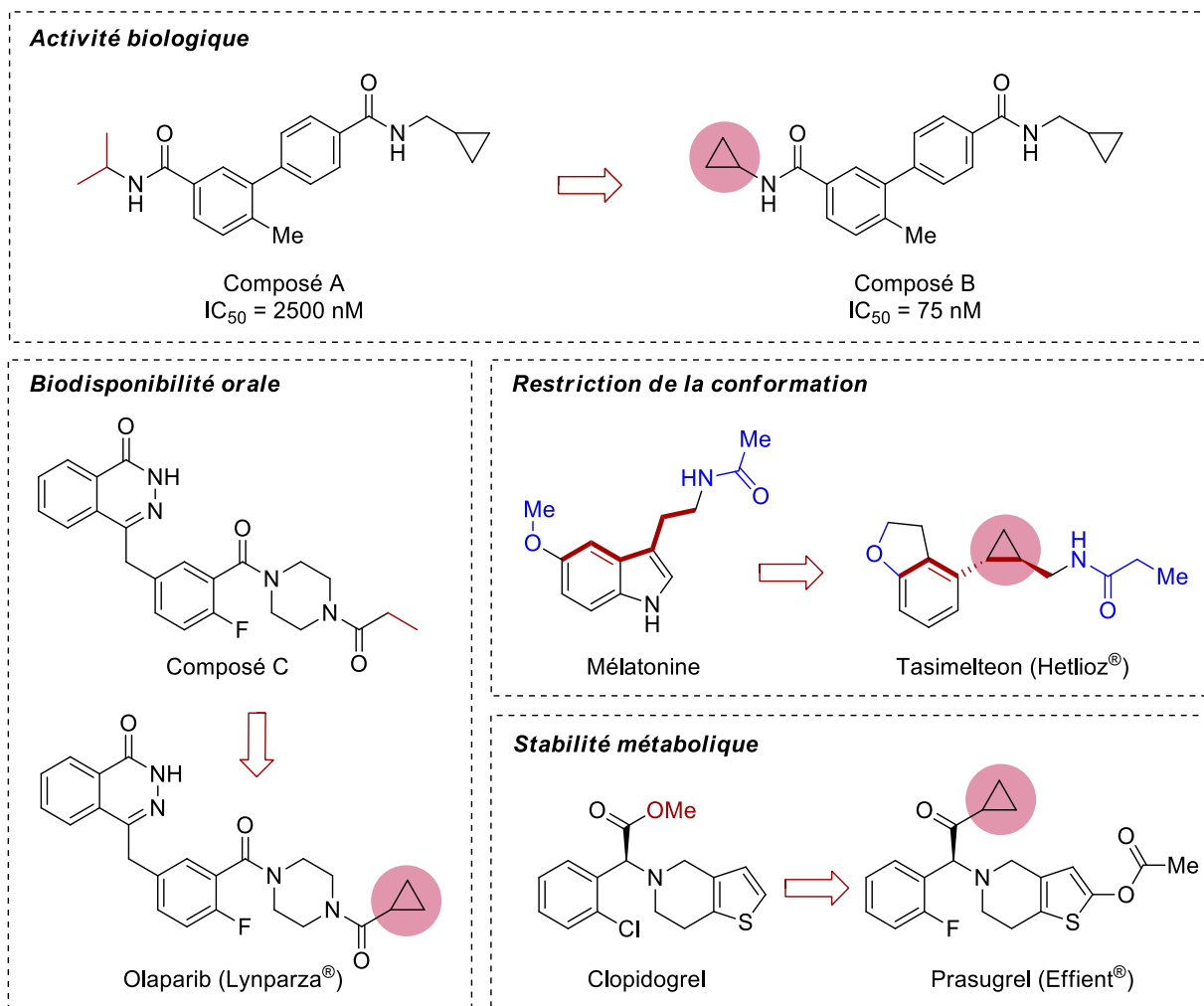


Figure 32. Exemples d'amélioration des propriétés pharmacocinétiques par incorporation d'un motif cyclopropanique dans une molécule

Le motif cyclopropanique est également souvent utilisé pour limiter la métabolisation d'un composé actif par les estérases et les cytochromes. C'est dans cette optique qu'a été développé l'antiagrégant plaquettaire de troisième génération Prasugrel (Effient®), approuvé par la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2009.²⁷⁶ En effet, son prédécesseur le Clopidogrel comportait un ester méthylique lequel était hydrolysé en acide carboxylique engendrant ainsi

une perte d'activité. L'introduction d'une cétone cyclopropylique a permis de supprimer cette voie de désactivation pour favoriser la formation du métabolite actif obtenu par ouverture du thiophène.

Finalement, le motif cyclopropanique peut également avoir une influence sur l'administration d'un médicament. En effet, le remplacement du groupement éthyle du composé C par un cyclopropane a permis d'améliorer grandement son absorption orale tout en conservant ses propriétés bioactives.²⁷⁷ Ainsi en 2014, l'anticancéreux Olaparib (Lynparza®) a pu être commercialisé sous forme orale, facilitant grandement la prise du traitement.

Les exemples présentés précédemment ne sont qu'un infime échantillon de molécules actives possédant un motif cyclopropanique : de nombreux autres exemples d'amélioration des propriétés pharmaco-cinétiques suite à l'introduction de ce dernier existent dans la littérature. Pour conclure, le motif cyclopropanique est un outil important pour les chimistes médicaux lors de la recherche de nouveaux candidats médicaments.

3.3.2 Les acides et esters boroniques

Au vu de l'importance du motif cyclopropanique, il est intéressant de pouvoir l'incorporer facilement dans une molécule plus complexe. Pour ce faire, la présence d'un acide ou d'un ester boronique sur ce motif est une stratégie de choix. En effet, les acides boroniques offrent d'importantes possibilités de diversification qui seront présentées dans la prochaine section.

3.3.2.1 Propriétés synthétiques

Les composés organoborés sont des espèces stables au potentiel synthétique très riche qui permettent d'accéder à divers produits fonctionnalisés (Figure 33).^{278,279} Du fait de leur capacité à transmétaller, les acides boroniques ont pu être appliqués à la synthèse de liaisons C-C grâce au couplage croisé de Suzuki-Miyaura, réaction qui a révolutionné la manière de former ce type de liaisons et qui a valu le prix Nobel de chimie en 2010 au Pr Suzuki.²⁸⁰ Depuis sa découverte en 1979, cette réaction n'a cessé d'être améliorée pour étendre sa portée et permet désormais tant l'utilisation de dérivés aromatiques que de dérivés aliphatiques.²⁸¹⁻²⁸³ Un autre couplage croisé, le couplage de Chan-Lam-Evans, permet, quant à lui, de former une liaison

entre un atome de carbone et un hétéroatome tel qu'un atome d'azote, un atome d'oxygène ou un atome de soufre.²⁸⁴⁻²⁸⁶ Les espèces organoborées permettent également la synthèse d'alcools par hydroxydéboronation²⁸⁷ ou peuvent être homologués par réaction de Matteson.^{288,289} La capacité de former un *ate*-complexe de bore, sur laquelle se base la réaction de Matteson, ouvre le champ synthétique qu'offrent ces composés et a permis, par exemple, le développement de réactions de formation de liaisons C-C non métallo-catalysées.^{290,291}

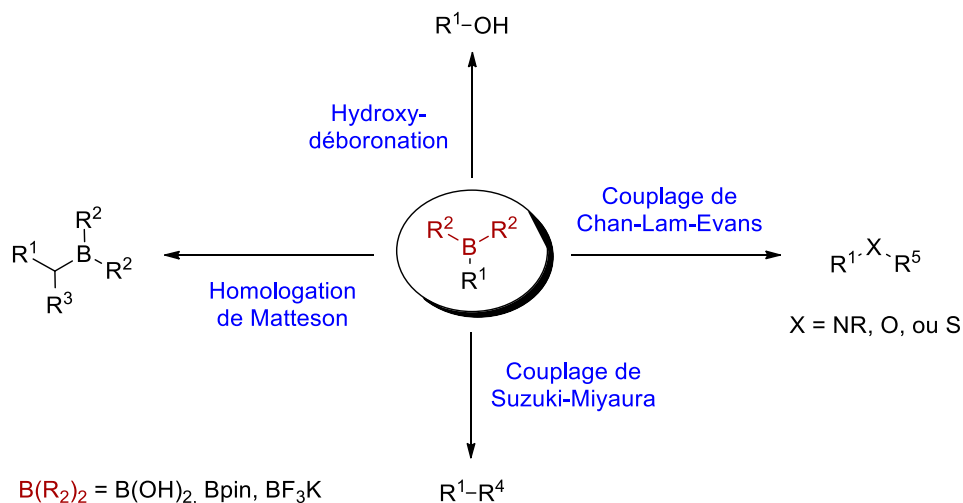


Figure 33. Propriétés synthétiques des composés organoborés

3.3.2.2 Propriétés intrinsèques

Les acides boroniques ont longtemps été considérés uniquement en tant qu'intermédiaires de synthèse dans le développement de molécules bioactives, leur potentiel intrinsèque restant inexploité. Cette vision a toutefois changé en 2003, lors de l'approbation du Bortezomib (Velcade[®]) par la FDA pour le traitement du myélome multiple, une forme de cancer du sang (Figure 34).^{292,293} Depuis, différentes études ont montré que des molécules organoborées pouvaient présenter des activités biologiques diverses telles qu'antibactérienne ou antifongique par exemple.^{294,295}

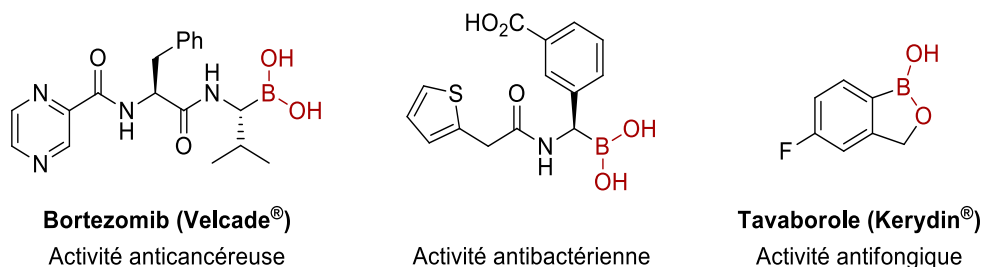


Figure 34. Exemples de molécules bioactives organoborées

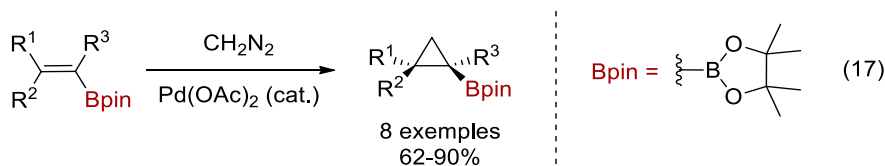
3.3.3 Synthèse de borocyclopropanes : état de l'art

L'intérêt des motifs borocyclopropaniques ayant été démontré ci-dessus, un état de l'art de la synthèse de ces composés sera présenté dans les prochaines sections.²⁹⁶ Les stratégies de synthèse de borocyclopropanes peuvent être divisées en trois catégories : les méthodes de cyclopropanation de boronates vinyliques, les méthodes de fonctionnalisation d'un motif cyclopropanique existant et les méthodes de cyclopropanation que l'on peut appeler directes, dans lesquelles le cycle à trois chaînons est formé simultanément à l'installation de la fonction ester ou acide boronique.

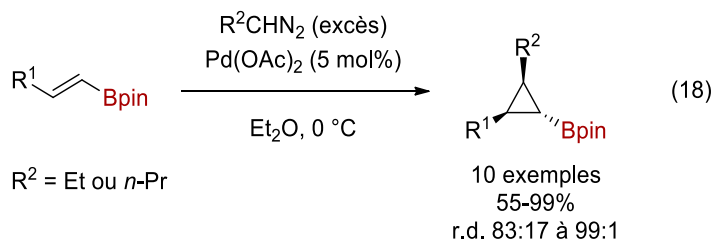
3.3.3.1 Cyclopropanation de boronates vinyliques

3.3.3.3.1 Par décomposition de composés diazoïques

La méthode la plus ancienne de préparation de cyclopropyl boronates est par réaction d'un composé diazoïque tel que le diazométhane en présence d'une quantité catalytique de palladium sur un boronate vinylique (éq 17).²⁹⁷



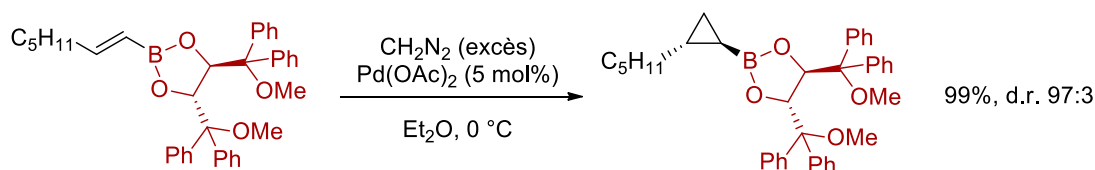
Bien que le diazométhane soit le plus utilisé, le groupe du Pr. Markó a montré en 2002 qu'il était possible d'utiliser un diazoalcane afin d'obtenir un cyclopropane 1,2,3-substitué avec un bon contrôle de la diastéréosélectivité (éq 18).²⁹⁸



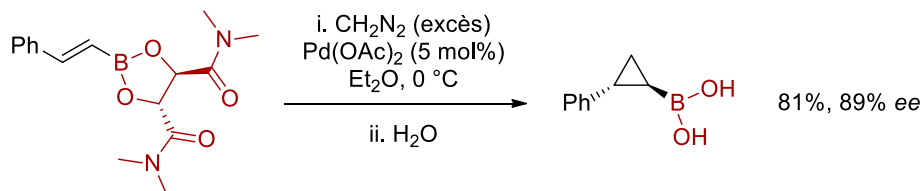
Une autre avancée dans le développement de cette réaction a été l'emploi d'un dérivé d'acide boronique comportant un auxiliaire chiral. On peut citer notamment les contributions des groupes du Pr. Pietruska, qui a utilisé un diol dérivé du tartrate de diméthyle^{299,300} et du Pr. Deng, qui a employé le *N,N,N',N'*-tétraméthyltartramide (TMTA) (Schéma 30).³⁰¹ Dans le cas de la méthodologie développée par le groupe du Pr. Pietruska, l'ester boronique obtenu est trop stable pour être directement engagé dans un couplage croisé de Suzuki-Miyaura. Une déprotection à l'aide de tétrahydruroaluminat de lithium (LiAlH₄) puis d'une hydrolyse acide permet d'obtenir l'acide boronique libre. Dans le cas de l'utilisation du TMTA, une hydrolyse *in situ* peut être réalisée, le TMTA étant plus labile.

Schéma 30. Utilisation d'un auxiliaire chiral pour la synthèse de borocyclopropanes

Groupe du Pr. Pietruska



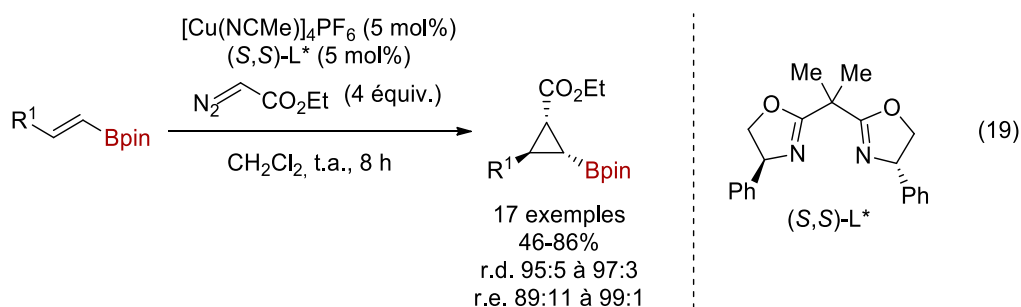
Groupe du Pr. Deng



La réaction de décomposition de composés diazoïques tolère plusieurs autres dérivés d'acides boroniques usuels tels que les boronates vinyliques de type MIDA (acide *N*-méthyliminodiacétique)^{302,303} ou les esters boroniques vinyliques de cathécol par exemple.³⁰⁴

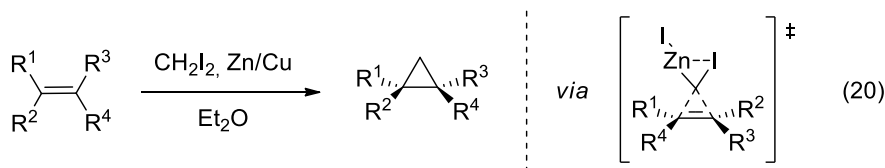
Très récemment, le groupe du Pr. Caballero a rapporté une version diastéréosélective et énantiosélective de cette réaction à partir d'esters boroniques de pinacol (éq 19).³⁰⁵ Dans cette

méthodologie, la chiralité n'est pas apportée par les substituants portés par l'atome de bore mais par le catalyseur. En effet, un complexe chiral à base de cuivre (I) et d'une *bis*-oxazoline est utilisé ici plutôt que de l'acétate de palladium et a permis d'obtenir d'excellentes dia- et énantiosélectivités. La réaction n'a néanmoins été appliquée qu'à un composé diazoïque stabilisé, le diazoacétate d'éthyle.



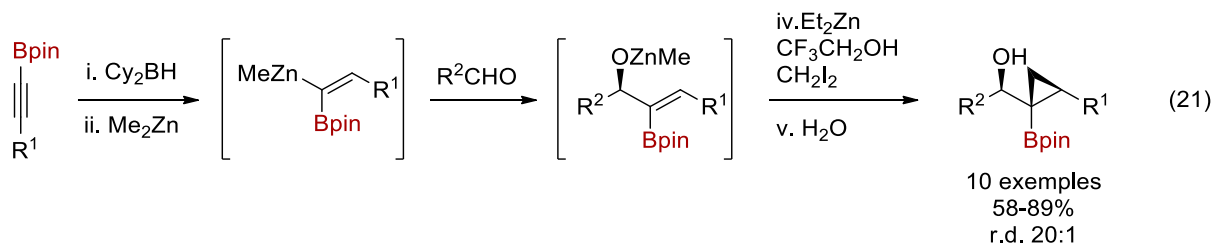
3.3.3.3.2 Par réaction de Simmons-Smith

La réaction de Simmons-Smith, découverte en 1958, permet la synthèse de cyclopropanes à partir d'une oléfine sur laquelle réagit un carbénoïde de zinc par transfert d'un méthylène.³⁰⁶ Dans la réaction originale, ce dernier a été formé par réaction du diiodométhane avec le couple Zn/Cu dans l'éther diéthylique. Cette transformation passe par un état de transition de type « papillon » et permet la synthèse stéréospécifique de cyclopropanes diversement substitués, la stéréochimie de l'oléfine de départ étant conservée (éq 20).³⁰⁷



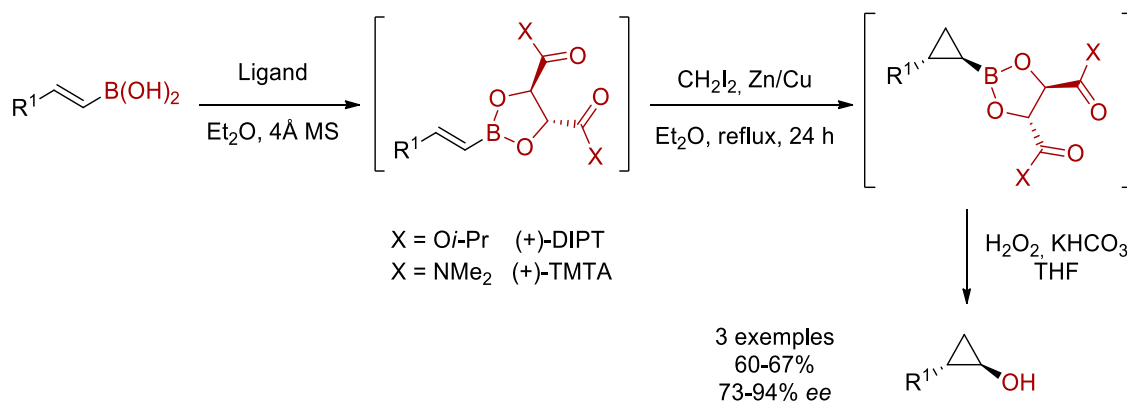
Lorsque cette réaction est appliquée à une oléfine comportant un dérivé d'acide boronique, elle permet la synthèse d'un borocyclopropane. En 2009, le groupe de Pr. Walsh a décrit une méthodologie de synthèse de borocyclopropanes se basant sur cette stratégie en utilisant des alcynylboronates en tant que précurseurs de boronates vinyliques (éq 21).³⁰⁸ Une réaction d'hydroboration en présence du dicyclohexyl borane suivie d'un échange bore-zinc permet de former un intermédiaire bimétallique capable de réagir sur un aldéhyde. L'alcolate de

zinc généré peut ensuite servir de groupement directeur pour la réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith sur le boronate vinylique. Cette réaction tandem permet d'obtenir les produits désirés avec de bons rendements de manière diastéréosélective.



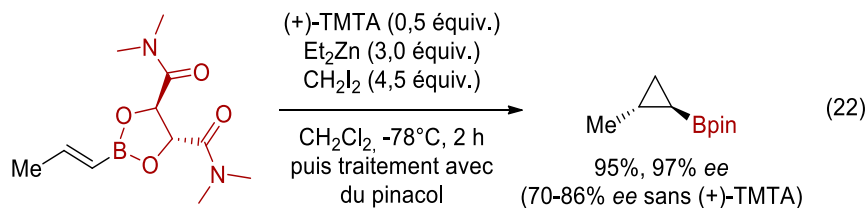
Ce type de réaction peut aussi être réalisé de manière énantiosélective grâce à l'ajout d'un auxiliaire chiral sur l'atome de bore tel que le TMTA évoqué précédemment ou le diisopropyl tartrate (DIPT), par exemple. Le premier exemple de ce type de réaction a été décrit par le groupe du Pr. Imai en 1990 (Schéma 31).³⁰⁹ Dans cette méthodologie, les borocyclopropanes obtenus n'ont pas été isolés mais directement oxydés en leurs cyclopropyl alcools correspondants. Il a été postulé que la stéréosélectivité provenait d'une chélation entre l'atome de zinc et le carbonyle présent sur le ligand, induisant une différenciation faciale.

Schéma 31. Utilisation d'un auxiliaire chiral dans la réaction de Simmons-Smith



En 2013, le groupe du Pr. Krauss a également utilisé le TMTA comme ligand chiral dans une réaction de Simmons-Smith. Il a été montré que, bien qu'induisant une bonne énantiosélectivité, l'utilisation de ce groupement seul donnait des résultats variables.^{310,311}

L'ajout de 0,5 équivalent de (+)-TMTA a permis l'obtention du cyclopropane désiré avec un excellent rendement de 95% et un excellent excès énantiomérique de 97% (éq 22). Une réaction de transestérification *in situ* est réalisée afin d'obtenir l'ester boronique de pinacol plus stable.



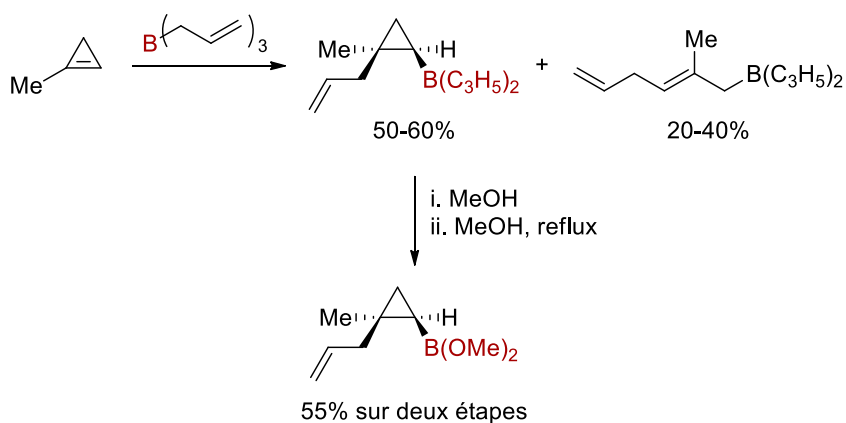
Il est intéressant de noter que la formation de borocyclopropanes par réaction de Simmons-Smith a pu être appliquée à la synthèse d'un cyclopropanol chiral sur une échelle de 34 kg.³¹²

3.3.3.2 Fonctionnalisation de cyclopropènes et de cyclopropanes

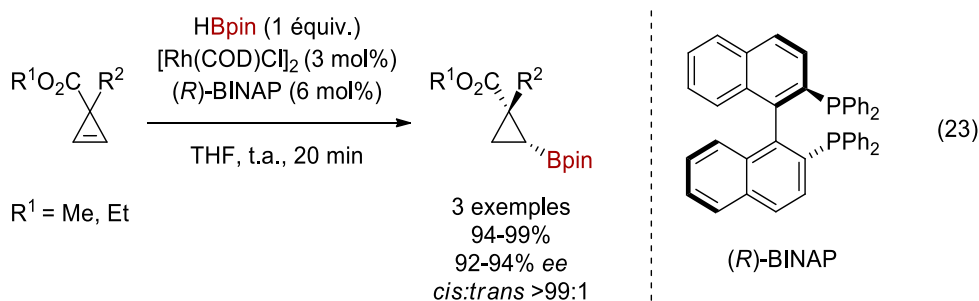
3.3.3.2.1 Désymétrisation de cyclopropènes

En 1971, le groupe du Pr. Bubnov a publié la première synthèse diastéréoselective de borocyclopropanes par réaction de *cis*-carboration de cyclopropènes en présence d'un trialkylborane (Schéma 32).³¹³ Le borocyclopropane désiré est obtenu avec un rendement moyen, le produit d'ouverture étant formé comme produit secondaire. La structure du produit obtenu a pu être mise en évidence par deux réactions d'oxydation successives afin de former un cyclopropyl diméthoxyboronate.

Schéma 32. Carboration du 1-méthylcyclopropène



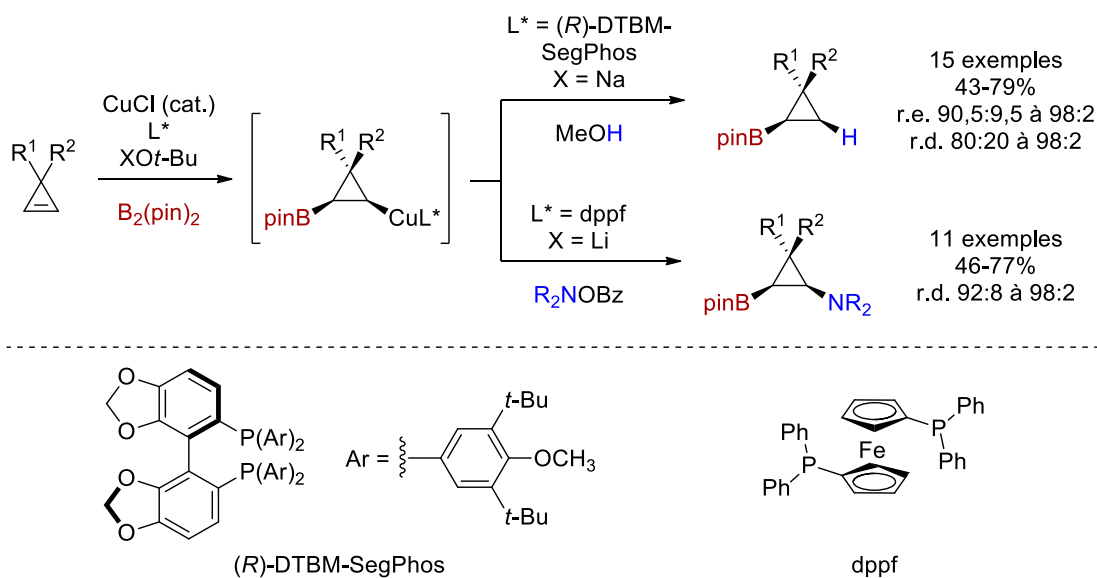
En 2003, le groupe du Pr. Gevorgyan a publié une méthodologie de synthèse énantiosélective de borocyclopropanes par réaction d'hydroboration de cyclopropènes catalysée par un complexe de rhodium (éq 23).³¹⁴ Les produits désirés sont obtenus avec d'excellents rendements et d'excellentes énantiosélectivités en présence de (*R*)-BINAP et de pinacol borane. Cette réaction nécessite cependant la présence d'un ester méthylique ou éthylique et ne tolère aucune substitution sur la double liaison. En effet, le remplacement de l'ester méthylique par un groupement phényle cause une chute de rendement et d'énantiosélectivité, le produit désiré étant obtenu avec 65% de rendement et un excès énantiomérique de 58%.



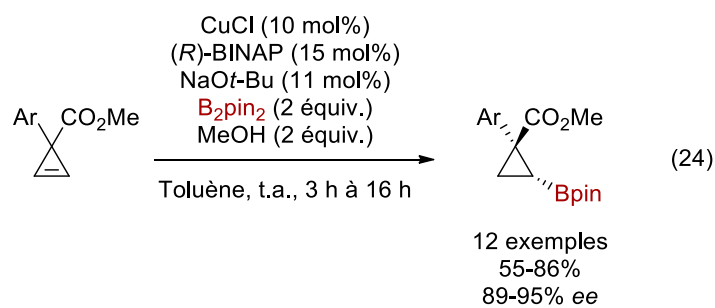
Le groupe du Pr. Tortosa, quant à lui, a utilisé un complexe chiral de cuivre (I) en tant que catalyseur pour la synthèse dia- et énantiosélective de borocyclopropanes (Schéma 33).³¹⁵ La réaction passe par un organocuprate intermédiaire qui permet d'obtenir le produit d'hydroboration par réaction avec le méthanol présent en excès. Cet intermédiaire peut également être piégé par une *O*-benzoyl-*N,N*-dialkylhydroxylamine afin d'obtenir un boroaminocyclopropane très fonctionnalisé. Les produits d'hydroboration désirés sont obtenus avec des rendements allant de moyens à bons et de très bonnes dia- et énantiosélectivités en utilisant (*R*)-DTBM-SegPhos en tant que ligand.

Dans le cas des produits d'aminoboration, les phosphines chirales testées lors de l'optimisation n'ont pas permis d'induire une énantiosélectivité. Les produits ont néanmoins pu être obtenus avec de très bonnes diastéréosélectivités en utilisant un ligand de type ferrocène.

Schéma 33. Réaction de borocupration développée par le groupe du Pr. Tortosa



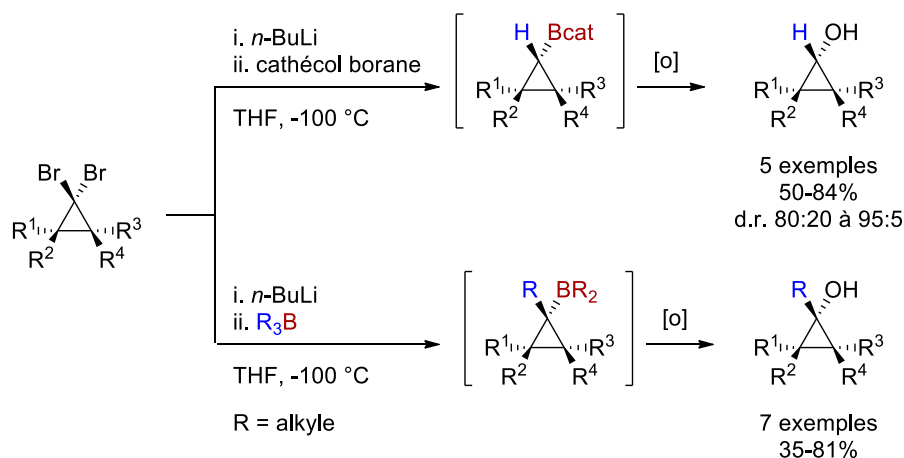
La même année, le groupe du Pr. Lin a publié une méthodologie très similaire, employant (R) -BINAP en tant que ligand plutôt que (R) -DTBM-SegPhos (éq 24).³¹⁶ Dans ce cas-ci, la réaction semble limitée aux cyclopropènes comportant un ester méthylique.



3.3.3.2.2 Borylation de cyclopropanes par échange halogène-métal

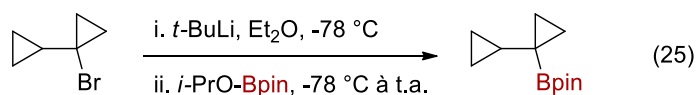
En 1985, le groupe du Pr. Danheiser a décrit la synthèse diastéroselective de cyclopropanols à partir des borocyclopropanes correspondants obtenus par réaction d'échange halogène métal sur des cyclopropanes *gem*-dibromés (Schéma 34).³¹⁷

Schéma 34. Synthèse de cyclopropanols par réaction d'échange halogène-métal suivie d'une réaction d'oxydation



L'échange s'effectue à une température très basse de -100 °C afin de former un cyclopropyllithium qui peut ensuite s'additionner sur l'espèce borée pour former un *ate*-complexe. Ce dernier réalise alors une migration 1,2 qui déplace le deuxième atome de brome. L'utilisation d'un alkyllborane permet ainsi la synthèse d'alcools *gem*-substitués. Les borocyclopropanes intermédiaires n'ont malheureusement pas pu être isolés par manque de stabilité.

Les cyclopropyl boronates peuvent être obtenus en utilisant une source plus stable de bore, telle que *i*-PrOBpin qui permet d'obtenir directement l'ester boronique de pinacol, ou B(OMe)₃ ou B(O*i*-Pr)₃ qui permettent d'obtenir l'acide boronique libre après hydrolyse acide (éq 25).^{318,319}

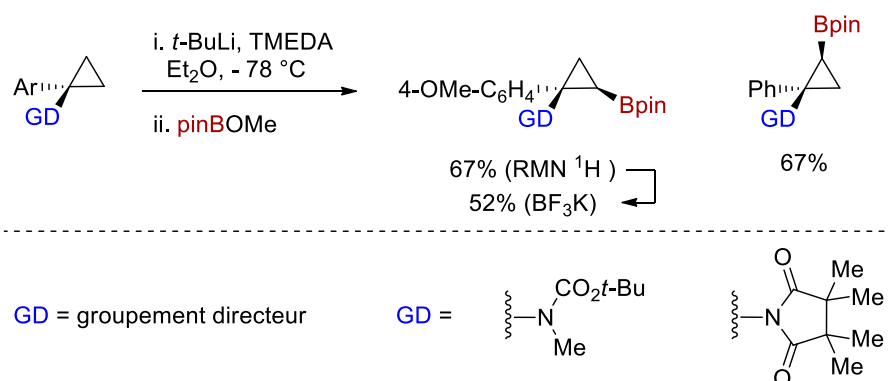


3.3.3.2.3 Borylation de cyclopropanes par métallation dirigée

Une stratégie de synthèse similaire à l'échange halogène-métal a été employée par les groupes des Prs. Snieckus et Kananovich qui ont rapporté en 2019 une réaction de métallation dirigée de cyclopropylamides (Schéma 35).³²⁰ Le groupement amide sert de groupement directeur dans la réaction de lithiation. Le choix de ce dernier permet un contrôle total de la

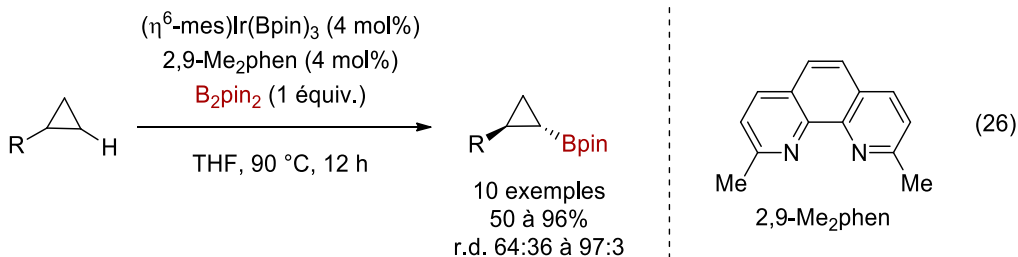
régiosélectivité, les positions 2 et 3 pouvant être atteintes sélectivement. Cette méthodologie a également été appliquée à la formation de liaisons C-C, C-Si, C-I et C-S.

Schéma 35. Métallation dirigée de cyclopropylamides

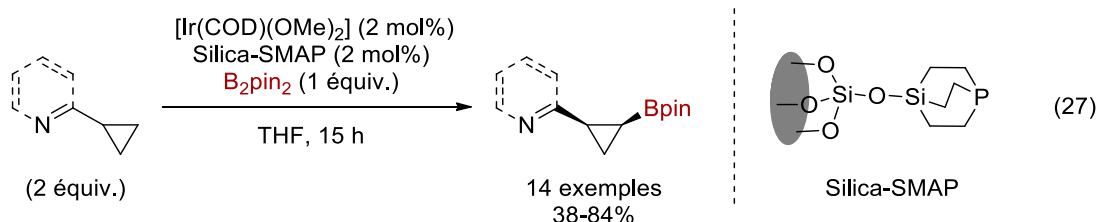


3.3.3.2.4 Borylation de cyclopropanes par fonctionnalisation de liaisons C-H

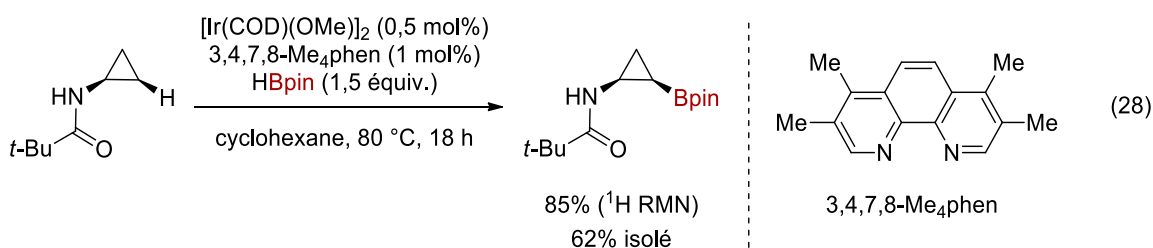
L'activation et la fonctionnalisation de liaisons C-H est une méthodologie attractive pour la synthèse de borocyclopropanes. Le premier exemple de borylation de cyclopropanes par fonctionnalisation de liaisons C-H a été publié par le groupe du Pr. Hartwig en 2013 (éq 26).³²¹ Dans la méthodologie développée, un complexe d'iridium est utilisé en tant que catalyseur en présence d'un ligand de type phénanthroline et de *bis*(pinacolato)dibore. La réaction se produit sélectivement sur une des liaisons C-H cyclopropaniques et non sur les liaisons C-H méthyliques présentes dans certains exemples. Il a été montré que la diastéréosélectivité était dépendante de la taille du substituant porté par le cyclopropane alors que les rendements dépendaient des propriétés électroniques de ce dernier. Dans tous les cas, le borocyclopropane *trans* est obtenu de façon majoritaire.



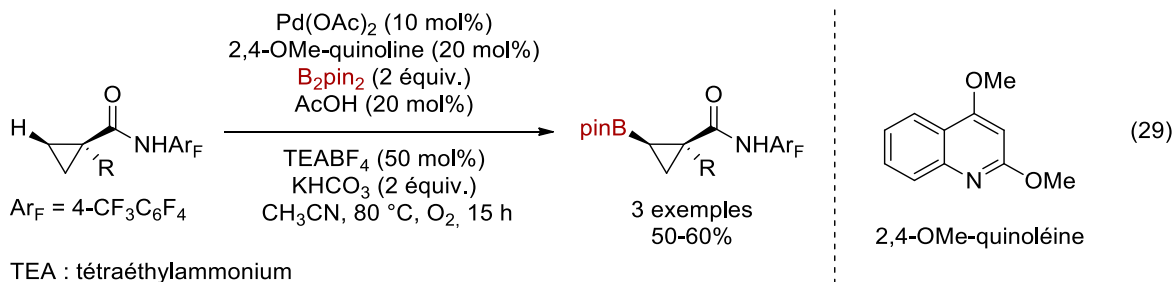
Le groupe du Pr. Sawamura, quant à lui, a étudié la réaction de borylation de cyclopropanes comportant un groupement azoté tel qu'un hétérocycle, une oxime ou un amide (éq 27).³²² Ce dernier sert de groupement directeur afin d'obtenir les borocyclopropanes *cis*, contrairement à la méthodologie développée par le groupe du Pr. Hartwig. Une autre particularité de cette réaction est l'utilisation d'un ligand de type monophosphine supporté sur de la silice.



Les groupes des Prs. Itami et Yamaguchi se sont basés sur une stratégie similaire pour le développement d'une réaction tandem de borylation/arylation (éq 28).³²³ Dans ce cas-ci, le groupement pivaloyle s'est avéré être le seul groupement directeur permettant d'obtenir le produit désiré avec un bon rendement. Le cyclopropane obtenu a pu être isolé avec 62% de rendement ou directement engagé dans une réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura avec le 1-bromo-4-iodobenzène afin d'obtenir le cyclopropane arylé correspondant avec 35% de rendement sur deux étapes.

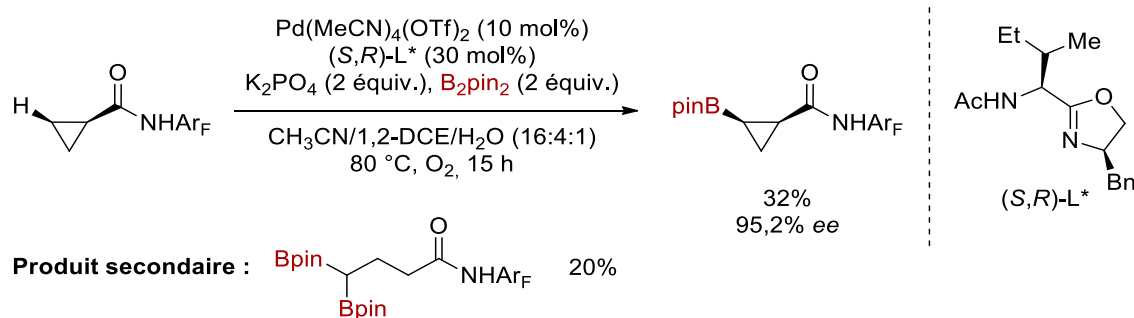


En 2016, le groupe du Pr. Yu a développé une réaction de borylation de liaisons C-H catalysée par un complexe de palladium en présence d'un ligand de type quinoléine (éq 29).³²⁴ Le choix de ce dernier s'est avéré crucial afin d'accélérer l'activation de la liaison C-H et d'éviter la décomposition des produits borylés par réaction de transmétallation avec le catalyseur de palladium. Cette méthodologie permet d'obtenir les borocyclopropanes désirés de manière diastéréosélective avec des rendements moyens.



Un an plus tard, les conditions ont pu être adaptées à la synthèse énantiosélective d'un borocyclopropane en utilisant un ligand chiral de type oxazoline (Schéma 36).³²⁵ Le produit désiré a pu être synthétisé avec une excellente énantiosélectivité de 95,5%. Malheureusement, le rendement obtenu est faible dû à la formation d'un produit secondaire d'ouverture diborolé.

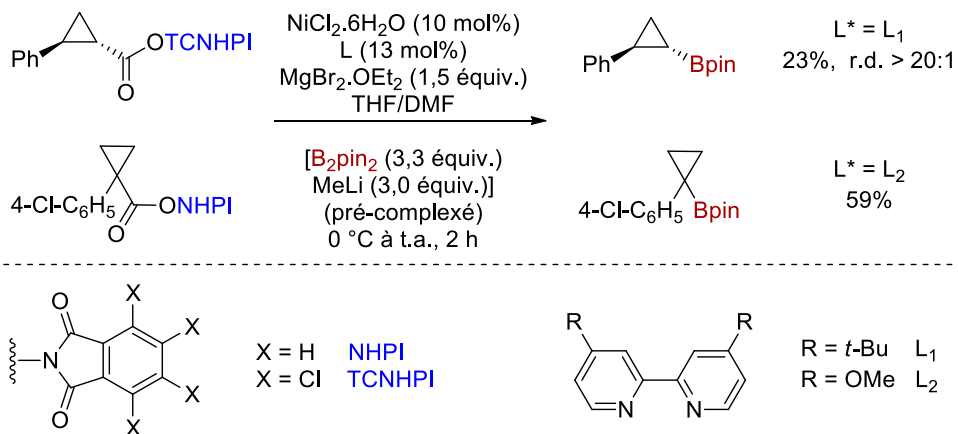
Schéma 36. Borylation énantiosélective d'un cyclopropane par activation d'une liaison C-H



3.3.3.2.5 Décarboxylation borylante de cyclopropanes

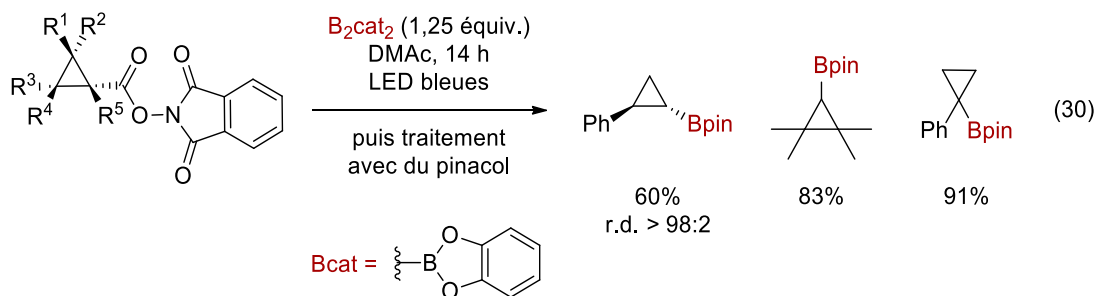
En 2017, le groupe du Pr. Baran a développé une méthodologie de décarboxylation borylante catalysée par un complexe de nickel en présence d'un ligand de type bipyridine (Schéma 37).³²⁶ Celle-ci permet l'obtention d'un ester boronique à partir d'un acide carboxylique par décarboxylation de ce dernier ayant été préalablement activé sous forme d'un ester de *N*-hydroxyphthalimide (NHPI), suivie d'une borylation à l'aide d'un complexe formé à partir de *bis*(pinacolato)dibore et de méthyl lithium. La réaction a pu être appliquée à un grand nombre de substrats comportant un acide carboxylique primaire, secondaire ou tertiaire.

Schéma 37. Décarboxylation borylante développée par le groupe du Pr. Baran



Parmi l'exemplification faite, deux borocyclopropanes ont été synthétisés. Dans le cas du dérivé de styrène, l'ester de tétrachloro-*N*-hydroxyphthalimide (TCNHPI), plus réactif que le NHPI, a dû être utilisé. Le produit désiré a été obtenu avec un rendement faible mais une excellente diastéréosélectivité, conservée lors de la réaction. L'utilisation d'un acide carboxylique tertiaire permet de stabiliser l'intermédiaire réactionnel : le borocyclopropane correspondant a pu être obtenu avec un rendement de 59%.

Un mois après, le groupe du Pr. Aggarwal a également publié une méthodologie de décarboxylation borylante (éq 30).³²⁷ La réaction se base sur l'activation de l'acide carboxylique sous la forme d'un NHPI mais se fait dans des conditions photochimiques et non par catalyse en présence d'un métal de transition. Aucun catalyseur n'est nécessaire, l'espèce photochimiquement active étant formée par complexation entre le *bis*-(cathécolato)dibore et le diméthylacétamide utilisé en tant que solvant. L'ester boronique de cathécol, peu stable, est transestérifié *in situ* pour former l'ester boronique de pinacol qui est alors isolé. Trois cyclopropanes ont pu être synthétisés par cette méthode avec de bons à excellents rendements. De plus, la réaction est énantiospécifique.

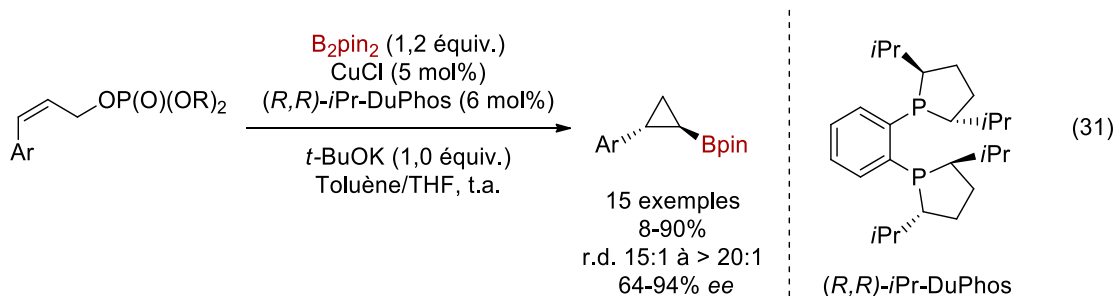


3.3.3.3 Méthodologies de borocyclopropanation directe

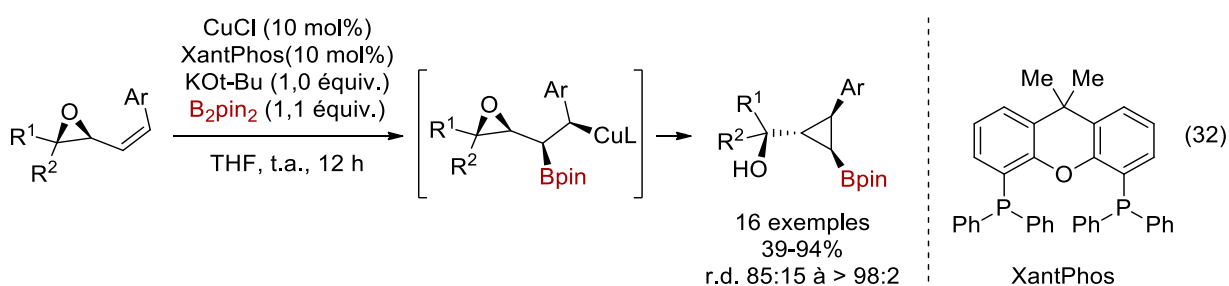
Les deux types de stratégies présentées précédemment nécessitent la synthèse préalable d'un boronate vinylique ou d'un cyclopropane, ce qui constitue leur principale limitation. Les méthodologies qui seront décrites dans les sections suivantes permettent l'installation de la fonction ester boronique simultanément à la formation du cycle à 3 chaînons.

3.3.3.3.1 Réactions de borocupration de phosphates et d'époxydes allyliques

En 2010, le groupe du Pr. Ito a développé une méthodologie de synthèse dia- et énantiosélective de borocyclopropanes par réaction de borocupration de phosphates allyliques (éq 31).³²⁸ Cette réaction est catalysée par un complexe de cuivre formé à partir du chlorure de cuivre (I) et du (*R,R*)-*i*Pr-DuPhos. Suite à la réaction de cupration de l'oléfine, l'organocuprate obtenu peut réaliser une réaction de substitution nucléophile en éliminant le groupement phosphate. Dans le cas d'une oléfine (*Z*), les borocyclopropanes *trans* sont obtenus avec de bons rendements ainsi que de bonnes dia- et énantiosélectivités. Il est intéressant de noter que, dans le cas d'une oléfine (*E*), la configuration du produit final peut être modulée par le ligand utilisé : le (*R,R*)-*i*Pr-DuPhos permet d'obtenir le produit *cis* alors que le (*R,R*)-QuinoxP permet d'obtenir le produit *trans*.

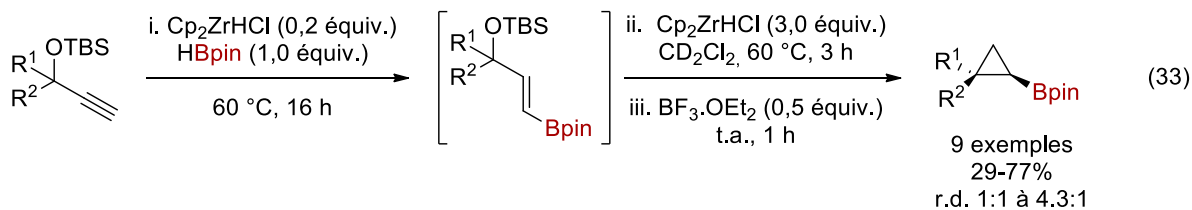


Très récemment, le groupe du Pr. Tortosa a également développé une méthodologie se basant sur une réaction de borocupration (éq 32).³²⁹ Dans ce cas-ci, la réaction a été appliquée à des époxydes allyliques. L'attaque nucléophile de l'organocuprate sur l'époxyde permet l'ouverture de celui-ci, concomitante à la création du motif cyclopropanique. L'utilisation d'un ligand présentant un angle de chélation important tel que le XantPhos a permis d'obtenir le produit désiré sélectivement. La méthodologie développée est stéréospécifique et permet d'accéder sélectivement aux différents stéréoisomères possibles : la stéréochimie de l'époxyde de départ ainsi que de la double liaison dictant celle du produit final.



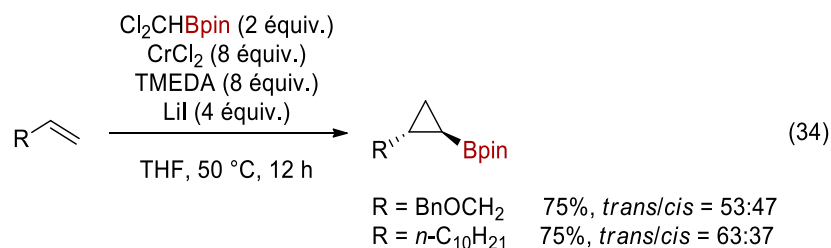
3.3.3.3.2 Réaction de d'hydroboration/hydrozirconation d'éthers silylés propargyliques

Le groupe du Pr. Talbot, quant à lui, a utilisé une stratégie de réactions tandem d'hydroboration/hydrozirconation pour la synthèse de borocyclopropanes (éq 33).³³⁰ Les produits de départ choisis sont des éthers silylés propargyliques qui subissent, dans un premier temps, une réaction d'hydroboration catalysée par le réactif de Schwartz. Dans un second temps, une hydrozirconation du boronate vinylique intermédiaire obtenu est réalisée avec le même réactif, cette fois-ci ajouté en excès. L'organozirconium ainsi obtenu peut réaliser une fermeture de cycle par élimination de l'éther silylé suite à une activation par le trifluorure de bore étheré. Les borocyclopropanes désirés sont obtenus avec de bons rendements mais de faibles diastéréosélectivités. La réaction est néanmoins énantiospécifique : en effet, lorsque que l'éther silylé de départ comporte un centre chiral, celui-ci est inversé dans le produit final suite à la réaction de S_N2 (de 96 à 98% *ee*). Les borocyclopropanes obtenus ont pu être directement engagés dans une réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura, permettant la synthèse monotopie en 4 étapes de cyclopropanes 1,2-substitués.

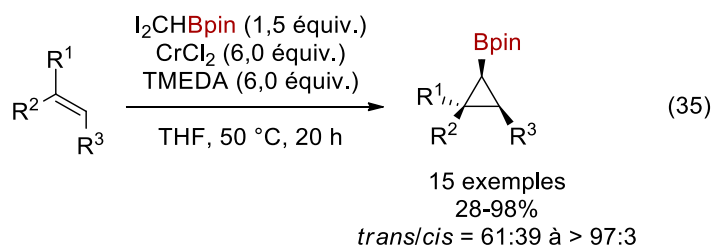


3.3.3.3 Utilisation d'un carbénoïde de chrome

Le groupe du Pr. Takai a étudié l'utilisation de dérivés du dichlorométhane pour synthétiser des cyclopropanes comportant un hétéroatome tel qu'un atome d'iode ou de silicium. Deux exemples de borocyclopropanation ont également été rapportés (éq 34).³³¹ La réaction développée nécessite un excès de chrome qui permet de former un carbène ou un carbénoïde, selon les deux mécanismes proposés, avec le 2-(dichlorométhyl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane. Il a été montré que l'ajout d'iodure de lithium était nécessaire à la réaction afin de former le dérivé iodé *in situ*, les iodures étant connus pour réagir plus rapidement avec les sels de chrome (II) que les chlorures. Les borocyclopropanes ont pu être obtenus avec de bons rendements mais des diastéréosélectivités très faibles.



Une dizaine d'années plus tard, le même groupe a publié une méthodologie très similaire utilisant le composé diiodé directement plutôt que le composé dichloré (éq 35).³³² La réaction a alors pu être exemplifiée à la synthèse de quinze borocyclopropanes obtenus avec des rendements allant de bons à excellents. Les diastéréosélectivités observées sont bonnes dans le cas de substituants de type alkyle mais faibles lors de l'utilisation de substituants de type aromatique.



Cette stratégie de synthèse est très intéressante car, contrairement aux autres méthodologies de synthèse directe présentées précédemment, elle ne nécessite pas l'utilisation d'un produit de départ particulier mais est réalisée sur des oléfines. Cependant, elle présente l'inconvénient majeur d'utiliser un large excès de chrome, connu pour sa toxicité.

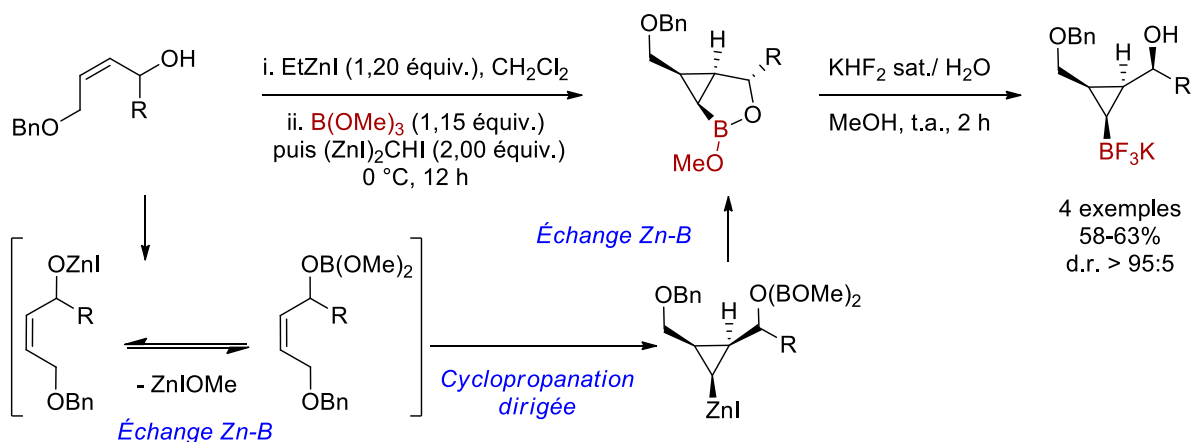
3.3.3.4 Précédents de borocyclopropanation dans le groupe du Pr. Charette

Plusieurs méthodologies de synthèse de borocyclopropanes ont été développées au sein de notre groupe de recherche. Selon les méthodologies, ces derniers ont pu être isolés ou ont été utilisés directement en tant qu'intermédiaires de synthèse.

3.3.3.4.1 Synthèse de cyclopropyl trifluoroborates

Les travaux de maîtrise de Simon Mathieu ont permis de développer une synthèse de cyclopropyl trifluoroborates par réaction de Simmons-Smith (Schéma 38).³³³ La stratégie employée se base sur une méthodologie développée précédemment au sein de notre groupe de recherche permettant la synthèse de zinciocyclopropanes 1,2,3-substitués en utilisant un carbénoïde *gem*-dizincique.³³⁴ Dans un premier temps, l'alcool allylique est déprotoné pour former un alcoolate de zinc. Suite à l'ajout de borate de triméthyle, ce dernier subit un échange zinc-bore qui conduit à l'obtention d'un alcoolate de bore capable de diriger la réaction de cyclopropanation pour former le zinciocyclopropane intermédiaire. Ensuite, survient un deuxième échange zinc-bore intramoléculaire permettant d'obtenir un ester borinique. Il est important de noter que cet échange se fait avec rétention de configuration. Les esters boriniques obtenus n'étant pas très stables, ils ont été convertis sous forme de trifluorates de potassium. Les borocyclopropanes ont ainsi pu être isolés avec des rendements moyens mais d'excellentes diastéréosélectivités : il est intéressant de noter que tous les substituants se trouvent en position *cis* les uns par rapport aux autres.

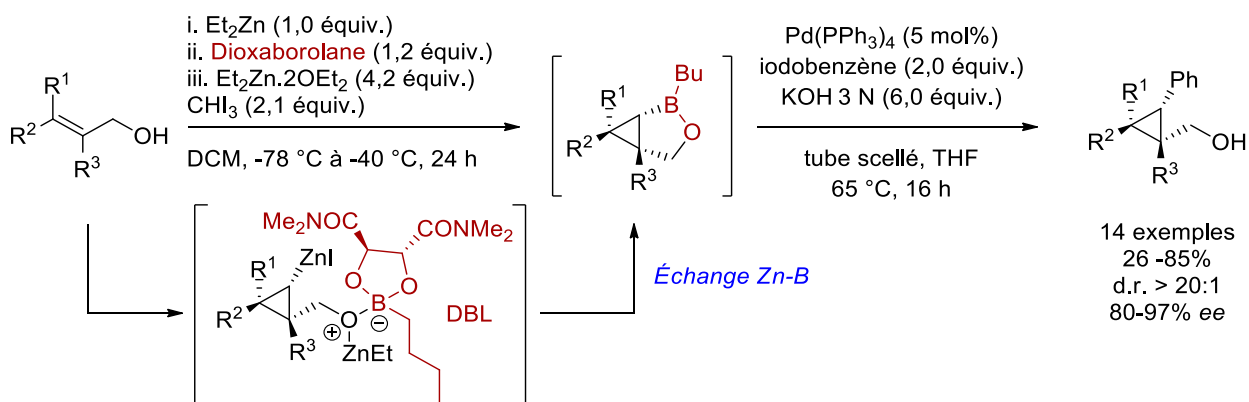
Schéma 38. Synthèse de cyclopropyl trifluoroborates par réaction de Simmons-Smith



3.3.3.4.2 Synthèse dia- et énantiosélective de cyclopropanes 1,2,3-substitués

Les travaux de thèse de Lucie Zimmer ont permis de développer une version énantiosélective de la méthodologie présentée précédemment. Pour ce faire, une espèce borée comportant un auxiliaire chiral a été utilisée au lieu du borate de triméthyle : le dioxaborolane (DBL) (Schéma 39).³³⁵

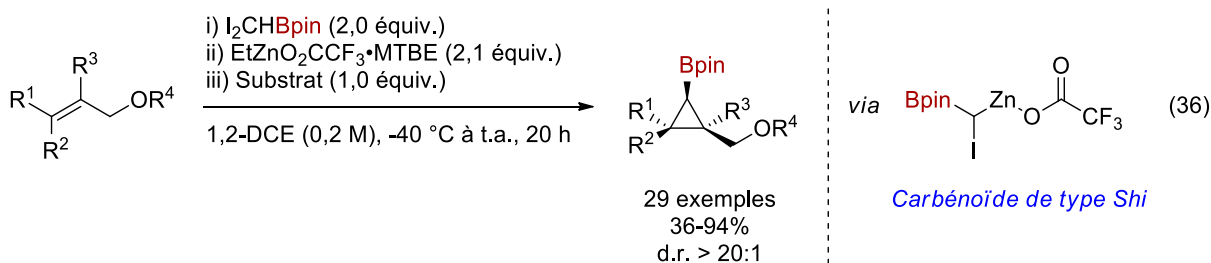
Schéma 39. Synthèse dia- et énantiosélectives de cyclopropanes 1,2,3-substitués par réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura sur des cyclopropyl borinates formés *in situ*



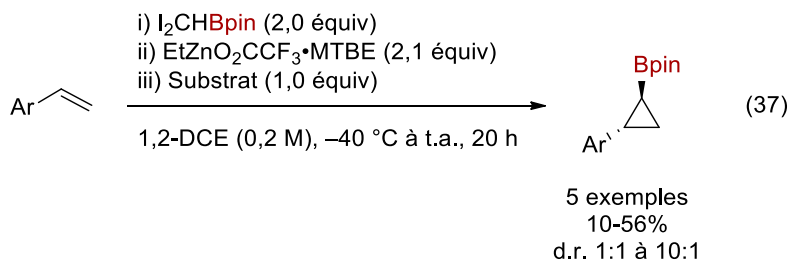
Ce dernier joue à la fois le rôle de groupement directeur capable de contrôler l'énantiosélectivité du produit final et de source stœchiométrique de bore pour la formation *in situ* d'un cyclopropyl borinate, directement engagé dans une réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura. Cette méthodologie permet la synthèse de cyclopropanes 1,2,3-substitués avec d'excellentes dia- et énantiosélectivités.

3.3.3.4.3 Borocyclopropanation diastéréosélective d'éthers allyliques et de styrènes

Les travaux de thèse de Guillaume Benoit ont conduit au développement d'une réaction de borocyclopropanation directe grâce à l'élaboration d'un nouveau réactif diodé portant une fonction ester boronique : le 2-(diiodométhyl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane (éq 36).³³⁶ Ce dernier a permis de générer un carbénoïde de type Shi rendant ainsi possible une cyclopropanation de Simmons-Smith en présence d'un dérivé d'alcool allylique protégé. La méthodologie développée a pu être appliquée à une série d'éthers allyliques avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités. Plusieurs groupements protecteurs de l'alcool allylique ont pu être utilisés tels qu'un groupement benzyle et deux groupements silylés. De plus, la réaction s'est avérée être tolérante à plusieurs groupements fonctionnels sensibles tels qu'un acétate, un phthalimide, un ester, un nitrile ou un azoture.



La méthodologie a également été appliquée à des styrènes (éq 37). Dans ce cas-ci, les produits désirés ont été obtenus avec des rendements moyens et de faibles diastéréosélectivités.



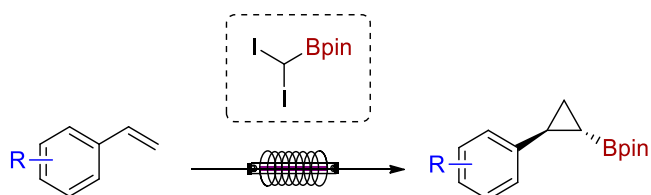
Les borocyclopropanes synthétisés ont ensuite pu être engagés dans des réactions de couplage croisé de Suzuki-Miyaura avec la 3-bromopyridine et l'iodobenzène ainsi que dans une réaction d'hydroxy-déboronation.

3.3.4 Présentation et objectifs du projet

La méthodologie de synthèse de borocyclopropanes développée par Guillaume Benoit est élégante et très efficace mais présente néanmoins plusieurs inconvénients. En effet, elle nécessite la manipulation d'un réactif extrêmement pyrophorique, le diéthylzinc, et requiert donc des conditions strictement anhydres. De plus, le carbénoïde doit être formé dans des conditions cryogéniques. Ces contraintes peuvent limiter l'utilisation de cette méthodologie, en particulier à grande échelle. De plus, des rendements allant de faibles à moyens ont été obtenus dans le cas des styrènes.

Ainsi, une autre stratégie de synthèse de ces composés employant le réactif diiodé développé a été envisagée : l'utilisation d'une approche photochimique (Schéma 40). En effet, les liaisons C-I sont connues pour être labiles en présence d'irradiation lumineuse. Cette deuxième génération de borocyclopropanation directe permettrait une synthèse plus sécuritaire et plus verte des produits désirés. Comme présenté dans cette introduction, l'emploi de la technologie en débit continu est un atout lors du développement d'une réaction photochimique ; celle-ci sera donc favorisée. Les objectifs du projet sont les suivants : le développement d'une synthèse de borocyclopropanes rapide, sécuritaire et robuste, réalisée dans des conditions douces et sans métal de transition.

Schéma 40. Stratégie de borocyclopropanation directe photochimique envisagée



- **Procédé simple et sécuritaire**
- **Temps de réaction court**
- **Sans métal de transition**
- **Montée en échelle fiable**

Chapitre 4 : Développement d'une méthodologie de synthèse photochimique de borocyclopropanes

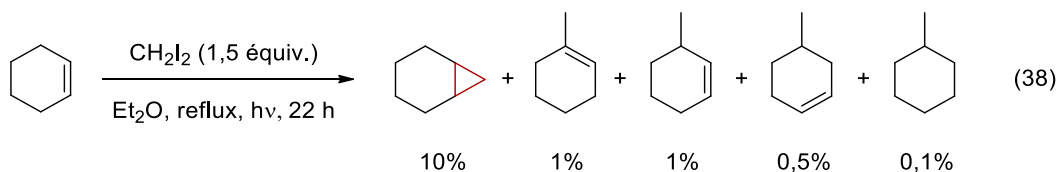
Ce chapitre est consacré au développement d'une réaction de borocyclopropanation directe photochimique utilisant la technologie en débit continu. Avant de présenter la méthodologie en tant que telle, un état de l'art de la synthèse photochimique de cyclopropanes sera effectué. Ensuite, la méthodologie développée sera discutée. Il est important de noter que les études préliminaires ont été réalisées par Guillaume Benoit : les conditions qu'il a obtenues ont servi de base à ce projet. Dans un premier temps, l'optimisation qui a conduit à l'amélioration de ces conditions sera présentée. Dans un second temps, l'étendue réactionnelle de la réaction sera décrite. Finalement, les études mécanistiques réalisées seront détaillées.

4.1 Synthèses photochimiques de cyclopropanes : état de l'art

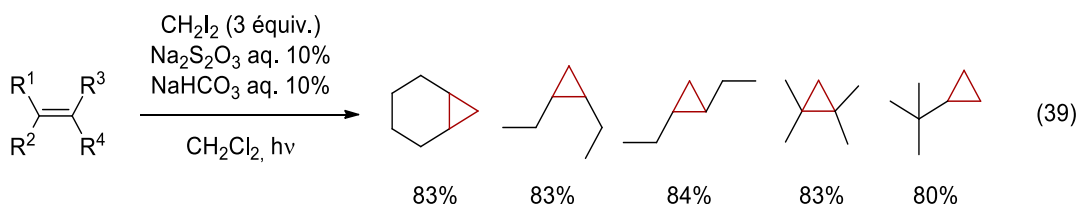
Les premières synthèses photochimiques de cyclopropanes ont été réalisées en 1965 et 1978 en utilisant une source d'irradiation ultraviolette. Ce domaine est alors resté inexploité pendant plus de 40 ans, avant que la première cyclopropanation photorédox ne soit décrite en 2015. La plupart des méthodologies connues aujourd'hui ont été développées entre 2017 et 2018, montrant un essor important très récent de l'utilisation de la chimie photorédox pour la synthèse de cyclopropanes.³³⁷

4.1.1 Travaux séminaux : cyclopropanation sous irradiation UV

La première preuve de concept en ce qui concerne la synthèse de motif cyclopropanique par réaction photochimique a été rapportée par le groupe du Pr. Simmons en 1965.³³⁸ Celle-ci consiste en la photolyse du diiodométhane par irradiation UV en présence de cyclohexène. Pour ce faire, une lampe à mercure à basse pression a été employée en tant que source lumineuse. Lorsque la réaction a été réalisée dans l'éther diéthylique en utilisant de la verrerie en quartz, le norcarane a pu être observé à hauteur de 10% (éq 38). Plusieurs isomères de méthylcyclohexène et de méthylcyclohexane ont également été obtenus en plus faible quantité.

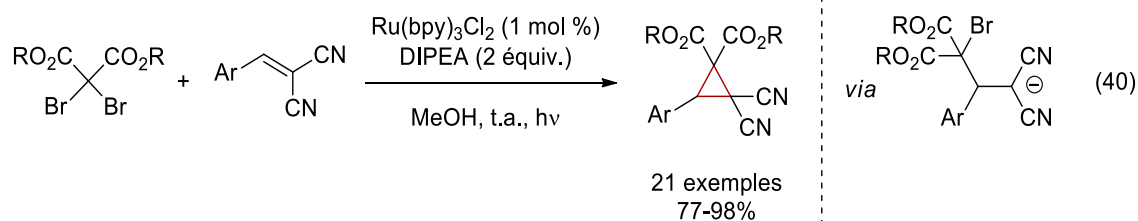


En 1978, le groupe du Pr. Kropp a également étudié la cyclopropanation d'oléfines par du diiodométhane sous irradiation UV. Ces travaux ont résulté d'une modification des conditions originales présentées précédemment et ont permis d'augmenter significativement les rendements (éq 39).³³⁹ Dans cette méthodologie, le diéthyl éther a été substitué par du dichlorométhane et un excès de diiodométhane a été utilisé. De plus, une solution aqueuse contenant 10% de thiosulfate de sodium et 10% de bicarbonate de sodium a été ajoutée. Il a été montré que cette réaction était peu sensible à l'encombrement stérique et permettait donc la synthèse de cyclopropanes à partir d'une oléfine tétra-substituée.

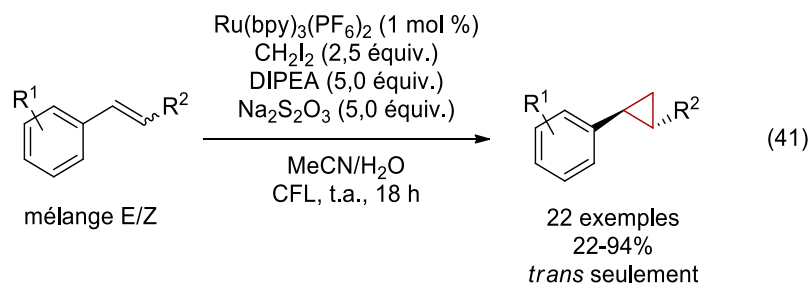


4.1.2 Cyclopropanation par catalyse photorédox

Le premier exemple de cyclopropanation réalisée par catalyse photorédox a été publié par le groupe du Pr. Guo en 2015 (éq 40).³⁴⁰ Cette réaction se base sur l'utilisation de dibromomalonates en tant que réactif de cyclopropanation. Ces derniers sont des précurseurs de carbanions stabilisés qui peuvent être formés par deux transferts mono-électroniques successifs avec le complexe de ruthénium utilisé en tant que photocatalyseur. Une fois le carbanion formé, celui-ci peut s'additionner sur l'accepteur de Michael afin de créer un nouveau carbanion stabilisé. Celui-ci réalise ensuite une substitution nucléophile de type S_N2 éliminant un bromure et permettant la formation du cycle à 3 chaînons. Cette réaction a pu être appliquée à un grand nombre de benzylidènes malonitriles et a donné les cyclopropanes désirés avec d'excellents rendements.

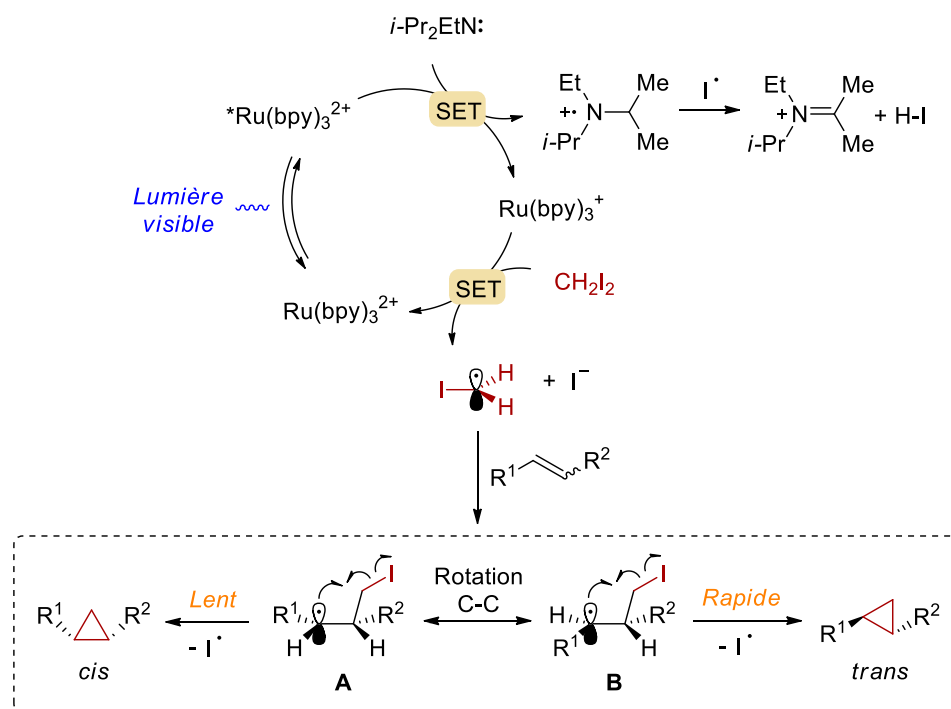


En 2017, le groupe du Pr. Suero a développé une réaction photochimique permettant la synthèse stéréoconvergente de cyclopropanes à partir de dérivés de styrènes et de diiodométhane catalysée par un complexe de ruthénium (éq 41).³⁴¹ La réaction, réalisée sur un mélange d'oléfines (*E*) et (*Z*), permet l'obtention des cyclopropanes *trans* sélectivement avec des rendements allant de moyens à excellents. Il est à noter que du thiosulfate de sodium est ajouté ici pour neutraliser les espèces I_3^- et I_2 formées au cours de la réaction. En effet, ces dernières sont connues pour désactiver l'état excité du complexe de ruthénium utilisé.

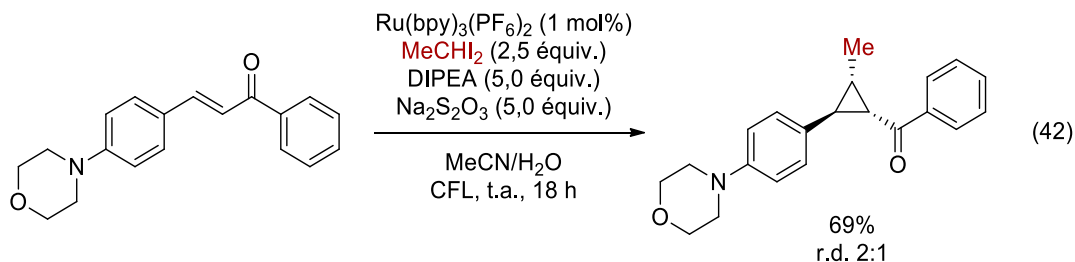


La réaction développée passe par un mécanisme photorédox identique à celui expliqué dans la section 3.1.2 du chapitre 3 de ce manuscrit (Schéma 41). La *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) est utilisée ici en tant que réducteur sacrificiel capable de réagir avec le catalyseur de ruthénium excité. Le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ ainsi formé peut ensuite réduire le diiodométhane générant un radical iodométhyle, lequel s'additionne sur l'oléfine présente en solution. Deux intermédiaires sont alors formés : **A** et **B**. Ces derniers sont en équilibre du fait de la libre rotation de la liaison C-C. Il a été postulé que la réaction de fermeture de cycle conduisant au cyclopropane est rapide dans le cas de l'intermédiaire **B**, dans lequel les substituants sont en relation *trans* l'un par rapport à l'autre, alors que celle-ci est lente dans le cas de l'intermédiaire **A**, ce qui a pour conséquence de déplacer l'équilibre vers l'intermédiaire **B**.

Schéma 41. Mécanisme postulé pour la réaction développée par le groupe du Pr. Suero

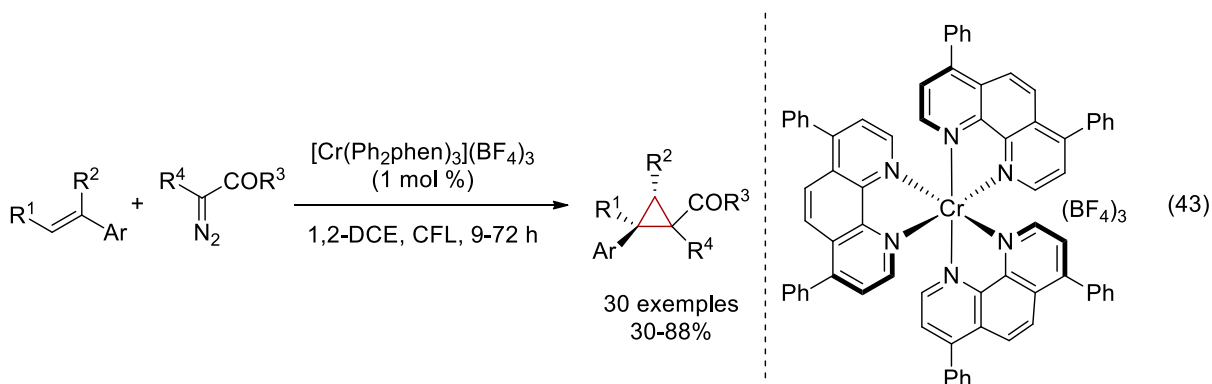


La même année, les mêmes conditions ont également été appliquées à des substrats de type chalcone et ont permis d'obtenir les cyclopropanes correspondants avec des rendements allant de moyens à excellents.³⁴² Il est intéressant de noter que le 1,1-diiodoéthane a pu être utilisé au lieu du diiodométhane afin d'obtenir un cyclopropane 1,2,3-substitué (éq 42).



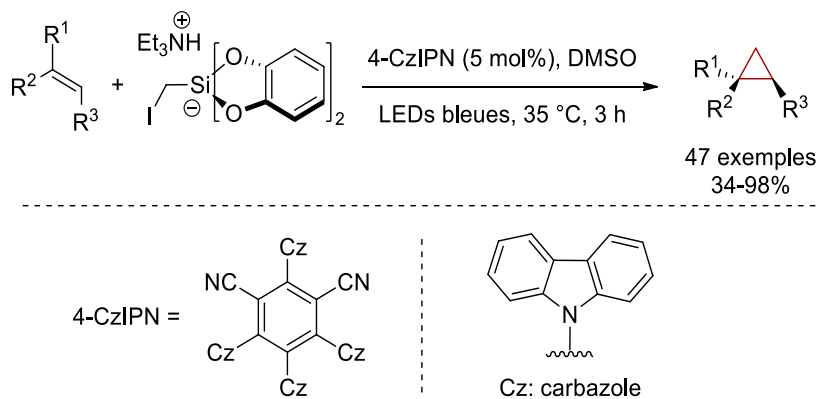
En 2017 également, le groupe du Pr. Ferreira a décrit une synthèse photochimique de cyclopropanes à partir d'oléfines aromatiques riches en électrons et de composés diazoïques stabilisés en présence d'un catalyseur de chrome (III) (éq 43).³⁴³ Suite à une irradiation lumineuse, l'état excité du catalyseur de chrome peut oxyder l'oléfine formant ainsi un intermédiaire radical cation. Le composé diazoïque réagit alors sur cet intermédiaire par addition nucléophile. La fermeture de cycle est ensuite réalisée par élimination de diazote. Cette

méthodologie a permis la synthèse d'une série d'esters cyclopropyliques avec des rendements allant de moyens à bons.



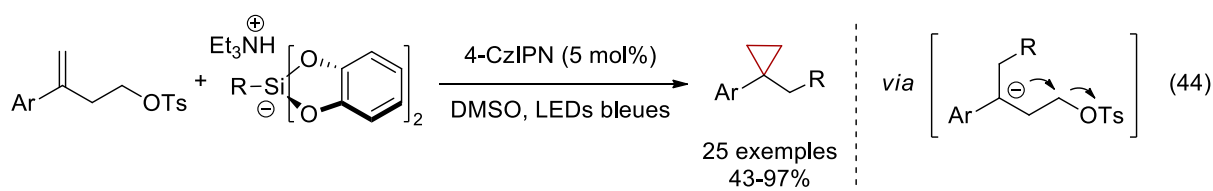
En 2018, le groupe du Pr. Molander a utilisé un réactif de type *bis*-(cathécolato)silicate en tant que précurseur de radicaux (Schéma 42).³⁴⁴ Le photocatalyseur choisi ici est un complexe organique : le 4-CzIPN. Suite à une irradiation lumineuse, l'état excité du 4-CzIPN peut être réduit par le *bis*-(cathécolato)silicate afin de générer un radical iodométhyle. Celui-ci s'additionne ensuite sur l'oléfine, créant un nouveau radical. Un SET avec le catalyseur permet de former un carbanion à partir de ce dernier, capable de réaliser la fermeture de cycle par déplacement d'un iodure. La méthodologie développée a pu être appliquée à un grand nombre d'oléfines, dont trente comportant un groupement trifluorométhyle et une comportant un ester boronique de pinacol, avec des rendements allant de moyens à excellents.

Schéma 42. Synthèse photochimique de cyclopropanes à partir d'un *bis*-(cathécolato)silicate

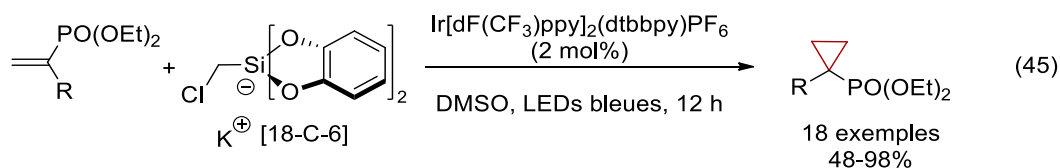


Bien que le réactif développé soit un équivalent de diiodométhane, celui-ci s'est avéré plus efficace que son analogue diodé : en effet, une comparaison entre la méthodologie développée et la méthodologie du groupe du Pr. Suero présentée précédemment a permis de montrer que de nombreux substrats non réactifs dans le cas de l'utilisation du diiodométhane donnaient ici les produits désirés avec de bons rendements. Ceci est probablement dû à la différence de potentiels d'oxydo-réduction des deux réactifs et aux mécanismes de cyclisation : une réaction de type S_N2 dans le cas du *bis*-(cathécolato)silicate *vs.* une substitution radicalaire dans le cas du diiodométhane.

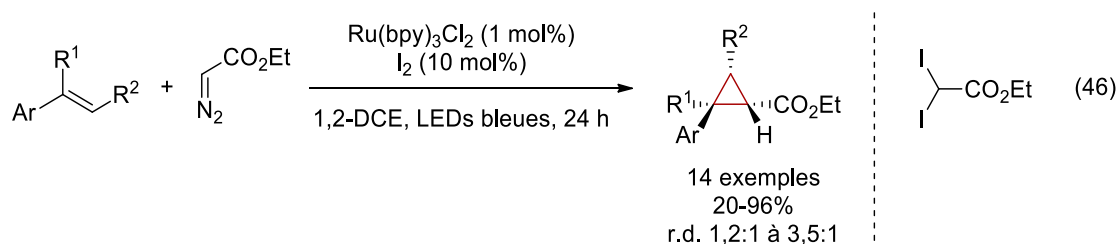
La même année, le même groupe de recherche a publié une autre méthodologie se basant sur l'utilisation d'un réactif de type *bis*-(cathécolato)silicate (éq 44).³⁴⁵ Cette fois-ci, le groupe partant ne se trouve pas sur le réactif de cyclopropanation mais sur le substrat : un tosylate homoallylique. Le processus est néanmoins le même : formation d'un carbanion par deux transferts mono-électroniques successifs avec le photocatalyseur puis cyclisation par attaque nucléophile de type S_N2 . Cette méthodologie permet l'obtention de cyclopropanes 1,2-*gem*-disubstitués. Un trifluoroborate a également pu être utilisé en tant que précurseur de radicaux plutôt qu'un *bis*-(cathécolato)silicate.



En 2018 également, les groupes des Prs. Fan, Jin et Li ont développé une méthodologie se basant sur la même stratégie mais utilisant des phosphonates vinyliques en tant que substrats et un complexe d'iridium en tant que photocatalyseur (éq 45).³⁴⁶ Les cyclopropanes 1,2-*gem*-disubstitués correspondants ont pu être synthétisés avec d'excellents rendements.



Pour finir, le groupe du Pr. Li a publié une réaction de cyclopropanation photorédox d'oléfines en présence de diazoacétate d'éthyle, d'un photocatalyseur de ruthénium et d'une quantité catalytique d'iode (éq 46).³⁴⁷ La réaction entre l'iode et le diazoacétate d'éthyle permet de former un réactif de type diiodé comme dans le cas de la méthodologie du groupe du Pr. Suero. L'iode, utilisé en quantité catalytique, est régénéré par réaction entre une espèce iodée anionique et une espèce iodée radicale formant un radical anion ensuite oxydé par le catalyseur de ruthénium. La réaction développée a pu être appliquée à une série de styrènes diversement substitués avec d'excellents rendements de manière générale.



4.2 Développement d'une méthodologie de synthèse photochimique de borocyclopropanes

Lors du début de notre étude, aucune synthèse photochimique de borocyclopropanes n'était présente dans la littérature. Au vu de l'intérêt croissant porté à la photochimie au cours de ces dernières années, le développement d'une méthodologie de synthèse photochimique de borocyclopropanes apporterait une contribution notable. Une telle méthodologie sera détaillée dans les prochaines sections. Dans un premier temps, la synthèse du réactif de borocyclopropanation développée par Guillaume Benoit sera présentée. Dans un second temps, le montage de chimie en débit continu utilisé ainsi que les conditions optimales obtenues par Guillaume Benoit seront décrites. Ensuite, l'optimisation de ces conditions puis l'étude de l'étendue réactionnelle seront présentées. Pour finir, les études menées afin d'élucider le mécanisme réactionnel seront détaillées.

4.2.1 Synthèse du réactif de borocyclopropanation

Comme présenté dans le chapitre 3 de ce manuscrit, Guillaume Benoit a développé une synthèse simple et efficace d'un nouveau réactif diiodé portant une fonction acide boronique

pour le développement d'une réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith : le 2-(diiodométhyl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **7**. Ce même réactif sera utilisé pour cette étude. Ce dernier peut être synthétisé à partir du dichlorométhane en trois étapes avec un rendement global de 79% (Schéma 43). Dans un premier temps, le dichlorométhane est déprotoné par du *n*-butyllithium à -100 °C pour éviter la formation d'un carbène comme produit de dégradation. Le lithien ainsi obtenu est alors piégé par du borate de triméthyle. Suite à une hydrolyse acide, l'acide boronique libre **5** est obtenu avec un excellent rendement de 95%. Le produit est alors estérifié, sans purification préalable, en présence de pinacol et de sulfate de magnésium utilisé en tant qu'agent desséchant. Le composé **6** est alors obtenu avec un rendement de 90% après purification par distillation fractionnée. La dernière étape consiste en une double réaction de Finkelstein réalisée en présence d'un excès d'iodure de sodium au reflux de l'acétone pendant 48 h. Celle-ci permet d'obtenir le composé diiodé **7** avec un rendement de 92%. Ce dernier est un solide beige cristallin dont la structure a pu être confirmée par diffraction des rayons-X (Figure 35). La synthèse mise au point est robuste et a pu être réalisée sur une échelle de 156 mmol de dichlorométhane permettant l'obtention d'une quantité finale de 39,2 g du composé **7**.³⁴⁸

Schéma 43. Synthèse du réactif de borocyclopropanation **7**

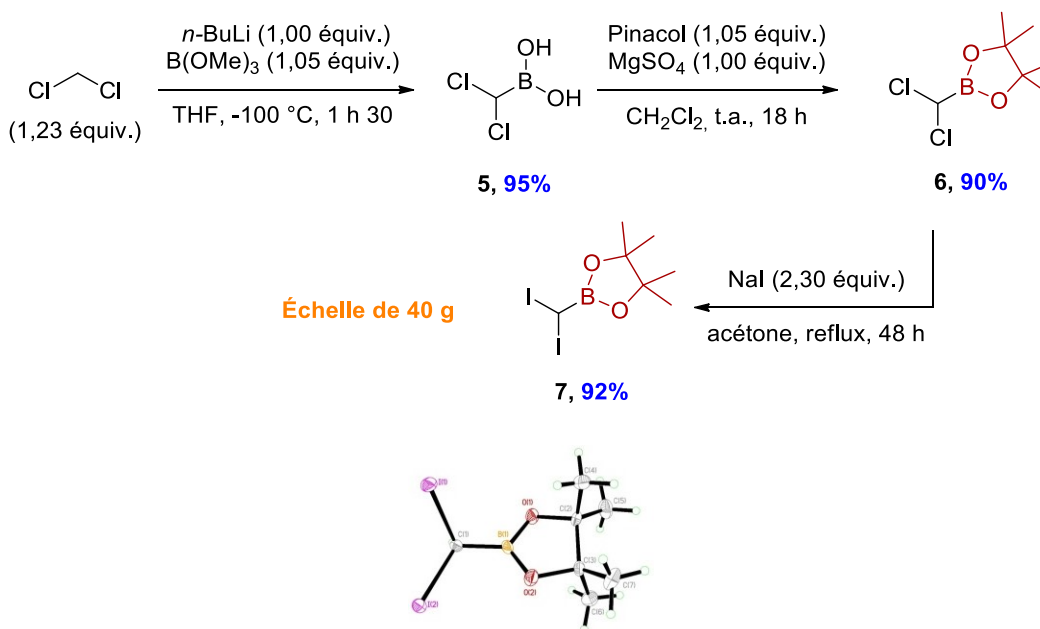


Figure 35. Cliché de diffraction des rayons-X du réactif **7** obtenu par Guillaume Benoit

4.2.2 Montage utilisé

Le montage de chimie en débit continu utilisé pour le développement de la réaction de borocyclopropanation a été mis au point par Henri Piras, étudiant au doctorat dans le groupe du Pr. Lebel.³⁴⁹ Une copie exacte de celui-ci a pu être réalisée par Jean-François Myre et Louis Beaumont, employés de l'atelier mécanique de l'Université de Montréal qui avaient également construit la première version utilisée par Henri Piras. Le montage est constitué de quatre tubes fluorescents amovibles autour desquels est enroulée une tubulure en FEP d'un volume total de 33,6 mL (Figure 36). Pour cette étude, des tubes fluorescents de 8 Watts émettant dans l'ultraviolet A (UV-A) centré à 350 nm ont été utilisés. La tubulure, perméable à la lumière, se trouve très proche de la source lumineuse permettant ainsi une irradiation optimale. Le mélange réactionnel est introduit dans le photoréacteur à l'aide d'une boucle d'injection de 2 ou 3 mL selon l'échelle sur laquelle est réalisée la réaction (0,2 mmol ou 0,4 mmol respectivement). Cette boucle est connectée à une valve 6 voies qui permet de choisir si la boucle est directement connectée au réacteur ou bien indépendante : une nouvelle réaction peut être ainsi démarrée pendant qu'une autre est en cours (Figure 37). Le mélange réactionnel est acheminé dans le réacteur à l'aide d'un module de pompes à piston Asia de Syrris. Un régulateur de pression de 40 psi est placé à la sortie du réacteur pour contrôler la pression à l'intérieur de celui-ci. Finalement, le mélange réactionnel final est recueilli dans un ballon collecteur.

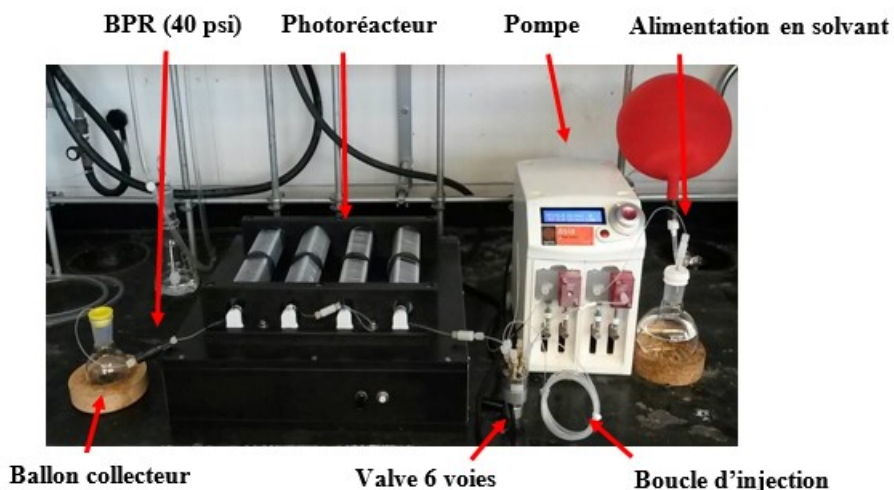


Figure 36. Montage utilisé pour la réaction de borocyclopropanation photochimique utilisant la technologie en débit continu

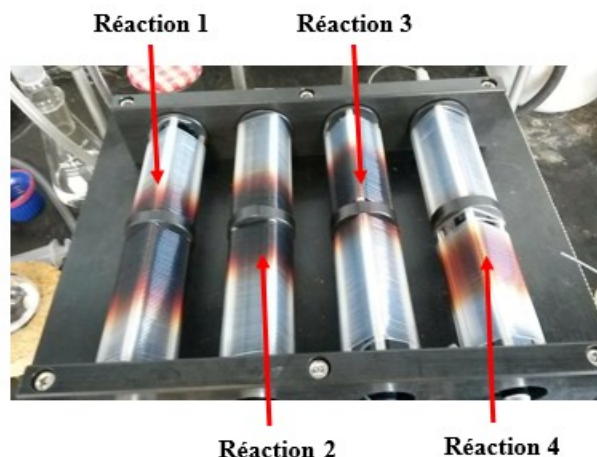


Figure 37. Réalisation de plusieurs réactions successives dans le montage photochimique

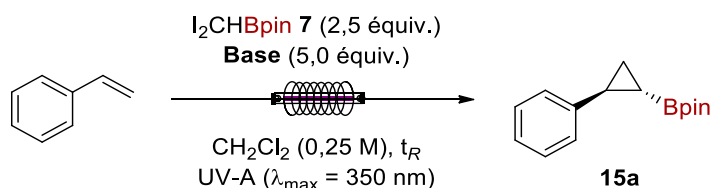
4.2.3 Optimisation de la réaction de borocyclopropanation

Afin de débiter l'étude de la réaction de borocyclopropanation, le styrène a été choisi en tant que substrat d'optimisation. Tout d'abord, les premiers tests réalisés par Guillaume Benoit seront présentés. Ensuite, l'optimisation ayant conduit à une amélioration des conditions réactionnelles sera détaillée.

4.2.3.1 Premier essai et criblages de bases réalisés par Guillaume Benoit

Dans un premier temps, le styrène a été mis en réaction avec 2,5 équivalents du réactif 7 dans le dichlorométhane sous irradiation UV-A (350 nm). Aucun produit désiré n'a été observé dans ces conditions (Tableau 12, entrée 1).

L'ajout d'une base a alors été envisagé. En présence de 5 équivalents de tributylamine, le borocyclopropane désiré **15a** a pu être obtenu avec 40% de rendement pour un temps de résidence de 1 h (Tableau 12, entrée 2). La DIPEA, souvent utilisé en tant que réducteur dans les réactions photochimiques, a permis d'obtenir un rendement similaire de 42% en composé **15a** (Tableau 12, entrée 3). La triéthylamine, quant à elle, a donné un rendement légèrement plus faible (Tableau 12, entrée 4). L'emploi de pyridine ou de *N,N*-diméthylbenzylamine n'a pas permis d'obtenir le produit désiré (Tableau 12, entrées 5 et 6).

Tableau 12. Premier essai et criblage de bases

Entrée	Base	Temps de résidence (t_R)	Rdt (%) ^a
1	-	1 h	0
2	<i>n</i> -Bu ₃ N	1 h	40
3	DIPEA	1 h	42
4	Et ₃ N	1 h	35
5	Pyridine	1 h	0
6	Me ₂ NBn	1 h	0
7 ^b	DIPEA	1 h	39
8	DIPEA	3 h	76

^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne, r.d. 3,5:1 pour chaque entrée. ^b Réaction réalisée sous irradiation UV-B (300 nm) plutôt que UV-A (350 nm)

À ce stade de l'optimisation, le spectre UV-visible du réactif de borocyclopropanation **7** a été mesuré afin de déterminer son absorption maximale (Figure 38). Celle-ci étant d'environ 300 nm, la réaction a été essayée avec des tubes fluorescents UV-B émettant à 300 nm plutôt qu'avec des tubes fluorescents UV-A dans l'espoir que les liaisons C-I soient photolysées plus facilement. Cependant, aucune amélioration n'a été observée (Tableau 12, entrée 7). Les rayons UV-B étant plus énergétiques et donc moins sélectifs et plus dangereux pour l'opérateur, les rayons UV-A ont été conservés pour le reste de cette étude.

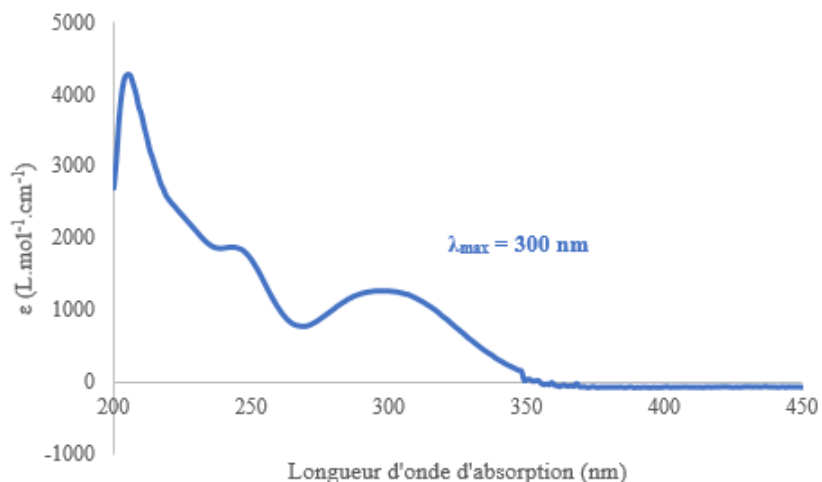
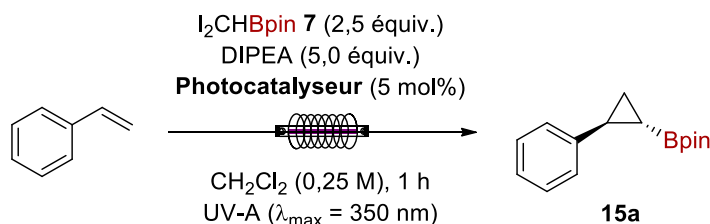


Figure 38. Spectre UV-Visible de I₂CHBpin **7** dans l'acétonitrile (1,2.10⁻⁴ M)

Un temps de résidence plus long, 3 h au lieu de 1 h, a permis d'augmenter le rendement de manière significatif : **15a** a pu être synthétisé avec un rendement de 76% (Tableau 12, entrée 8). Ces dernières conditions sont les conditions optimales obtenues par Guillaume Benoit qui ont servi de base pour la suite de cette étude.

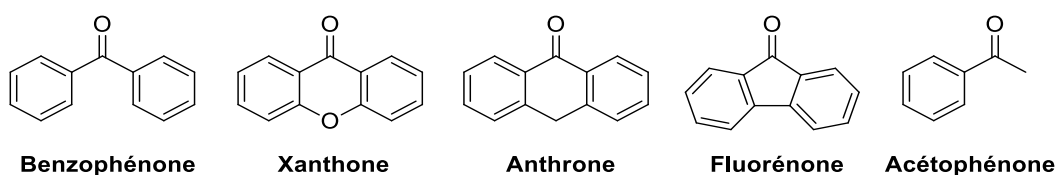
4.2.3.2 Ajout d'un photosensibilisateur

Bien qu'efficaces, les conditions développées précédemment nécessitent un temps de résidence long, non optimal pour une réaction développée en débit continu. Afin d'essayer de réduire ce temps de résidence, l'utilisation d'un photocatalyseur a été envisagée. Comme présenté dans le chapitre 3 de ce manuscrit, les photocatalyseurs permettent généralement d'accélérer grandement la vitesse d'une réaction photochimique. Selon les spécifications fournies par Luzchem, la source lumineuse utilisée est centrée sur 350 nm et émet de 315 à 400 nm. Le photocatalyseur choisi se doit donc d'absorber dans l'UV avec une longueur d'onde d'absorption maximale proche de 350 nm. Un photocatalyseur organique semble le plus adapté. De plus, cette classe de catalyseurs présente divers avantages tels qu'un coût généralement faible et l'absence d'un métal de transition. Différents photocatalyseurs organiques ont été criblés dans cette réaction de borocyclopropanation. Un temps de résidence d'1 h a été choisi arbitrairement, temps pour lequel la réaction sans photocatalyseur a permis d'obtenir le produit **15a** avec 42% de rendement (Tableau 13).

Tableau 13. Criblage de photocatalyseurs

Entrée	Photocatalyseur (5 mol%)	$\lambda_{max}^{216,350}$	Rdt (%) ^a
1	-	-	39
2	Benzophénone	335 nm	73
3	Xanthone	340 nm	78
4	Anthrone	370 nm	39
5	9-fluorénone	377 nm	39
6	Acétophénone	280 nm	50
7 ^b	Xanthone	340 nm	64

^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne, r.d. 3,5:1 pour chaque entrée. ^b 10 mol% au lieu de 5 mol%

**Figure 39.** Photocatalyseurs de structure semblable à la benzophénone

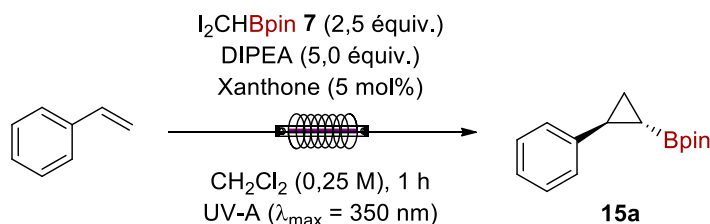
L'ajout de 5 mol% de benzophénone a permis de quasiment doubler le rendement en borocyclopropane **15a** (Tableau 13, entrée 2). Suite à cette observation, plusieurs composés ayant une structure semblable ont été testés (Figure 39). La xanthone dont la longueur d'onde d'absorption maximale est de 340 nm a permis d'obtenir le meilleur rendement, soit 78% (Tableau 13, entrée 2). Lorsque l'anthrone, possédant un atome d'oxygène de moins que la

xanthone et une longueur d'onde d'absorption maximale de 370 nm, a été utilisée, aucune amélioration n'a pu être obtenue par rapport à la réaction sans photocatalyseur (Tableau 13, entrée 3). La même observation a été faite avec la 9-fluorénone bien que sa longueur d'absorption maximale corresponde également à l'irradiation utilisée (Tableau 13, entrée 5). Ces deux photocatalyseurs atteignent donc leurs états excités mais ne sont pas capables d'effectuer de transferts mono-électroniques avec les espèces présentes en solution. L'acétophénone a permis une augmentation de rendement de 10% par rapport aux conditions initiales, le produit **15a** ayant été obtenu avec un rendement de 50% (Tableau 13, entrée 6). Cette augmentation peut paraître non justifiée ; en effet, la longueur d'onde d'absorbance maximale de l'acétophénone ne se trouve pas dans l'intervalle de longueurs d'ondes utilisé. Cependant, l'acétophénone présente également une longueur d'onde d'absorption à 319 nm, bien que de plus faible intensité. Ceci peut expliquer le fait l'acétophénone puisse catalyser la réaction mais de manière moins efficace que la benzophénone ou la xanthone. Finalement, lorsqu'une quantité plus importante de xanthone a été utilisée (10 mol% *vs.* 5 mol%), un rendement plus faible a été obtenu (Tableau 13, entrée 7). Pour conclure, l'ajout de 5 mol% de xanthone a permis d'obtenir sensiblement le même rendement que lors de l'optimisation précédente, à savoir 78%, en diminuant le temps de résidence de 3 h à 1 h.

4.2.3.3 Réactions contrôles

À ce stade de l'optimisation, plusieurs réactions contrôles ont été effectuées (Tableau 14). Lorsque la réaction a été réalisée dans le noir, aucun produit n'a été obtenu, les produits de départ n'ayant pas réagi. Ceci confirme que la transformation est bien photochimique (Tableau 14, entrée 2). Comme indiqué précédemment, la présence de xanthone n'est pas obligatoire à l'obtention du composé **15a** mais permet d'en doubler le rendement pour un temps de résidence de 1 h (Tableau 14, entrées 1 *vs.* 3). Que ce soit en présence ou en absence de catalyseur, l'ajout de DIPEA dans le milieu réactionnel est essentiel : en effet, aucun produit n'a pu être observé en son absence (Tableau 14, entrée 4). Finalement, la réaction n'a pu être réalisée en présence de l'analogue dichloré **6** plutôt que du composé diiodé **7** (Tableau 14, entrée 5).

Tableau 14. Réactions contrôles



Entrée	Modification	Rdt (%) ^a
1	Aucune	78
2	Pas d'irradiation lumineuse	0
3	Pas de xanthone	39
4	Pas de DIPEA	0
5	$Cl_2CHBpin$ plutôt que $I_2CHBpin$	0
6	<i>Batch</i> 1 h	0
7	<i>Batch</i> 16 h	58

^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne, r.d. 3,5:1 pour chaque entrée

À des fins de comparaison et pour pouvoir apprécier l'avantage de l'utilisation de la technologie en débit continu, la réaction de borocyclopropanation a également été réalisée en conditions dites *batch*. Pour ce faire, un four Luzchem muni des mêmes tubes fluorescents que ceux présents dans le montage de chimie en débit continu a été utilisé (Figure 40). Une plaque agitatrice sur laquelle est fixée la cuvette contenant le milieu réactionnel est placée à l'intérieur du four. Lorsqu'un temps de réaction de 1 h, identique à celui de la réaction réalisée en débit continu est utilisé, aucune réaction n'est observée (Tableau 14, entrée 6). Un temps de réaction de 16 h a permis l'obtention du borocyclopropane **15a** avec un rendement de 58%, soit inférieur de 20% à celui obtenu pour la réaction en débit continu, démontrant l'intérêt non négligeable de cette technologie (Tableau 14, entrée 7).

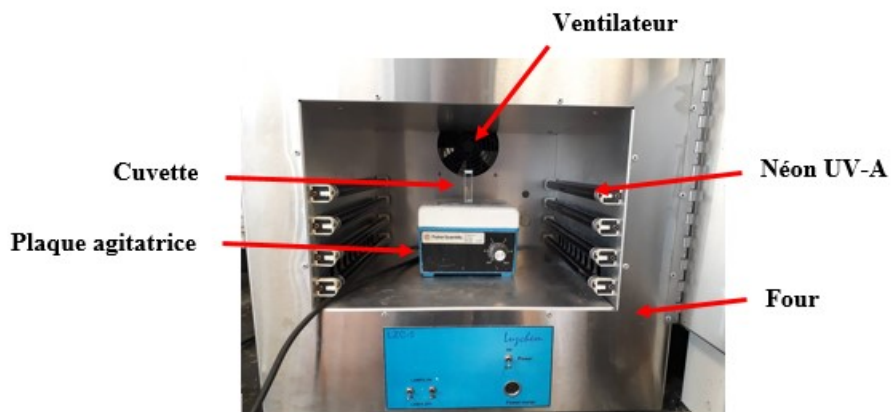
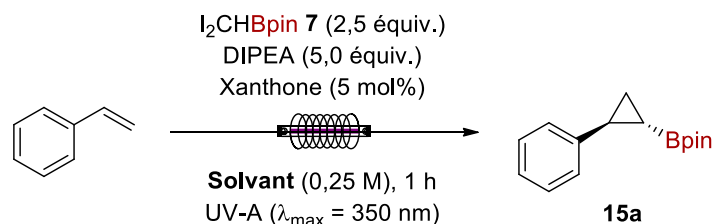


Figure 40. Montage utilisé pour la réaction en *batch*

4.2.3.4 Effet du solvant

L'optimisation de la réaction a été poursuivie avec l'étude de l'influence du solvant (Tableau 15). La limitation principale de la chimie en débit continu est qu'elle nécessite une solubilité parfaite de toutes les espèces. L'utilisation de l'acétone en tant que solvant n'a pas permis d'améliorer le rendement en composé **15a** (Tableau 15, entrée 2). Dans le cas de l'acétonitrile, souvent utilisé lors de la mesure des spectres d'absorption de composés chimiques et meilleur solvant dans le cas de la méthodologie développée par le groupe du Pr. Suero, une chute notable de rendement a été observée (78% vs. 34%) (Tableau 15, entrée 3). Lorsque le 1,2-DCE, solvant de même classe que le dichlorométhane a été utilisé, un rendement similaire à celui observé dans l'acétone a été obtenu (Tableau 15, entrée 4). Pour finir, le toluène n'a pas permis d'obtenir le produit désiré **15a** à cause d'un précipité formé en cours de réaction causant l'obstruction du photoréacteur (Tableau 15, entrée 5). Suite au criblage réalisé, le dichlorométhane s'est avéré être le solvant optimal pour cette réaction.

Tableau 15. Criblage de solvants



Entrée	Solvant	Rdt (%) ^a
1	CH ₂ Cl ₂	78
2	Acétone	63
3	CH ₃ CN	34
4	1,2-DCE	64
5	Toluène ^b	-

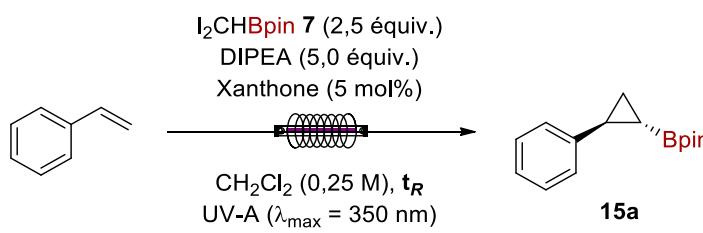
^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne, r.d. 3,5:1 pour chaque entrée.

^b Précipité ayant causé l'obstruction du réacteur

4.2.3.5 Effet du temps de résidence

Une étude de l'influence du temps de résidence a ensuite été réalisée (Tableau 16). La diminution de celui-ci à 30 min n'a pas permis de maintenir le rendement : le composé **15a** a été obtenu avec 59% de rendement (Tableau 16, entrée 1). Lorsque la réaction est réalisée avec un temps de résidence de 45 min, le rendement est similaire à celui obtenu avec un temps de résidence de 1 h. (Tableau 16, entrées 2 et 3). Une augmentation du temps de résidence à 1 h 30 ou 2 h ne permet pas une augmentation de rendement et semble, au contraire, provoquer une dégradation du produit désiré **15a** (Tableau 16, entrées 4 et 7). À la suite de ce criblage, un temps de résidence de 1 h a été conservé.

Tableau 16. Effet du temps de résidence



$I_2CHBpin$ **7** (2,5 équiv.)
DIPEA (5,0 équiv.)
Xanthone (5 mol%)

CH_2Cl_2 (0,25 M), t_R
UV-A ($\lambda_{max} = 350$ nm)

15a

Entrée	Temps de résidence (t_R)	Rdt (%) ^a
1	30 min	59
2	45 min	74
3	1 h	78
4	1 h 30	67
5	2 h	66

^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne, r.d. 3,5:1 pour chaque entrée

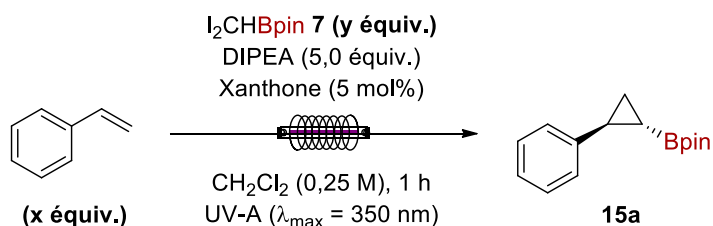
4.2.3.6 Effet de la stœchiométrie

4.2.3.6.1 Nombre d'équivalents de $I_2CHBpin$ **7**

Le composé **7** devant être synthétisé et possédant un poids moléculaire important, il serait intéressant de pouvoir diminuer le nombre d'équivalents de cette espèce nécessaires à la réaction. Cependant, lorsque 1 ou 1,5 équivalents de $I_2CHBpin$ ont été utilisés, une chute importante de rendement a été observée, le composé **15a** ayant été obtenu avec 28% et 43% de rendement respectivement (Tableau 17, entrées 1 et 2). L'augmentation du nombre d'équivalents de composé **7** à 2 équivalents a permis d'obtenir un bon rendement de 70% (Tableau 17, entrée 4). Ce rendement reste néanmoins inférieur à celui obtenu avec 2,5 équivalents de réactif de borocyclopropanation (Tableau 17, entrée 4). Un excès de 3 équivalents a permis d'obtenir un rendement similaire en produit **15a** de 75% (Tableau 17, entrée 5). Le nombre d'équivalents du réactif **7** n'ayant pu être diminué, 2,5 équivalents semblent être la quantité optimale. Finalement, lorsque le réactif **7** est utilisé en tant que réactif

limitant en présence d'un large excès de styrène, un rendement moyen de 45% en borocyclopropane **15a** est obtenu (Tableau 17, entrée 6).

Tableau 17. Effet du nombre d'équivalents de I₂CHBpin **7**



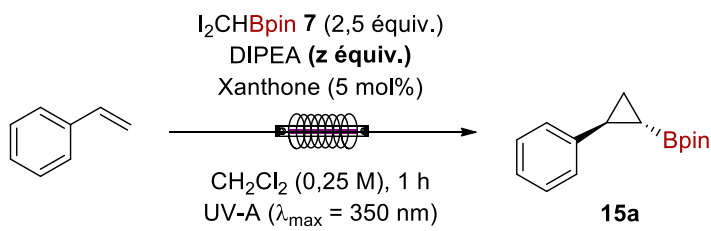
Entrée	Styrène (x)	I ₂ CHBpin (y)	Rdt (%) ^a
1	1,0 équiv.	1,0 équiv.	28
2	1,0 équiv.	1,5 équiv.	43
3	1,0 équiv.	2,0 équiv.	70
4	1,0 équiv.	2,5 équiv.	78
5	1,0 équiv.	3,0 équiv.	75
6	5,0 équiv.	1,0 équiv.	47

^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne, r.d. 3,5:1 pour chaque entrée

4.2.3.6.2 Nombre d'équivalents de DIPEA

La présence d'une base, et en particulier la quantité de celle-ci, se sont avérées être cruciales pour la réaction de borocyclopropanation photochimique. En effet, une augmentation progressive du nombre d'équivalents de DIPEA a pu être corrélée à une augmentation du rendement en produit désiré **15a** (Tableau 18, entrées 1 à 5). Bien que 4 équivalents de DIPEA aient permis de synthétiser le borocyclopropane désiré **15a** avec un rendement de 71%, l'utilisation de 5 équivalents de DIPEA demeure optimale, permettant d'obtenir le produit **15a** avec un rendement de 78% (Tableau 18, entrées 4 et 5).

Tableau 18. Effet du nombre d'équivalents de base



Entrée	DIPEA (z)	Rdt (%) ^a
1	1,0 équiv.	22
2	2,0 équiv.	29
3	3,0 équiv.	50
4	4,0 équiv.	71
5	5,0 équiv.	78

^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne, r.d. 3,5:1 pour chaque entrée

4.2.3.7 Influence de la température du réacteur

Les tubes fluorescents ultraviolets dégagent une quantité de chaleur non négligeable et non contrôlée lors de leur utilisation : la réaction n'est donc pas réalisée à température ambiante au sens propre du terme. Afin de déterminer la température à laquelle est exposé le milieu réactionnel, celle-ci a été mesurée : un thermomètre a été placé entre chaque tube fluorescent et bobine afin d'obtenir la température moyenne dans le réacteur. Les températures ont été relevées toutes les 10 à 20 min afin d'obtenir le profil thermique de la réaction (Figure 41). La température au sein du réacteur augmente très rapidement en début d'utilisation : en effet, en seulement 20 min, celle-ci passe de 22 °C à 37 °C. La température continue ensuite à monter graduellement jusqu'à atteindre un palier d'environ 50 °C au bout d'une heure, soit le temps de résidence de la réaction de borocyclopropanation.

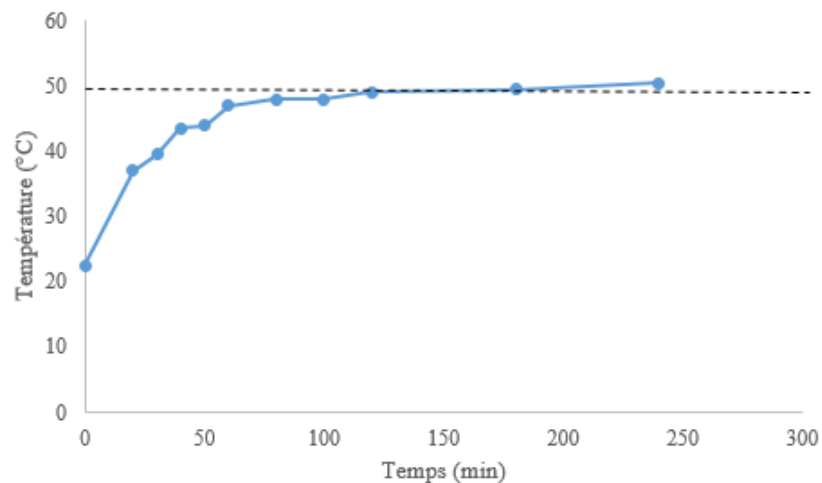


Figure 41. Évolution de la température au sein du photoréacteur

Afin de déterminer si la température a une influence sur la réaction étudiée, une réaction purement thermique a été réalisée en utilisant également la technologie en débit continu pour reproduire au mieux les conditions de la réaction photochimique. Pour ce faire, un appareil de synthèse en débit continu Vapourtec[®] a été utilisé (Figure 42).

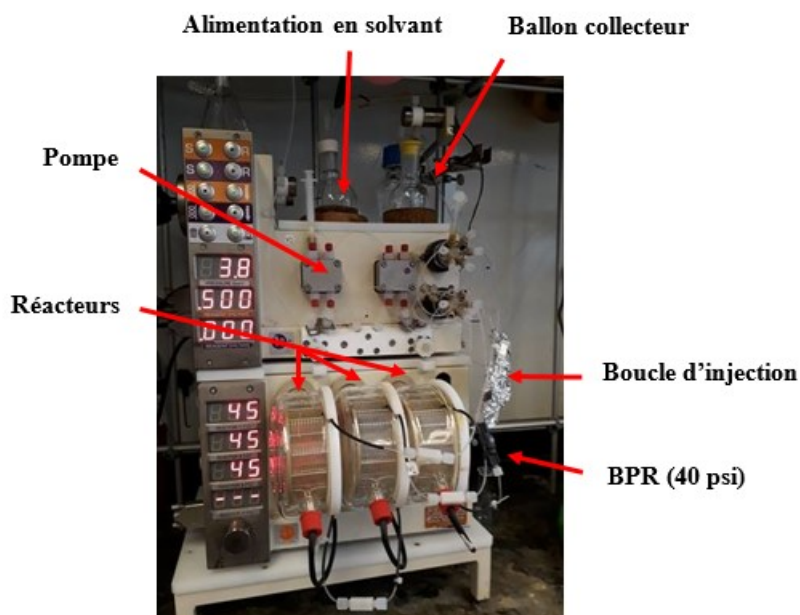


Figure 42. Montage utilisé pour la réaction de borocyclopropanation thermique

Celui-ci possède des composantes similaires au montage précédent, à savoir : une boucle d'injection pour introduire le mélange réactionnel dans le réacteur, une pompe reliée à une alimentation en solvant pour pousser le mélange réactionnel, un régulateur de pression et un ballon collecteur. Il est à noter que trois réacteurs de 10 mL ont été utilisés en série afin d'obtenir un volume réactionnel le plus proche possible de celui du réacteur photochimique. Les réacteurs ont été chauffés à 45 °C afin de mimer la température présente dans le photoréacteur. De plus, une feuille d'aluminium a été placée autour des réacteurs pour éviter toute réaction parasite pouvant être déclenchée par la lumière environnante. En fin de réaction, aucun borocyclopropane n'a pu être obtenu, les réactifs de départ n'ayant pas réagi. Ce test a permis de montrer que la température n'influe pas sur le déroulement de la réaction de borocyclopropanation et que celle-ci était donc purement photochimique.

4.2.4 Étendue réactionnelle de la réaction de borocyclopropanation

Suite à l'optimisation menée, les conditions suivantes ont été considérées optimales : 1 équivalent de dérivé du styrène, 2,5 équivalents de réactif **7**, 5 équivalents de DIPEA et 5 mol% de xanthone dans du dichlorométhane. Le milieu réactionnel est irradié par des tubes fluorescents UV-A pendant un temps de résidence de 1 h ce qui correspond à un débit de 0,56 mL.min⁻¹. L'étendue réactionnelle de la borocyclopropanation a alors pu être établie.

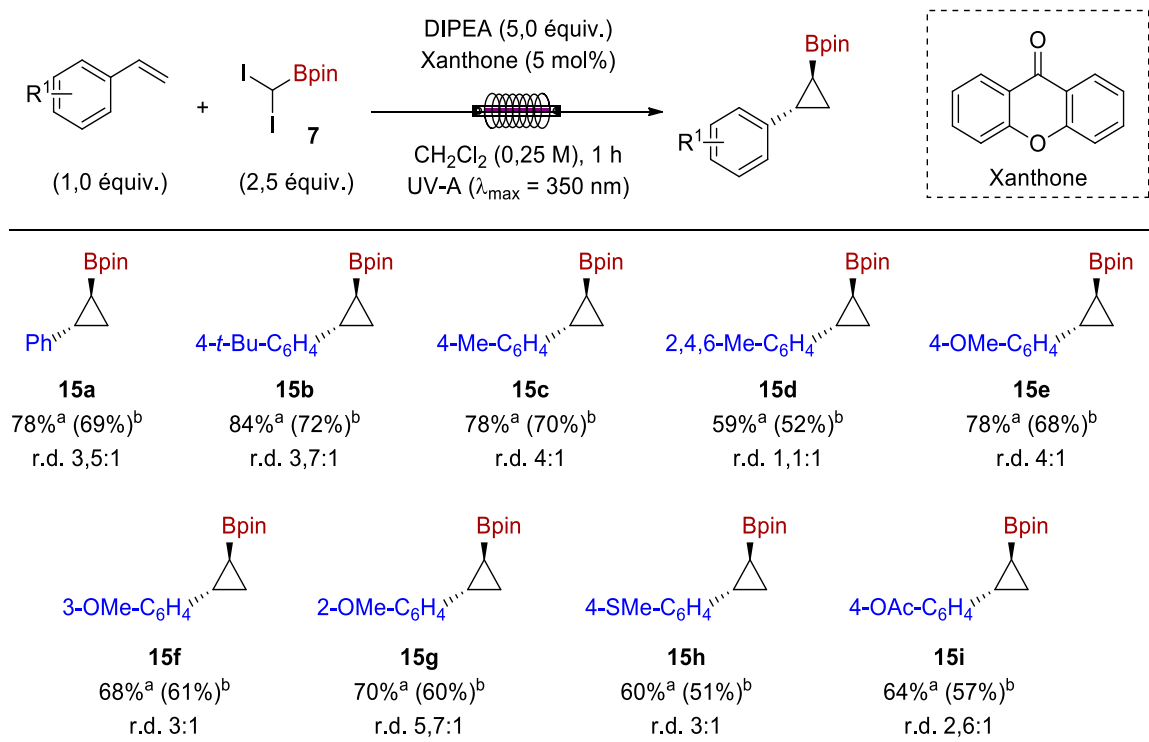
4.2.4.1 Synthèse de borocyclopropanes dérivés de styrènes comportant une oléfine terminale

4.2.4.1.1 Groupements électro-donneurs

Dans un premier temps, l'influence d'un groupement électro-donneur sur le cycle aromatique a été étudiée (Schéma 44). L'ajout d'un groupement alkyle en position *para* tel qu'un *tert*-butyle (**15b**) ou un méthyle (**15c**) affecte peu le rendement : les borocyclopropanes correspondants ont pu être obtenus avec de très bons rendements de 84% et 78% respectivement et des diastéréosélectivités moyennes, du même ordre que celle obtenue avec le styrène. Il est connu que les borocyclopropanes disubstitués ont une plus forte tendance à l'hydrolyse en présence de silice que leurs homologues trisubstitués. De ce fait, une différence de 10% de rendement est généralement observée suite à la purification par chromatographie sur gel de silice

de ces composés. L'utilisation du 2,4,6-triméthyl-styrène en tant que substrat a causé une baisse du rendement et de la diastéréosélectivité (**15d**). Ceci peut être expliqué par l'encombrement stérique plus important de ce substrat. L'influence de la position du groupement électro-donneur a ensuite été étudiée à l'aide des *ortho*-, *mé*ta- et *para*-méthoxy-styrènes. Il a alors été montré qu'un groupement en position *para* permettait une meilleure réactivité : le composé **15e** a pu être obtenu avec 78% de rendement contre 68% et 70% pour les composés substitués en positions *mé*ta ou *ortho* (**15f** et **15g**). Par ailleurs, une substitution en position *ortho* a permis d'obtenir un meilleur ratio diastéroisomérique (5,7:1), probablement dû à la gêne stérique générée. Un substituant thiométhyle est également toléré dans cette réaction, bien que le rendement observé soit plus faible que celui obtenu avec un substituant méthoxy (**15h**). Un groupement acétate est également compatible avec les conditions réactionnelles : le produit désiré **15i** a pu être synthétisé avec un rendement de 64% et une diastéréosélectivité de 2,6:1.

Schéma 44. Synthèse de borocyclopropanes à partir de styrènes comportant un groupement électro-donneur



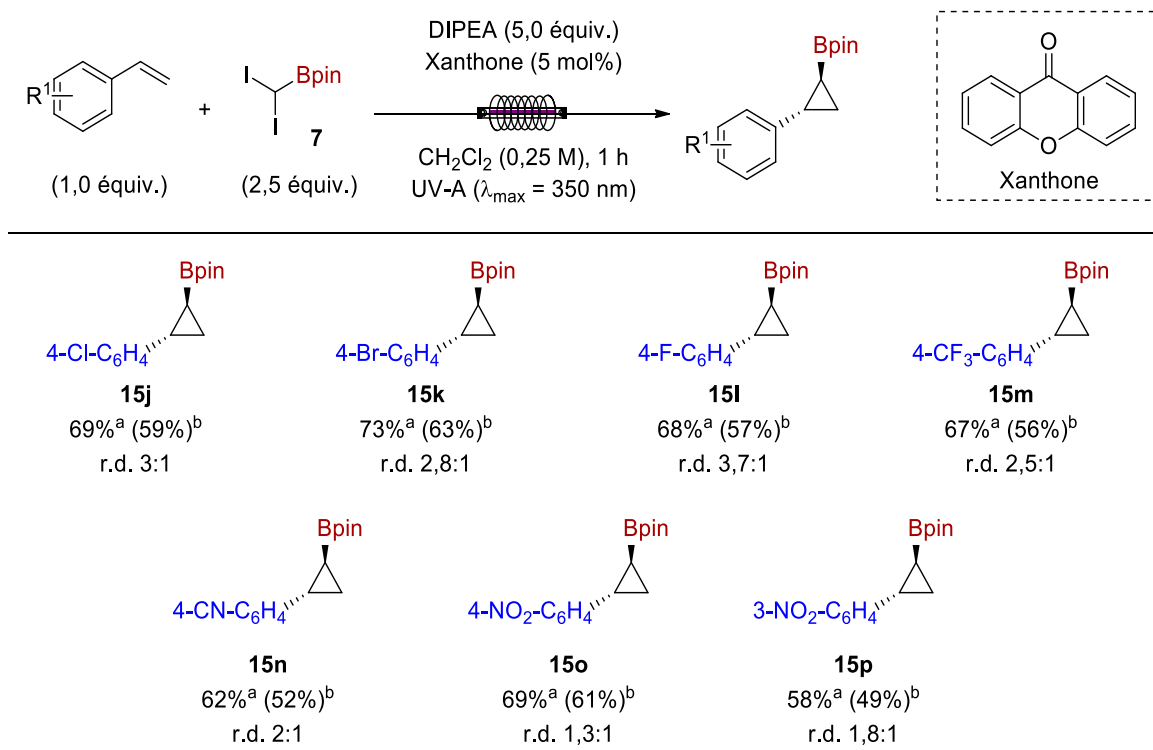
^a Rendements des deux diastéroisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne.

^b Rendements isolés des deux diastéroisomères combinés. ^c Réactions réalisées sur une échelle de 0,4 mmol

4.2.4.1.2 Halogènes et groupements électro-attracteurs

Par la suite, la tolérance de la réaction aux halogènes ainsi que l'influence d'un groupement électro-attracteur ont été étudiées (Schéma 45).

Schéma 45. Synthèse de borocyclopropanes à partir de styrènes comportant un halogène ou un groupement électro-attracteur



^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne.

^b Rendements isolés des deux diastéréoisomères combinés. ^c Réactions réalisées sur une échelle de 0,4 mmol

Les borocyclopropanes dérivés de styrènes comportant un atome de chlore, de brome ou de fluor en position *para* ont pu être obtenus avec des rendements de l'ordre de 70% et des diastéréosélectivités allant de 2,8:1 à 3,7:1 (**15j-l**). La présence d'un groupement trifluorométhyle, souvent utilisé en chimie médicinale, influence peu les résultats : **15m** a pu être synthétisé avec 67% de rendement et une diastéréosélectivité de 2,5:1. Il est intéressant de noter qu'un groupement nitrile est également toléré : un rendement de 62% en produit **15n** a pu être observé. Finalement, deux styrènes comportant un groupement nitro ont été essayés dans la réaction de borocyclopropanation. Comme observé précédemment, l'utilisation d'un styrène substitué en position *para* a donné un meilleur rendement que l'utilisation de son analogue

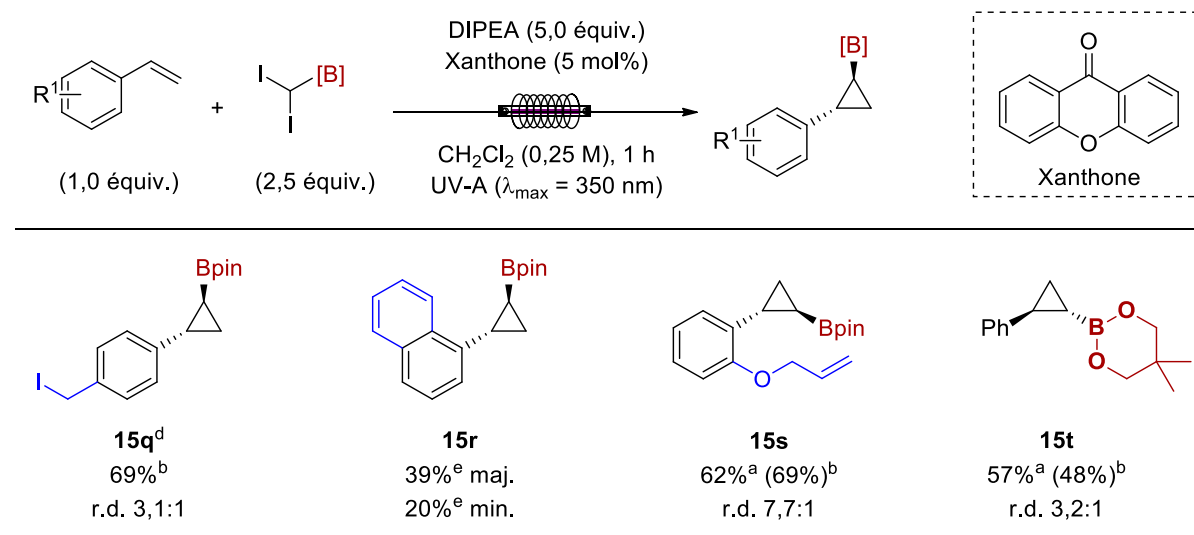
substitué en position *ortho* (69% vs. 58%, **15o** et **15p**). Ces deux exemples sont très intéressants : en effet, la réactivité est maintenue même en présence d'un groupement très désactivant tel qu'un groupement nitro. Ceci constitue un avantage non négligeable par rapport à la réaction de Simmons-Smith. En effet, celle-ci est très dépendante des propriétés électroniques des substrats et ne permet généralement pas de synthétiser de tels composés avec de bons rendements.

De manière générale, l'électronique des substituants présents sur le dérivé du styrène influence peu les rendements et les diastéréosélectivités. On peut tout de même observer une différence de 10% de rendement entre les dérivés comportant un groupement électro-donneur et ceux comportant un groupement électro-attracteur en faveur des premiers.

4.2.4.1.3 Divers

Il est intéressant de mentionner que lorsque le chlorure de 4-vinylbenzyle a été utilisé en tant que substrat, un mélange de composés chloré et iodé (45:55) a été obtenu, dû à la présence d'iodures en solution (Schéma 46).

Schéma 46. Synthèse de borocyclopropanes divers



^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne.

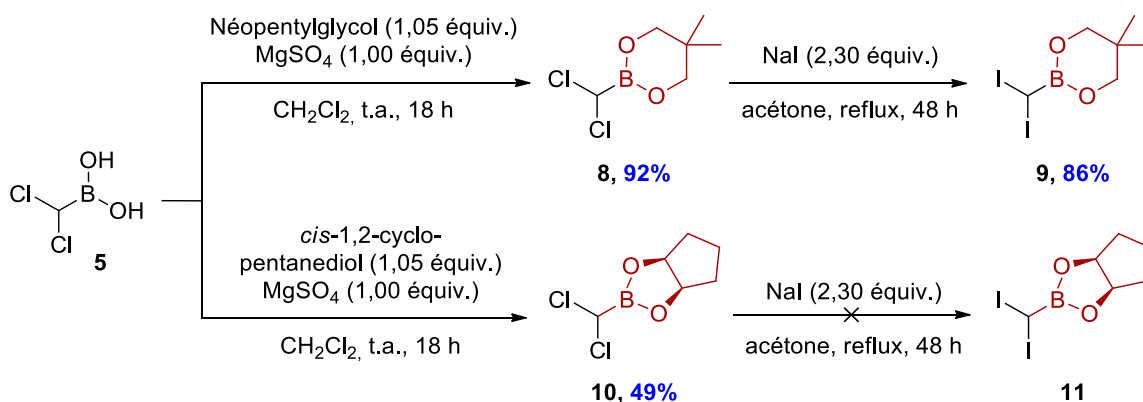
^b Rendements isolés des deux diastéréoisomères combinés. ^c Réactions réalisées sur une échelle de 0,4 mmol. ^d Obtenu à partir du chlorure de 4-vinylbenzyle. UNE réaction subséquente de Finkelstein a été réalisée. ^e Rendement isolé de chaque diastéréoisomère

Les deux borocyclopropanes obtenus n'étant pas séparables par chromatographie sur gel de silice, le composé chloré a été converti en composé iodé par réaction de Finkelstein. Un bon rendement de 69% sur deux étapes en produit **15q** a alors été obtenu. Dans le cas de l'utilisation d'un groupement naphthalène, les deux diastéréoisomères ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice : le produit *trans* majoritaire a alors été isolé avec 39% de rendement et le produit *cis* avec 20% de rendement (**15r**).

À ce stade de l'étude, un substrat comportant un éther allylique en position *ortho* a été utilisé afin de tester la chimiosélectivité de la réaction. Ce dernier est resté intouché dans la réaction, le borocyclopropane étant uniquement formé sur le styrène (**15s**). Le rendement obtenu est comparable avec les produits préalablement synthétisés au cours de l'étude et, comme mentionné précédemment, la substitution en position *ortho* a permis d'augmenter la diastéréosélectivité (7,7:1). Il est important de noter qu'aucun produit bicyclique [6,5], potentiellement formé par réaction en cascade avec le groupement allyle suite à l'attaque sur le styrène, n'a été observé.

Finalement, la compatibilité de la méthode avec d'autres dérivés d'acides boroniques a alors été évaluée. Dans un premier temps, les réactifs de borocyclopropanation diiodés ont dû être synthétisés. Pour ce faire, la même séquence réactionnelle que celle développée pour la synthèse du composé **7** a été utilisée en remplaçant le pinacol par le diol d'intérêt : le néopentyl glycol ou le *cis*-1,2-cyclopentane-1,2-diol (Schéma 47). Dans le cas de du néopentylglycol, le produit désiré **9** a pu être obtenu avec un rendement global de 79% sur deux étapes à partir du composé **5**. Dans le cas du *cis*-1,2-cyclopentane-1,2-diol, la première étape a permis de synthétiser le produit dichloré **10** avec un rendement moyen de 49%. La réaction successive de Finkelstein sur ce composé n'a pas permis de synthétiser le produit **11** désiré, un mélange complexe de produits ayant été obtenu. Il est intéressant de mentionner qu'au cours de l'étude de la réaction de borocyclopropanation de type Simmons-Smith, Guillaume Benoit avait également essayé de synthétiser différents types de boronates dont des dérivés de MIDA, malheureusement sans succès.

Schéma 47. Synthèse de composés diiodés comportant un dérivé d'acide boronique

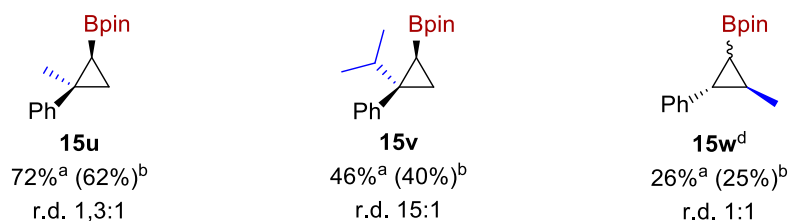
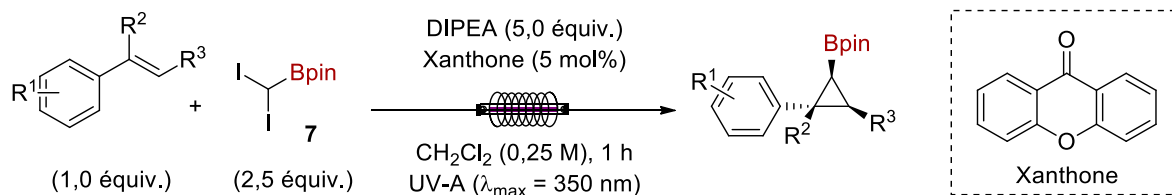


La réaction de borocyclopropanation utilisant le composé **9** en tant que réactif a permis d'obtenir le cyclopropane correspondant à partir du styrène avec un rendement moyen de 57%, soit 20% de moins que lors de l'utilisation du composé **7 (15t)**. Ceci peut être expliqué par la plus faible stabilité du groupement néopentylglycol comparativement au groupement pinacol.

4.2.4.2 Synthèse de borocyclopropanes dérivés de styrènes comportant une oléfine disubstituée

La réaction étant applicable à un grand nombre de styrènes possédant des substitutions variées sur l'aromatique, la tolérance à un groupement sur l'oléfine a été évaluée à l'aide de trois oléfines disubstituées (Schéma 48). Le borocyclopropane **15u** a pu être synthétisé à partir de l' α -méthyl-styrène avec un bon rendement de 72% mais une très faible diastéréosélectivité. Dans le cas de l'utilisation d'un groupement plus encombrant tel qu'un groupement isopropyle, un bon ratio diastéréoisomérique de 15:1 a été obtenu mais une baisse de rendement a été observée (**15v**). Une expérience RMN ¹H de type nOe a permis de déterminer que, dans ce cas-ci, le groupement phényle se trouvait en relation *cis* par rapport à l'ester boronique de pinacol, contrairement aux exemples précédents. En effet, un groupement isopropyle présente un encombrement stérique plus important qu'un groupement phényle.

Schéma 48. Synthèse de borocyclopropanes comportant une oléfine disubstituée



^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne.

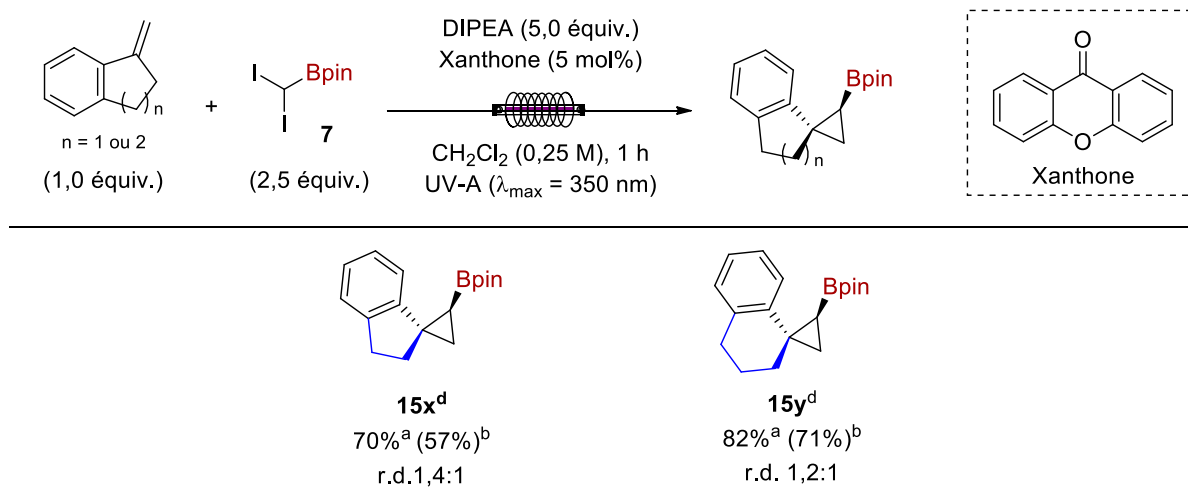
^b Rendements isolés des deux diastéréoisomères combinés. ^c Réactions réalisées sur une échelle de 0,4 mmol. ^d Obtenu à partir de l'alcène *trans*. Seules des traces de produit ont été obtenues à partir de l'alcène *cis*.

Finalement, l'utilisation d'un styrène β -substitué n'a permis d'obtenir le produit désiré **15w** qu'avec un très faible rendement de 26% à partir de l'oléfine *trans*. Afin de déterminer si, comme dans le cas de la méthodologie développée par le groupe du Pr. Suero, la cyclopropanation était stéréoconvergente, la même réaction a été réalisée à partir du β -*cis*-méthyl-styrène. Malheureusement, seules des traces de produit ont été observées dans ce cas-ci, ne permettant pas de conclure.

4.2.4.3 Synthèse de borocyclopropanes comportant un motif spiro-bicyclique

La méthodologie développée est aussi applicable à la synthèse de composés possédant un motif spiro-bicyclique (Schéma 49). Un bon rendement de 70% en composé **15x** dans le cas d'un bicyclic [3,5] et un très bon rendement de 82% en produit **15y** dans le cas d'un bicyclic [3,6] ont pu être obtenus. Les diastéréosélectivités sont cependant très faibles. Ces motifs structuraux sont très intéressants et valorisables du point de vue de l'industrie pharmaceutique. En effet, dans une étude récente, le groupe du Pr. Müller a mis l'accent sur ces motifs qui permettent d'apporter une tridimensionnalité aux candidats médicaments.³⁵¹ Suite à une analyse minutieuse de la base de données ChEMBL,³⁵² 46 932 composés bioactifs comportant au moins deux cycles fusionnés par un seul atome de carbone ont été recensés. Parmi ces derniers, 621 présentent une structure spiro-bicyclique [3,5] et 1 813 présentent un bicyclic de type spiro [3,6].

Schéma 49. Synthèse de borocyclopropanes spiro-bicycliques



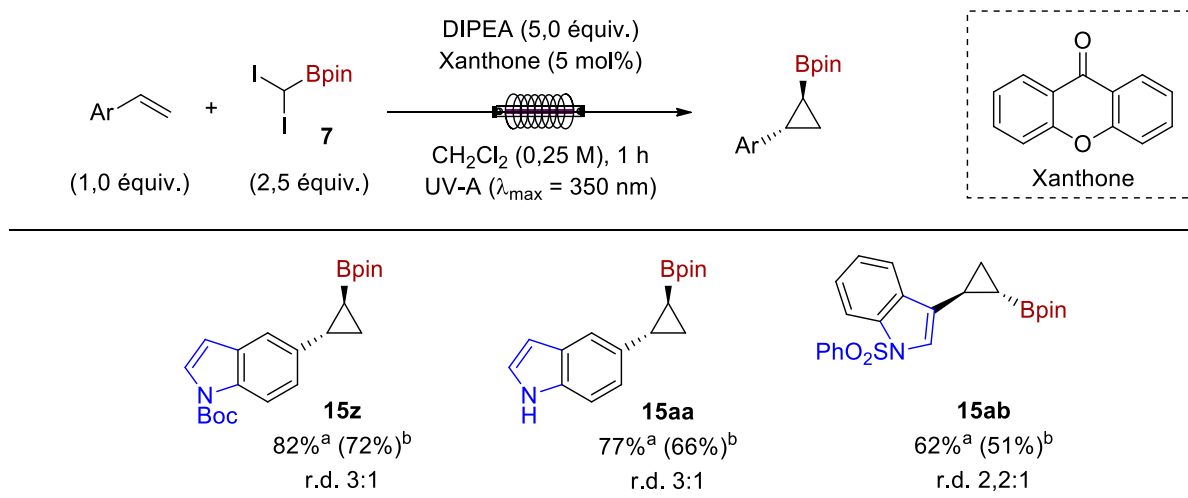
^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne.

^b Rendements isolés des deux diastéréoisomères combinés. ^c Réactions réalisées sur une échelle de 0,4 mmol. ^d Au vu du faible r.d. obtenu, le produit majoritaire n'a pas été déterminé.

4.2.4.4 Synthèse de dérivés d'indole

Afin d'étendre la méthodologie à d'autres composés aromatiques qu'à des styrènes, des dérivés d'indole ont été testés en tant que substrats dans la réaction de borocyclopropanation (Schéma 50).

Schéma 50. Synthèse de borocyclopropanes à partir de dérivés d'indole



^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne.

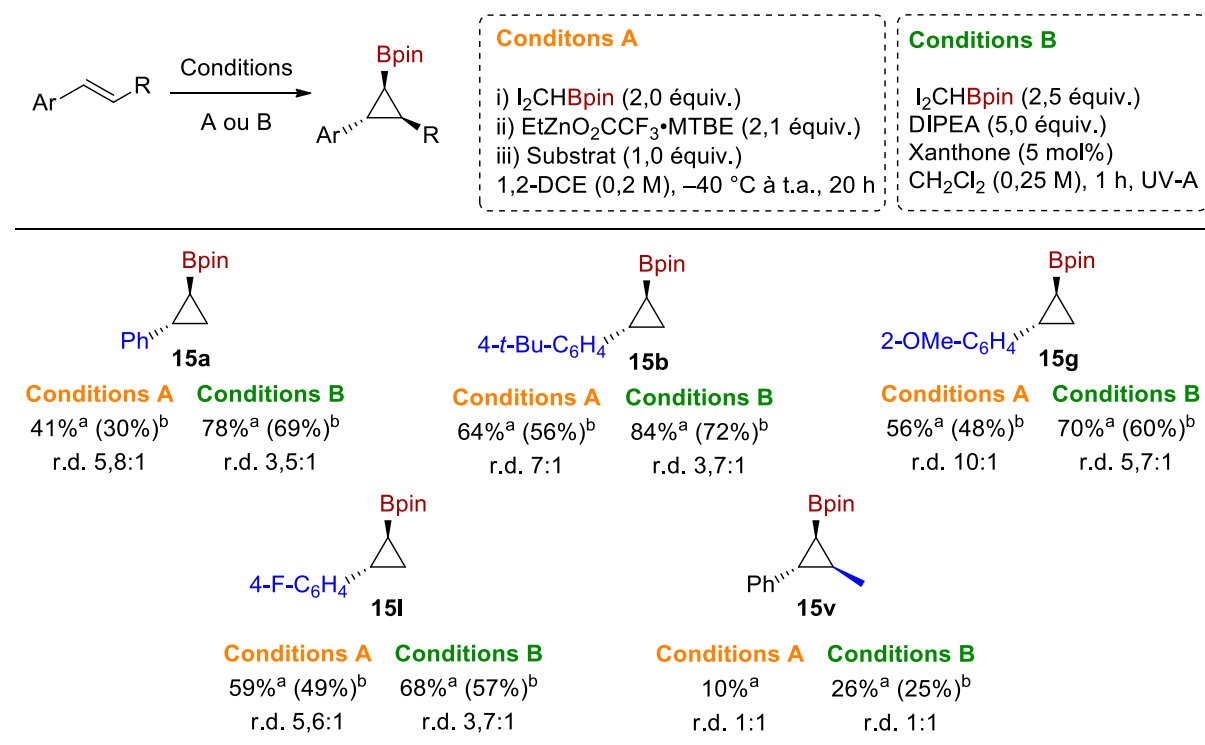
^b Rendements isolés des deux diastéréoisomères combinés. ^c Réactions réalisées sur une échelle de 0,4 mmol.

Un très bon rendement de 82% a pu être obtenu dans le cas de **15z** dans lequel l'oléfine se trouve en position 5 d'un indole protégé par un groupement Boc. La diastéréosélectivité observée est similaire à celle obtenue dans le cas du styrène. Il est intéressant de noter que l'indole peut également être utilisé libre, sans influence notable sur les résultats (**15aa**). Finalement, un indole substitué en position 3 plutôt qu'en position 5 est également toléré mais néanmoins moins réactif : le borocyclopropane correspondant **15ab** a pu être obtenu avec un rendement de 62% et un ratio diastéréoisomérique de 2,2:1.

4.2.4.5 Comparaison avec la méthodologie de borocyclopropanation de Simmons-Smith

Un des objectifs du projet était de développer une méthodologie plus efficace de synthèse de borocyclopropanes dérivés de styrènes. Cinq borocyclopropanes diversement substitués ont été synthétisés avec la méthodologie de cyclopropanation de type Simmons-Smith mise au point par Guillaume Benoit³³⁶ et par la méthodologie de cyclopropanation photorédox (Schéma 51). Dans le cas du styrène, substrat modèle d'optimisation, le rendement en produit désiré **15a** a pu être quasiment doublé en utilisant le procédé photochimique. Le cas de deux substituants électro-donneurs a alors été étudié, un substituant *tert*-butyle (**15b**) et un substituant méthoxy (**15g**). Dans les deux cas, une augmentation de 15 à 20% de rendement a pu être observée avec les conditions B. Une augmentation de 10% de rendement a également été observée dans le cas d'un substituant électro-attracteur (**15l**). Les deux méthodologies développées possèdent l'inconvénient de ne pas être efficaces dans le cas d'un dérivé de styrène β -substitué (**15v**). Les conditions B ont néanmoins permis une augmentation de rendement de 16% comparées aux conditions A. La méthodologie photochimique développée s'est donc avérée plus efficace en termes de rendements pour la synthèse des composés désirés. De plus, celle-ci ne semble pas dépendante de l'électronique du substrat, ce qui n'est pas le cas de la réaction de Simmons-Smith, moins efficace dans le cas de groupements désactivants. Cependant, la méthodologie de type Simmons-Smith permet l'obtention de meilleures diastéréosélectivités. En effet, **15v** mis à part, celles-ci vont de 5,7:1 à 10:1 avec un ratio proche de 6:1 pour la plupart des produits, alors qu'elles sont de l'ordre de 3,7:1 dans le cas de la méthodologie photochimique.

Schéma 51. Comparaison entre les méthodologies de borocyclopropanation de type Simmons-Smith et photochimique

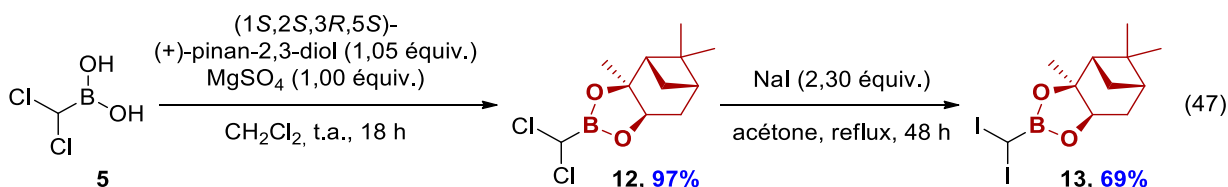


^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne.

^b Rendements isolés des deux diastéréoisomères combinés.

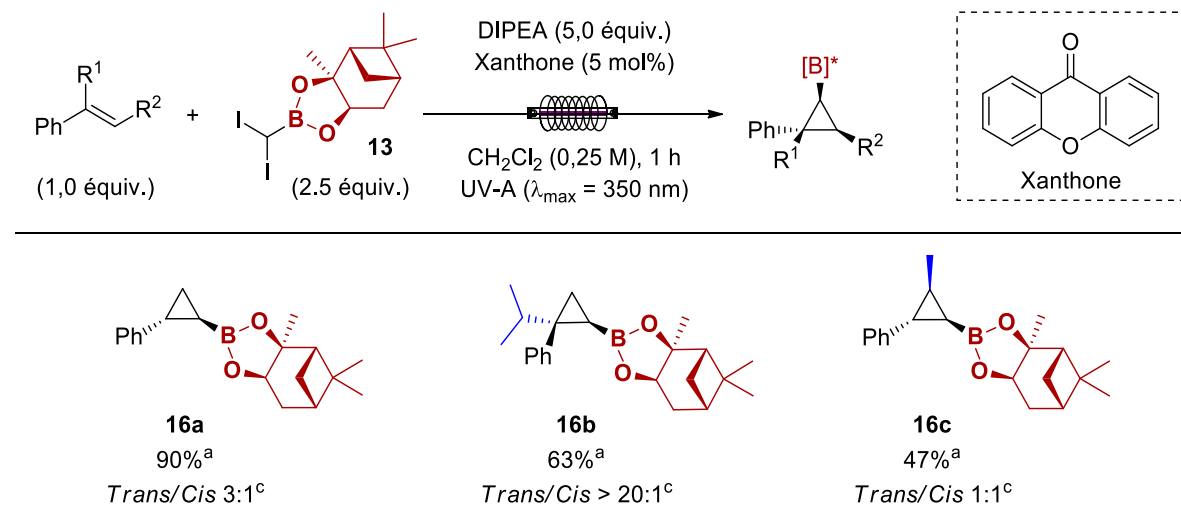
4.2.5 Utilisation d'un dérivé d'acide boronique chiral

Le point faible de la méthodologie étant les faibles diastéréosélectivités obtenues, il a été envisagé d'utiliser un auxiliaire chiral sur l'atome de bore dans l'espoir de les améliorer. Un réactif de borocyclopropanation comportant le (1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*)-(+)-pinan-2,3-diol a été synthétisé à l'aide de la séquence réactionnelle mise au point précédemment (éq 47).



Le réactif **13** obtenu a ensuite été utilisé dans la réaction de borocyclopropanation avec le styrène en tant que substrat (Schéma 52). Un excellent rendement de 90% en produit désiré **16a** a été obtenu suite à une purification par chromatographie sur gel de silice, soit 21% de plus que lors de l'utilisation du pinacol. En effet, le composé **13** étant plus stable et donc moins prône à l'hydrolyse, les produits peuvent être purifiés sans perte de rendement. Malheureusement, aucune induction chirale inhérente à l'utilisation d'un réactif énantiopur ni aucune amélioration du ratio *cis/trans* n'ont été observées. Le réactif a ensuite été appliqué à deux substrats pour lesquels des rendements faibles avaient été obtenus dans le cas du composé **7** : l' α -isopropyle-styrène et le β -*trans*-méthyl-styrène. Les rendements ont pu également être augmentés dans ces cas-ci : **16b** a pu être synthétisé avec un rendement isolé de 63% contre 40% dans le cas de **15v**, et **16c** a pu être obtenu avec un rendement isolé de 47% contre 25% dans le cas de **15w**. Cependant, les diastéréosélectivités n'ont, dans ces cas-ci non plus, pu être améliorées.

Schéma 52. Synthèse de borocyclopropanes comportant un auxiliaire chiral



^a Rendements isolés des quatre diastéréoisomères combinés. ^b Réactions réalisées sur une échelle de 0,4 mmol. ^c Aucune induction chirale résultant du ligand utilisé n'a été observée : r.d. 1:1 pour l'isomère *trans* et r.d. 1:1 pour l'isomère *cis*

D'autres diols chiraux tels que le DIPT, le TMTA ou le TADDOL ont également été envisagés par Guillaume Benoit lors du développement de la réaction de borocyclopropanation de type Simmons-Smith. Les composés dichlorés correspondants n'ont malheureusement pas pu être synthétisés.

4.2.6 Limitations de la méthodologie

D'autres oléfines variées ont été soumises aux conditions réactionnelles de borocyclopropanation développées mais de faibles rendements ont été observés (Figure 43). La 3-vinyl-pyridine s'est avérée être peu réactive dans les conditions réactionnelles : le borocyclopropane correspondant n'a pu être synthétisé qu'avec un rendement de 26%. La diastéréosélectivité observée est néanmoins meilleure que dans le cas du styrène (5:1). L'utilisation d'un α -difluorométhyl-styrène ne permet d'obtenir le produit désiré qu'avec un très faible rendement mais avec une excellente diastéréosélectivité. Le borocyclopropane dérivé du styrène pentafluoré a pu être obtenu avec 32% de rendement RMN ^1H et 15% de rendement isolé (**15ac**). Un furane comportant une oléfine terminale en position 2 a pu être utilisé : le rendement en borocyclopropane correspondant est néanmoins faible. Finalement, un éther éthylique, utilisé dans la méthodologie développée par Guillaume Benoit, n'a permis d'obtenir le produit désiré qu'avec un faible rendement de 19%.

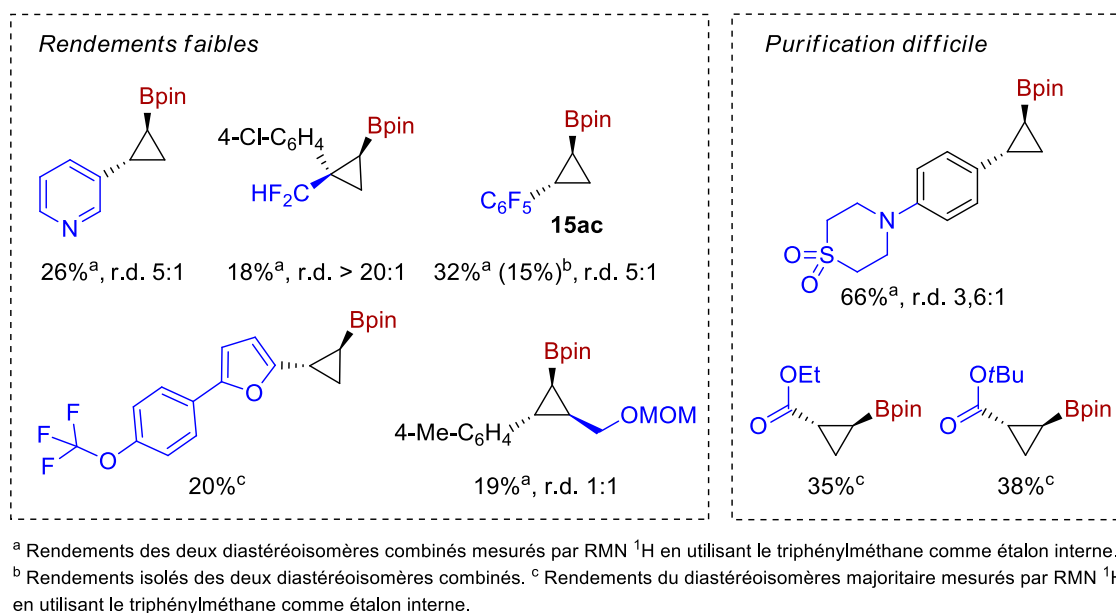


Figure 43. Faiblesses de la réaction de borocyclopropanation photochimique

Une sulfone est bien tolérée dans les conditions réactionnelles. Cependant, le produit obtenu n'a pas pu être séparé de l'oléfine de départ, non totalement consommée pendant la réaction. Une réaction de dihydroxylation de l'oléfine aurait pu être réalisée afin de former un diol polaire plus facile à séparer. Deux esters de type accepteurs de Michael ont également été

testés en tant que substrats : seul le produit majoritaire a pu être détecté par RMN ^1H dans les deux cas, le produit minoritaire n'étant pas observé, ceci étant probablement dû à la superposition avec d'autres pics. Les borocyclopropanes dérivés d'esters α,β -insaturés n'ont malheureusement pas pu être isolés par chromatographie sur gel de silice.

Par ailleurs, de nombreuses oléfines n'ont donné aucun produit désiré à la suite de la réaction de borocyclopropanation (Figure 44). Bien que l' α -méthyl-styrène et l' α -isopropyl-styrène aient permis d'obtenir les borocyclopropanes correspondants, aucun produit désiré n'a été observé dans les cas de l' α -phényl-styrène et de l' α -bromo-styrène. Comme indiqué précédemment, une substitution de l'oléfine en position β cause une chute de rendement : dans le cas du *trans*-stilbène, aucun produit n'a été obtenu. La méthodologie développée par le groupe du Pr. Suero a pu être transposée avec succès à la synthèse de cyclopropanes dérivés de chalcones. Malheureusement, lorsque ce type de substrat a été soumis aux conditions réactionnelles mises au point, aucun produit n'a été obtenu.

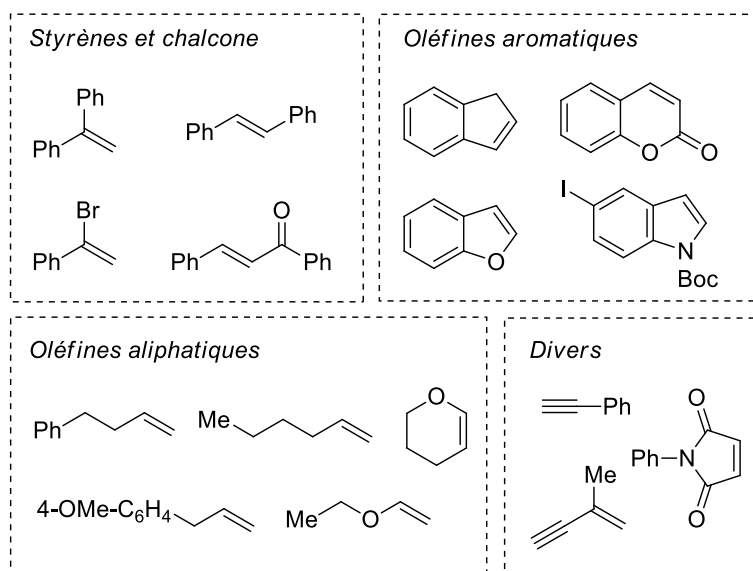


Figure 44. Limitations de la réaction de borocyclopropanation photochimique

Plusieurs oléfines aromatiques telles que l'indène, la coumarine, le benzofurane ou un indole n'ont pas pu être utilisées avec succès dans cette réaction. La même observation a été faite avec des oléfines homoallylique ou allylique. Une oléfine aliphatique simple n'est pas réactive dans les conditions réactionnelles : seules des traces de produit désiré ont été observées. L'utilisation d'oléfines activées telles que le *N*-phényl-maléimide, l'éther d'éthyl-vinyle ou le

dihydropyrane, n'a pas permis d'obtenir les borocyclopropanes correspondants. De plus, un borocyclopropène n'a pas pu être synthétisé à partir du phénylacétylène. Finalement, le remplacement du groupement phényle du styrène par un alcyne est néfaste à la réaction de borocyclopropanation.

4.2.7 Montée en échelle

Afin de tester la robustesse de la réaction développée, une réaction sur l'échelle du gramme a été réalisée en utilisant le même photoréacteur que précédemment et deux photoréacteurs montés en série.

4.2.7.1 Un photoréacteur

Comme indiqué dans la section 3.2.2 du chapitre 3 de ce manuscrit, la technologie en débit continu permet une montée en échelle efficace et fiable des réactions photochimiques, l'irradiation et le mélange étant optimaux. Le même montage que précédemment a été utilisé mais la valve 6 voies et la boucle d'injection ont été remplacées par un flacon contenant le mélange réactionnel (Figure 45).

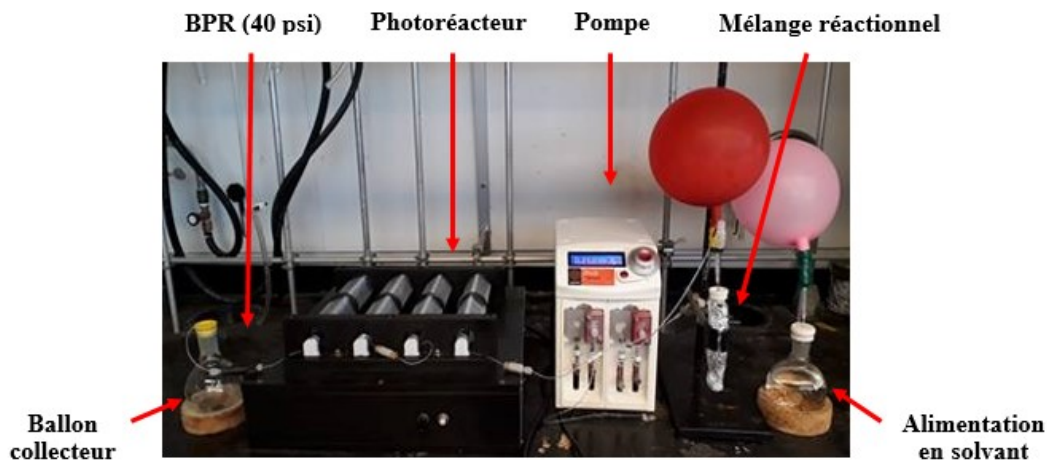


Figure 45. Montage utilisé pour la montée en échelle de la réaction de borocyclopropanation photochimique

Une fois la totalité du mélange réactionnel injecté dans le réacteur, un transfert manuel de l'aiguille du flacon au ballon contenant le solvant doit être effectué. La réaction a été réalisée sur 4 mmol de styrène, soit sur une échelle 10 fois supérieure à celle habituelle. Un rendement RMN ^1H de 77% et un rendement isolé de 70% en produit **15a** ont été obtenus, identiques à ceux observés sur petite échelle. Les excès diastéréoisomériques des deux réactions sont également identiques. Ces résultats reflètent bien la fiabilité et la robustesse du procédé développé.

Comme expliqué dans la section 3.2.1 du chapitre 3, lors de l'utilisation de la technologie en débit continu, une différence importante existe entre le temps de résidence d'une réaction et le temps du procédé. Celle-ci est notable lors de réactions réalisées sur une échelle plus importante : le temps de résidence reste le même (ici 1 h) mais le temps du procédé se voit allongé. En effet, ce dernier correspond au temps que met la totalité du mélange réactionnel à traverser le réacteur. Dans le cas de la réaction réalisée sur 4 mmol, lorsque que le mélange réactionnel est complètement injecté, il remplit plus de la moitié du réacteur : un temps de procédé de 1 h 45 est alors nécessaire à la réaction (Figure 46).



Figure 46. Injection complète du mélange réactionnel, à gauche : échelle de 0,4 mmol, à droite : échelle de 4 mmol

4.2.7.2 Deux photoréacteurs en série

Afin d'essayer de diminuer le temps du procédé, il a été envisagé d'utiliser un montage identique au montage précédent mais dans lequel deux photoréacteurs sont montés en série pour un volume total de 67,2 mL (Figure 47). Afin de conserver le temps de résidence, le débit a été doublé : un débit de $1,12 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ a alors été utilisé. La réaction réalisée sur une échelle de 4 mmol a permis d'obtenir le produit désiré **15a** avec un rendement RMN ^1H de 78% et un rendement isolé de 73%, identiques à ceux obtenus précédemment. Le temps du procédé a pu

être réduit à 1 h 25, soit un procédé 19% plus rapide que lors de l'utilisation d'un seul réacteur. Ceci montre que la méthodologie développée peut facilement être appliquée à échelle industrielle. De plus, l'utilisation de réacteurs plus grands permet de diminuer le temps du procédé : un réacteur industriel pourrait permettre de se rapprocher encore plus du temps de résidence de 1 h.



Figure 47. Montage utilisant deux photoréacteurs en série pour la montée en échelle de la réaction de borocyclopropanation photochimique

4.2.8 Études mécanistiques de la réaction de borocyclopropanation photochimique

Cette section sera consacrée aux études réalisées dans le but de déterminer le mécanisme réactionnel de la réaction de borocyclopropanation photochimique. Celles-ci se basent sur la voltampérométrie cyclique permettant de mesurer les potentiels d'oxydo-réduction des différentes espèces présentes en solution et sur une étude de Stern-Volmer.

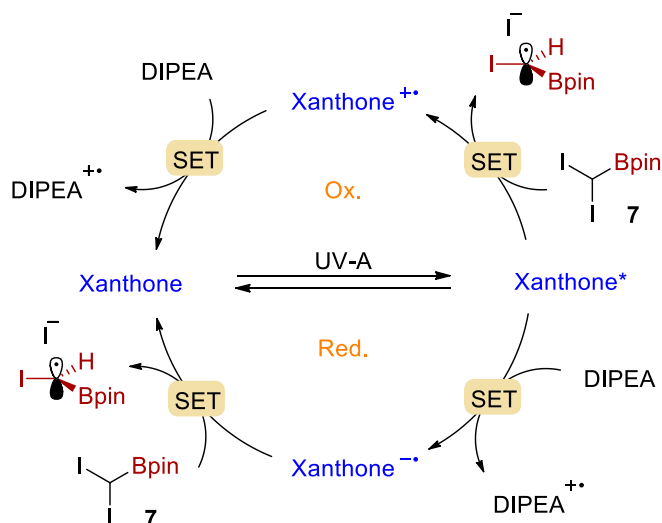
4.2.8.1 Mécanisme postulé

La réaction de borocyclopropanation développée s'effectue en présence d'un photocatalyseur (la xanthone), d'un donneur d'électrons (la DIPEA) et d'un accepteur d'électrons ($I_2CHBpin$ **7**) ; un mécanisme de type photorédox peut donc être postulé. Comme expliqué dans le chapitre 3 de ce manuscrit, deux cycles photocatalytiques sont possibles : un cycle dit oxydant au cours duquel le photocatalyseur réagit d'abord avec l'accepteur d'électrons

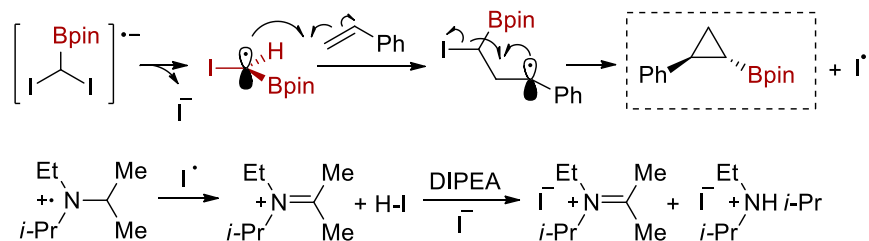
ou un cycle dit réducteur au cours duquel le photocatalyseur réagit en premier avec le donneur d'électrons (Schéma 53). Dans le cas de notre étude, la xanthone dont la longueur d'émission maximale se situe à 340 nm est excitée en présence de lumière UV-A. L'état excité obtenu peut être désactivé, soit par réaction de réduction en présence de DIPEA, soit par réaction d'oxydation en présence du réactif **7**. Dans le premier cas, un radical anion de la xanthone est alors formé, correspondant à PC_{red}. Cette espèce réactive peut alors donner un électron au réactif **7** formant ainsi un radical boro-iodométhyle et permettant de régénérer la xanthone. Dans le cas de la désactivation oxydante, un radical cation de la xanthone est généré. Ce dernier réagit ensuite avec la DIPEA par transfert mono-électronique.

Schéma 53. Mécanismes postulés pour la réaction de borocyclopropanation photochimique

A. Cycles photorédox : formation du radical boro-iodométhyle



B. Terminaison : cyclopropanation et neutralisation de l'iode radical



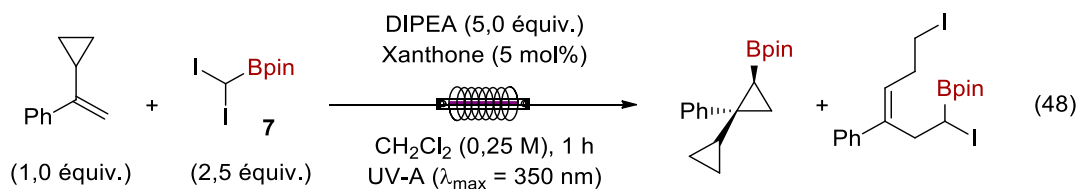
Une fois le radical boro-iodométhyle généré par fragmentation du radical anion de **7**, celui-ci peut réagir avec le styrène pour former un radical benzylique. Ce dernier permet de former le borocyclopropane désiré par cyclisation de type 3-*exo-tet*. L'iode radicalaire libéré peut alors être réduit par le radical cation de la DIPEA généré dans le cycle photocatalytique.

Afin de déterminer si ces mécanismes photocatalytiques sont possibles, il est nécessaire de connaître les potentiels d'oxydo-réduction des espèces impliquées dans les transferts mono-électroniques. En effet, comme expliqué dans les sections 3.1.3.2 et 3.1.3.3 du chapitre 3, ces derniers permettent de calculer l'énergie de Gibbs liée au transfert d'un électron et d'ainsi déterminer si une réaction entre les deux espèces présente est faisable.

4.2.8.2 Preuve de la présence de radicaux

Dans un premier temps, un test simple a été effectué afin de prouver la formation de radicaux au cours de la réaction : l'ajout de 2,5 équivalents de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl-oxyl (TEMPO), une espèce capable de piéger les radicaux. Aucun borocyclopropane **15a** n'a alors été observé. L'adduit du TEMPO n'a malheureusement pu être observé, ni par RMN ¹H, ni par GC/MS. L'absence de produit désiré prouve néanmoins qu'un radical a été formé à partir du réactif **7**, lequel a été neutralisé par le TEMPO présent en solution.

Un test d'horloge radicalaire a également été effectué (éq 48). Ce dernier n'a malheureusement pas été très concluant, aucune espèce n'ayant pu être isolée et un mélange complexe ayant été obtenu. Néanmoins, de nouveaux signaux RMN ¹H dans la zone des alcènes semblent indiquer une ouverture du cyclopropane et donc la formation d'un radical au pied de ce dernier au cours de la réaction.



4.2.8.3 Mesures et interprétation des potentiels d'oxydo-réduction

4.2.8.3.1 Généralités

La voltampérométrie cyclique est une technique de mesure électrochimique qui permet d'accéder aux potentiels d'oxydo-réduction d'une espèce en solution. Celle-ci se base sur la variation cyclique du potentiel électrique auquel est soumis l'échantillon. L'intensité correspondante est alors mesurée. Par convention, lorsque le potentiel augmente, les réactions observées sont des réactions d'oxydation possédant une intensité positive et lorsque le potentiel diminue, les réactions observées sont des réactions de réduction dont l'intensité est négative (Figure 48). Deux types de réactions peuvent être observés : une réaction réversible pour laquelle une réaction d'oxydation et une réaction de réduction ont lieu, permettant de régénérer l'espèce, ou une réaction irréversible d'oxydation ou de réduction (réduction dans l'exemple ci-dessous).

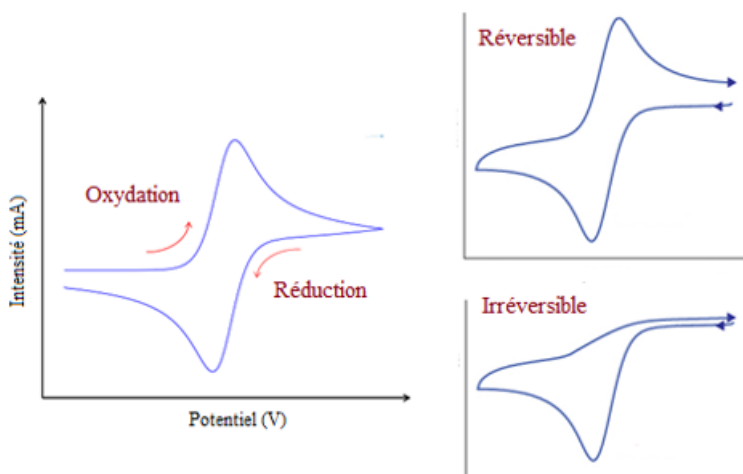


Figure 48. Généralités sur la voltampérométrie cyclique

Le potentiel de demi-vague $E_{1/2}$ mesuré donne le potentiel d'oxydo-réduction de l'espèce étudiée. Dans le cas d'une réaction réversible, une moyenne des deux potentiels de demi-vague peut être calculée. Il est à noter qu'un électrolyte doit être ajouté dans le milieu afin de conduire le courant.

4.2.8.3.2 Mesures

Les analyses voltampérométriques ont été effectuées dans le laboratoire du Pr. Dominic Rochefort à l'Université de Montréal à l'aide d'un potentiostat VMP-3 BioLogic. Une électrode de platine a été utilisée en tant qu'électrode de travail, un fil d'argent a servi d'électrode de quasi-référence (AgQRE) et un fil de platine a servi de contre-électrode. Les mesures ont été réalisées sous flux d'azote sur des échantillons des produits désirés à une concentration de 1 mM dans une solution à 100 mM de $[N(\text{Bu})_4]\text{PF}_6$ -servant d'électrolyte support- dans l'acétonitrile. Chaque mesure a été réalisée avec un temps de scan de 100 mV/s en l'absence d'agitation. Les potentiels de demi-vague ($E_{1/2}$) ont été déterminés à l'aide du logiciel EC-Lab V10.40.

Afin de pouvoir convertir les potentiels mesurés contre l'électrode au calomel saturée, le ferrocène a été choisi en tant qu'étalon interne. Le diagramme voltampérométrique du ferrocène a permis de déterminer que le potentiel moyen d'oxydo-réduction de cette espèce se trouvait à +0,71 V contre l'électrode d'argent utilisée (Figure 49).

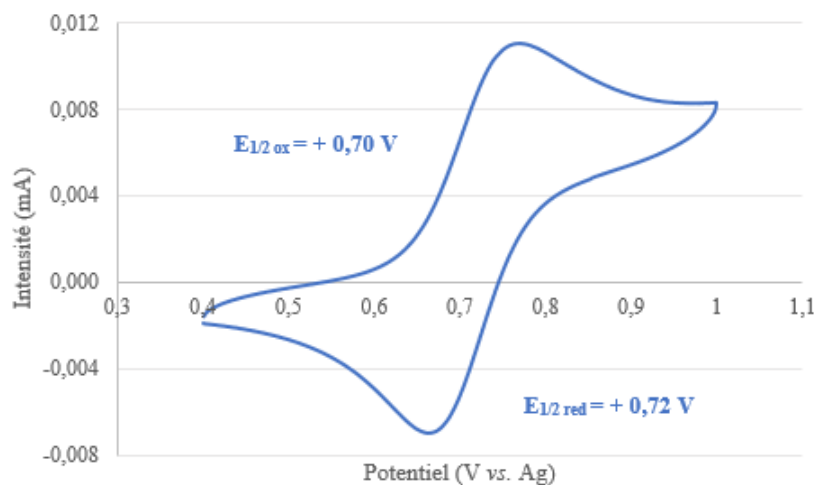


Figure 49. Voltampérométrie cyclique du ferrocène

L'analyse voltampérométrique de la DIPEA a ensuite été réalisée (Figure 50). Une réaction d'oxydation irréversible a pu être observée. Ceci est logique, la DIPEA étant généralement utilisée en tant que réducteur sacrificiel. Le potentiel de demi-vague mesuré est le suivant : $E_{1/2}(\text{DIPEA}) = +0,96\text{ V}$. Le potentiel du ferrocène ayant été mesuré à +0,71 V vs. Ag, le potentiel de la DIPEA contre le ferrocène est de +0,25 V. Les tables établies dans la littérature

permettent de convertir un potentiel contre le ferrocène en un potentiel contre la SCE (+ 0,38 V).²²¹ Le potentiel d'oxydation de la DIPEA est donc : $E_{1/2}(\text{DIPEA}) = + 0,63 \text{ V vs. SCE}$.

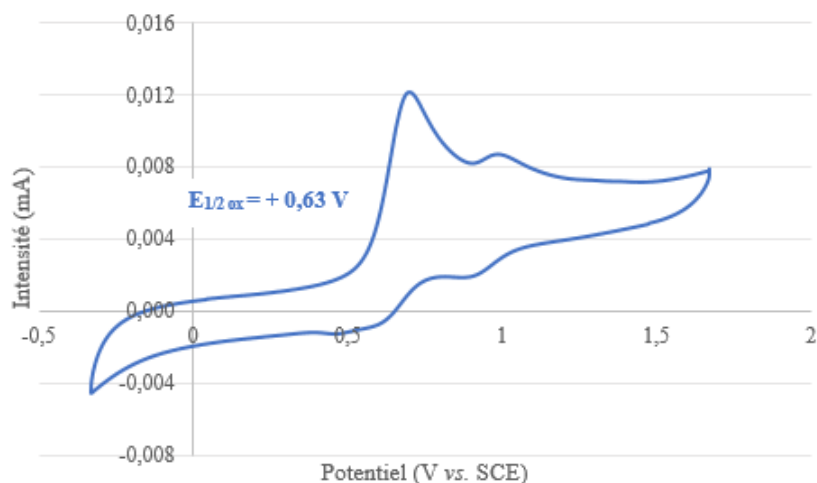


Figure 50. Voltampérométrie cyclique de la DIPEA

Pour finir, le diagramme voltampérométrique du composé **7** a été enregistrée (Figure 51). Dans ce cas, une réaction de réduction irréversible a été observée, ce qui confirme que le réactif I₂CHBpin est un accepteur d'électrons. Le potentiel de demi-vague a été déterminé à - 0,53 V vs. Ag, soit : $E_{1/2}(\text{I}_2\text{CHBpin}) = - 0,86 \text{ V vs. SCE}$.

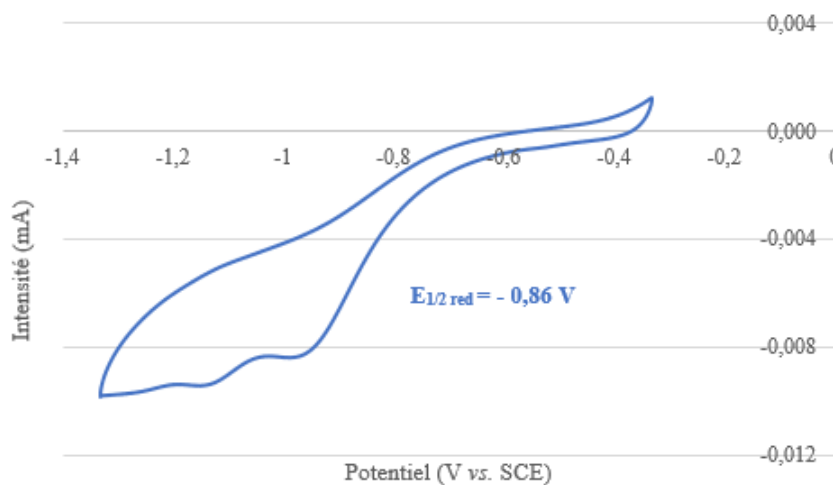
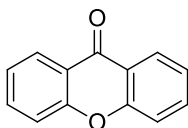


Figure 51. Voltampérométrie cyclique de I₂CHBpin **7**

Les potentiels d'oxydo-réduction des cycles oxydant et réducteur de la xanthone sont répertoriés dans la littérature (Figure 52).²¹⁶ Il est à noter que le rendement quantique de conversion intersystème de la xanthone est égal à 1. Cela signifie qu'elle effectue la totalité de ses transferts mono-électroniques à partir de son état triplet **T**₁ et non à partir de son état singulet **S**₁.



Xanthone

$$\begin{array}{ll}
 E_{\text{ox}}^{\text{T}_1} = -1,42 \text{ V} & E_{\text{red}}^{\text{T}_1} = +1,57 \text{ V} \\
 E_{\text{ox}}^{\text{E}_f} = +1,80 \text{ V} & E_{\text{red}}^{\text{E}_f} = -1,65 \text{ V}
 \end{array}$$

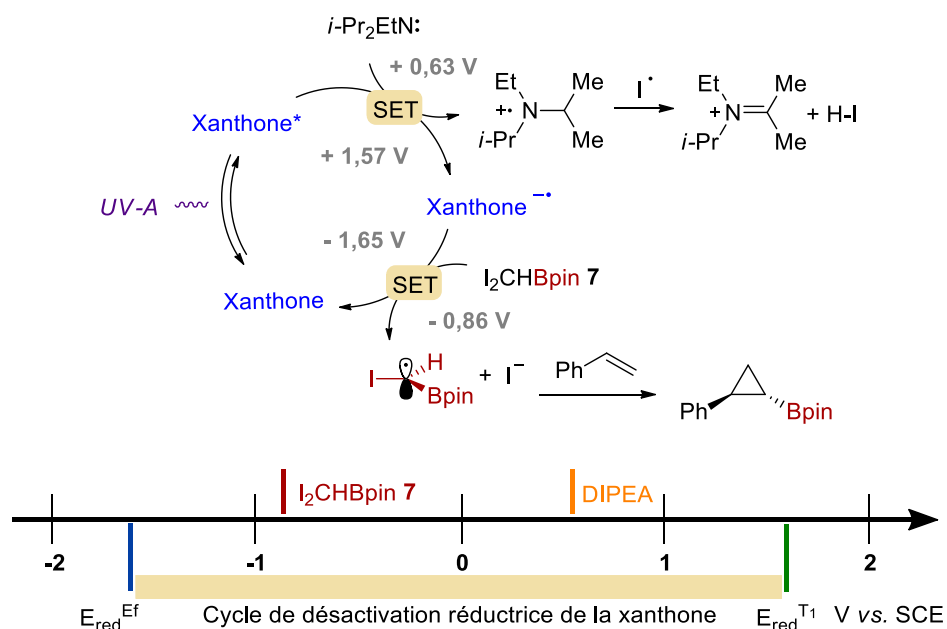
Figure 52. Potentiels d'oxydo-réduction de la xanthone

Une fois les potentiels d'oxydo-réduction de chaque espèce potentiellement impliquées dans les transferts mono-électroniques connus, les énergies de Gibbs liées à chaque transfert peuvent être calculées afin de déterminer si ces derniers sont possibles.

4.2.8.3.3 Cycle de désactivation réductrice

Dans un premier temps, le cycle de désactivation réductrice de la xanthone a été étudié (Schéma 54). Dans ce cas-ci, le transfert d'un électron photoinduit a lieu entre la xanthone excitée et la DIPEA. Ce dernier est possible : en effet, le potentiel d'oxydation de la DIPEA est inférieur au potentiel de réduction de l'état triplet de la xanthone (+ 0,63 V vs. + 1,57 V). La DIPEA est donc capable de transférer un électron à la xanthone excitée pour former un radical anion. Ce dernier peut ensuite réaliser un transfert mono-électronique avec le réactif **7** pour former le radical boro-iodométhyle. En effet, le potentiel d'oxydation du radical anion de la xanthone est inférieur à celui du potentiel de réduction du réactif de borocyclopropanation (- 1,65 V vs. - 0,86 V). Pour conclure, au vu des potentiels d'oxydo-réduction des espèces présentes en solution, un mécanisme photorédox suivant une désactivation réductrice de la xanthone est possible.

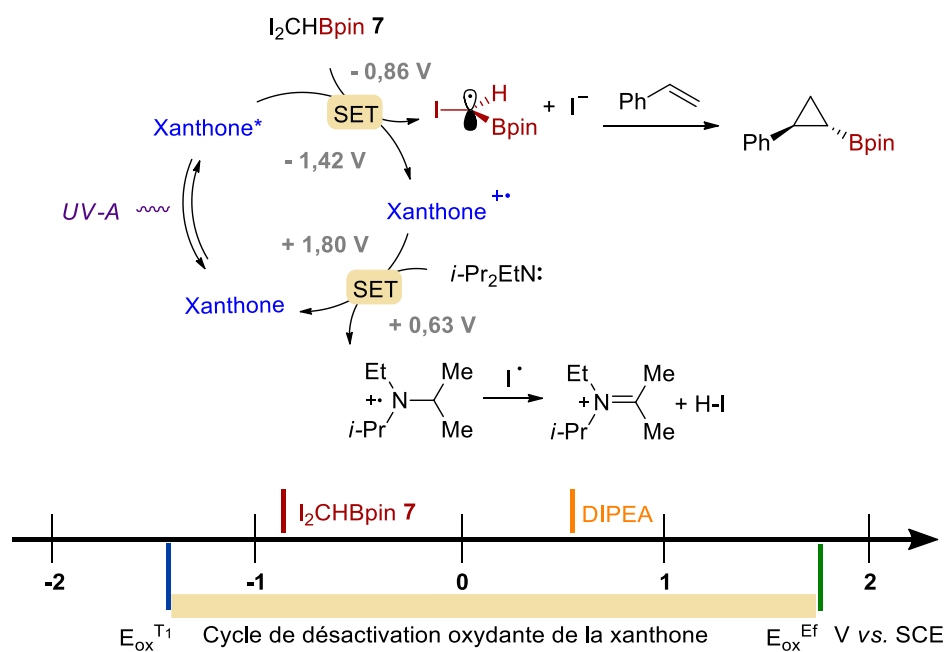
Schéma 54. Mécanisme postulé dans le cas du cycle de désactivation réductrice de la xanthone



4.2.8.3.4 Cycle de désactivation oxydante

Dans un second temps, le cycle de désactivation oxydante de la xanthone a été analysé (Schéma 55). Cette fois-ci, le transfert d'un électron photoinduit s'effectue entre l'état triplet de la xanthone et le réactif diiodé. Le potentiel d'oxydation de la xanthone est inférieur au potentiel de réduction du réactif 7 : le transfert mono-électronique entre ces deux espèces est donc réalisable (-1,42 V vs. -0,86 V). À la suite de celui-ci, un radical cation de la xanthone est généré, capable d'accepter un électron de la part de la DIPEA. En effet, le potentiel d'oxydation de cette dernière est inférieur au potentiel de réduction du radical cation de la xanthone (+0,63 V vs. +1,80 V). En conclusion, un mécanisme photorédox passant par une désactivation oxydante de la xanthone est également possible selon les potentiels d'oxydo-réduction.

Schéma 55. Mécanisme postulé dans le cas du cycle de désactivation oxydante de la xanthone



4.2.8.4 Expérience de Stern-Volmer

Afin d'identifier le mécanisme photorédox le plus plausible, une étude de Stern-Volmer a été effectuée. Comme expliqué dans la section 3.1.4 du chapitre 3 de ce manuscrit, celle-ci permet d'observer une réaction entre l'état excité d'un photocatalyseur et un réducteur ou un oxydant. Elle devrait donc permettre de déterminer si l'état excité de la xanthone réagit avec la DIPEA selon un cycle réducteur ou avec le réactif 7 selon un cycle oxydant.

L'équation de Stern-Volmer est rappelée ci-dessous :

$$\frac{\Phi_{P0}}{\Phi_P} = 1 + k_q * \tau_0 * [Q] = 1 + K_{SV} * [Q]$$

Les deux désactivateurs étudiés ici sont la DIPEA et I₂CHBpin. Un jeu de solutions a été préparé pour cette étude. Ces dernières ont été réalisées dans l'acétonitrile avec une concentration en xanthone de 1,25.10⁻⁴ M et une concentration variable en désactivateur allant de 0 à 1.10⁻³ M (0 M, 5.10⁻⁵ M, 1.10⁻⁴ M, 2.10⁻⁴ M, 5.10⁻⁴ M et 1.10⁻³ M).

Dans un premier temps, les mesures d'émission de la xanthone ont été réalisées à température ambiante à l'aide d'un spectrophotomètre avec une longueur d'onde d'excitation de 300, 330 et 340 nm. Cependant, la phosphorescence de la xanthone n'a pu être observée. Les mêmes mesures ont également été prises dans le dichlorométhane, le dioxane et le 1,2-dichloroéthane sans succès. En effet, la transition de l'état triplet T_1 à l'état fondamental est beaucoup trop rapide à température ambiante pour être observée. Plusieurs études de la littérature ont montré que la phosphorescence de la xanthone pouvait être observée à 4,2 ou 77 K généralement dans le *n*-hexane, capable de former une matrice vitreuse transparente.³⁵³⁻³⁵⁸

Les mesures à 77 K dans le *n*-hexane ont été réalisées par Daniel Chartrand, analyste-programmeur au laboratoire d'analyse des molécules et matériaux photoactifs de l'Université de Montréal à l'aide d'un spectrophotomètre dans lequel la cuve peut être placée dans l'azote liquide. Dans un premier temps, le spectre de phosphorescence de la xanthone, identique à celui présent dans la littérature, a pu être obtenu. Cependant, cette technique de mesure n'est pas applicable à une étude de Stern-Volmer. En effet, à cette température l'échantillon est vitrifié : aucune diffusion des molécules n'est alors possible. Cela rend l'observation d'une désactivation de la xanthone par une espèce présente dans le milieu impossible.

Finalement, la méthode de la photolyse laser a été utilisée afin de mesurer le temps de décroissance de la phosphorescence de la xanthone plutôt que son émission.³⁵⁹⁻³⁶¹

La relation reste la même :

$$\frac{\Phi_{P0}}{\Phi_P} = \frac{\tau_0}{\tau} = 1 + k_q * \tau_0 * [Q] = 1 + K_{SV} * [Q]$$

Où τ_0 est le temps de vie de l'état excité en l'absence de désactivateur et τ le temps de vie de l'état excité en présence de ce dernier.

Les mesures ont également été réalisées par Daniel Chartrand à l'aide d'un spectrophotomètre Edinburgh LP920 *Laser Flash Photolysis/Transient absorption* et d'un laser Surelite SLI-10 Nd:YAG muni d'un oscillateur Horizon OPO (*Optical Parametric Oscillator*). Les solutions ont été irradiées à 340 nm et la phosphorescence a été mesurée à 590 nm. La

décroissance exponentielle simple a été appliquée aux données observées. Chaque mesure a été répétée trois fois et une valeur moyenne a été calculée.

Le traitement des données a permis d'obtenir deux droites de Stern-Volmer (Figure 53).

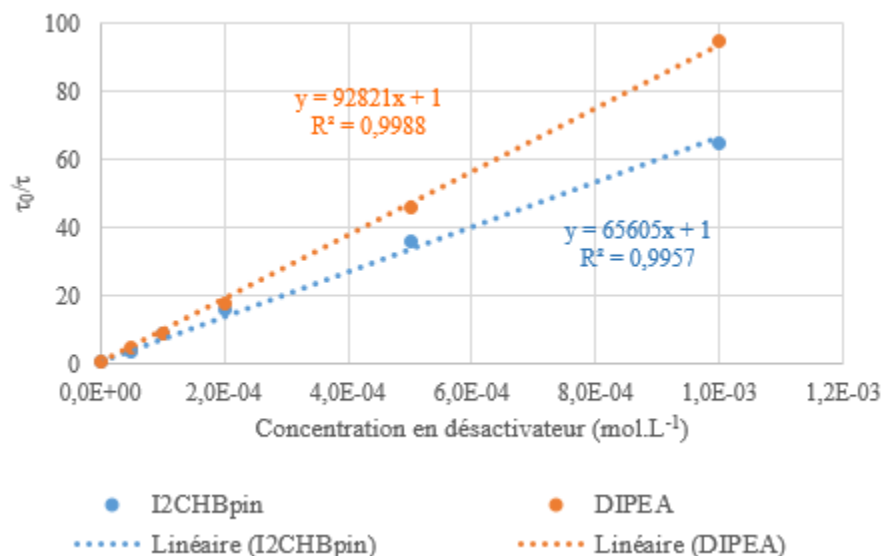


Figure 53. Graphique de Stern-Volmer de la xanthone

Dans les deux cas, une relation linéaire a été observée entre le ratio des temps de vie de l'état excité et la concentration du désactivateur ($R^2 = 0,9988$ dans le cas de la DIPEA et $R^2 = 0,9957$ dans le cas de I₂CHBpin). Cela indique que l'état excité de la xanthone réagit avec les deux espèces.

Dans le cas de la DIPEA, la constante de Stern-Volmer (K_{SV}) est égale à 92821 M⁻¹ et la constante de désactivation (k_q) est égale à $1,31 \cdot 10^{10}$ M⁻¹.s⁻¹ (la valeur de τ_0 mesurée étant de 7067 ns). La constante de désactivation étant de l'ordre de 10¹⁰, il est possible de conclure que le transfert d'électrons est contrôlé par la diffusion et est donc très efficace.

Dans le cas de I₂CHBpin, la constante de Stern-Volmer (K_{SV}) est égale à 65605 M⁻¹ et la constante de désactivation (k_q) est égale à $9,28 \cdot 10^9$ M⁻¹.s⁻¹. Ici encore, le transfert d'électrons est contrôlé par la diffusion.

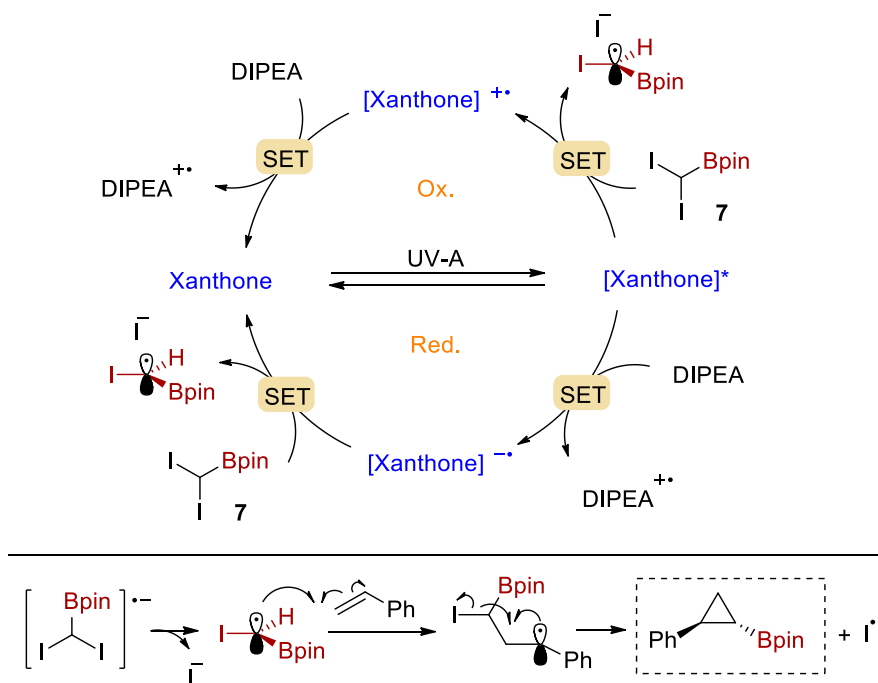
Les transferts mono-électroniques entre l'état excité de la xanthone et les deux désactivateurs sont possibles. La DIPEA est présente à hauteur de 5 équivalents alors que le

réactif **7** est présent à hauteur de 2,5 équivalents. De plus, $k_q(\text{DIPEA}) > k_q(\text{I}_2\text{CHBpin})$: l'état excité de la xanthone devrait donc réagir plus rapidement avec la DIPEA. Néanmoins, les deux transferts d'un électron photoinduit peuvent avoir lieu de manière concomitante.

4.2.8.5 Conclusion de l'étude mécanistique

Pour conclure, un mécanisme photorédox a pu être identifié pour la réaction de borocyclopropanation développée (Schéma 56). La mesure des potentiels d'oxydo-réduction des différentes espèces impliquées a permis de montrer que tous les transferts mono-électroniques entre ces dernières étaient possibles. L'étude de Stern-Volmer réalisée en présence de différentes concentrations de DIPEA et du réactif **7** en tant que désactivateurs a permis de déterminer que la xanthone subissait un cycle de désactivation réductrice et oxydante de manière synergique et concomitante.

Schéma 56. Mécanisme photorédox postulé pour la réaction de borocyclopropanation



4.2.9 Conclusion

Ce chapitre a été consacré au développement d'une méthodologie de borocyclopropanation photorédox utilisant la xanthone en tant que photocatalyseur organique et I₂CHBpin **7** en tant que réactif de borocyclopropanation. Ce dernier a pu être synthétisé efficacement en trois étapes à partir du dichlorométhane sur une échelle de 40 g. Une procédure détaillée de la synthèse du réactif **7** a été publiée dans le journal *Organic Syntheses*.³⁴⁸

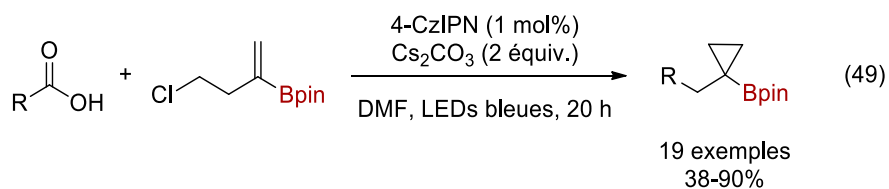
La réaction de borocyclopropanation est réalisée sous irradiation UV-A dans un montage de chimie en débit continu permettant une irradiation optimale du milieu réactionnel. De nombreux styrènes terminaux comportant des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs ont pu être synthétisés avec de bons rendements en un temps de résidence de 1 h. La réaction a également pu être appliquée au 1-méthylène-2,3-dihydro-1*H*-indène et au 1-méthylène-1,2,3,4-tétrahydronaphthalène afin d'obtenir des systèmes bicycliques de type spiro et à des dérivés d'indole. Malheureusement, la méthodologie développée n'est pas applicable aux oléfines aliphatiques.

Le procédé mis au point est efficace, simple et sécuritaire, et permet une montée en échelle fiable. En effet, la réaction réalisée sur l'échelle du gramme a permis d'obtenir les mêmes résultats que ceux obtenus sur une échelle dix fois inférieure. De plus, celle-ci représente une alternative plus efficace et plus verte à la réaction de borocyclopropanation de styrènes de Simmons-Smith développée par Guillaume Benoit, grâce à l'emploi d'une source lumineuse en tant que réactif propre et renouvelable.

Finalement, les études menées en vue d'élucider le mécanisme réactionnel ont permis de conclure que la réaction se produisait selon deux cycles photocatalytiques concomitants : un cycle au cours duquel l'état excité de la xanthone est réduit par la DIPEA, et un cycle au cours duquel celui-ci est oxydé par I₂CHBpin. Dans les deux cas, un radical boro-iodométhyle est généré, capable de réagir sur le styrène pour conduire à la formation du cycle à 3 chaînons.

Les travaux de ce chapitre ont fait l'objet d'une publication dans le journal *Angewandte Chemistry International Edition* en septembre 2018.³⁶² Il s'agissait alors de la première méthodologie de synthèse de borocyclopropanes photorédox. Peu de temps après notre étude,

le groupe du Pr. Aggarwal a également publié une méthodologie de synthèse photorédox de ces composés dans le même journal (éq 49).³⁶³

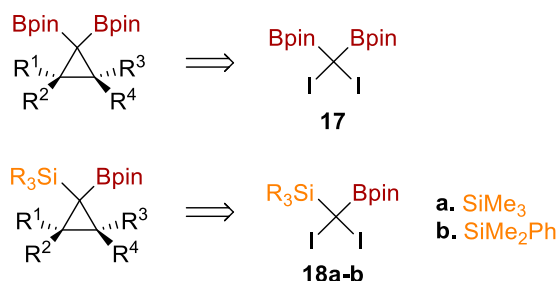


La stratégie utilisée est similaire à celle décrite par le groupe du Pr. Molander (éq 44), à la différence près qu'un acide carboxylique sert ici de précurseur de radicaux plutôt qu'un *bis*-(cathécolato)silicate, et qu'un chlorure homollylique portant une fonction pinacol est utilisé en tant que substrat plutôt qu'un tosylate homoallylique. Une série de *gem*-borocyclopropanes a pu être synthétisée avec de très bons rendements. Il est à noter que cette méthodologie nécessite la synthèse préalable des boronates vinyliques et n'est donc pas une méthodologie de synthèse directe de borocyclopropanes.

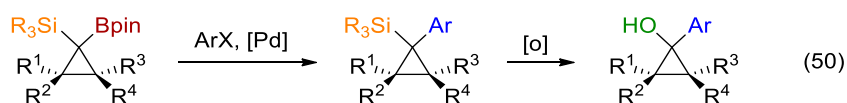
Chapitre 5 : Développement de nouveaux réactifs diiodés et leur application à la synthèse de *gem*-borocyclopropanes

La méthodologie présentée précédemment permet la synthèse de borocyclopropanes à partir de dérivés du styrène de manière efficace à l'aide d'un réactif diiodé portant une fonction ester boronique. Il a ensuite été envisagé de synthétiser de nouveaux réactifs diiodés disubstitués tels que les composés **17** et **18a-b** afin d'accéder à des cyclopropanes *gem*-disubstitués pouvant permettre d'élargir le champ des fonctionnalisations possibles (Schéma 57).

Schéma 57. Nouveaux réactifs diiodés envisagés afin de synthétiser des cyclopropanes *gem*-disubstitués



Comme présenté précédemment, un groupement ester boronique de pinacol permet une diversification importante des composés obtenus et a donc été privilégié pour la synthèse de nouveaux réactifs diiodés. La présence de deux groupements esters boroniques de pinacol permettrait une fonctionnalisation séquentielle intéressante. D'autre part, l'introduction d'un groupement silylé a également été envisagée afin de pouvoir réaliser des réactions orthogonales et d'accéder, par exemple, à des cyclopropyl silanes ou à des cyclopropanols très fonctionnalisés (éq 50).



Ce chapitre sera d'abord consacré à l'étude des *gem*-diborocyclopropanes. Dans un premier temps, un état de l'art de la synthèse de ces composés ainsi que de leurs applications sera effectué. Dans un second temps, les efforts déployés en vue de la synthèse du composé **17** seront détaillés.

La deuxième partie de ce chapitre sera dédiée à la mise au point de la synthèse des composés **18a-b** et à l'application du composé **18a** à la synthèse de *gem*-borocyclopropyl silanes. Tout d'abord, l'intérêt de l'incorporation d'un atome de silicium dans une molécule d'intérêt pharmaceutique sera discuté. Ensuite, les différentes méthodologies de synthèse de cyclopropyl silanes ainsi que quelques exemples de borocyclopropyl silanes seront brièvement présentés. Pour finir, la synthèse du réactif **18a** sera exposée et les tests de cyclopropanation de type Simmons-Smith et photochimique seront détaillés.

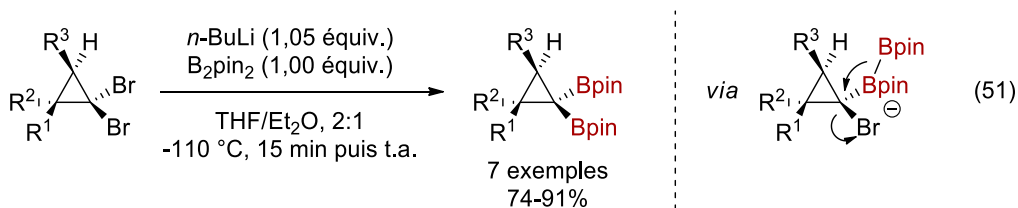
5.1 Les *gem*-diborocyclopropanes : efforts réalisés en vue de la synthèse du réactif 17

5.1.1 Synthèse et application des *gem*-diborocyclopropanes

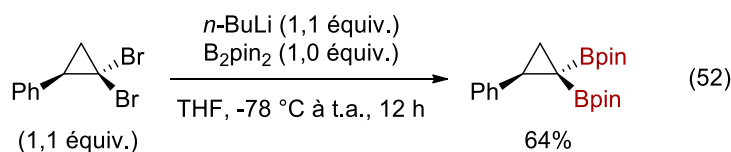
Seuls trois exemples de synthèses de *gem*-diborocyclopropanes sont décrits dans la littérature. De plus, une stratégie identique a été employée dans tous les cas : un échange halogène-métal à partir d'un cyclopropane *gem*-dibromé suivi par une réaction avec du *bis*(pinacolato)dibore. Des réactions de fonctionnalisation diverses ont ensuite pu être réalisées sur les composés obtenus.

5.1.1.1 Synthèse de *gem*-diborocyclopropanes

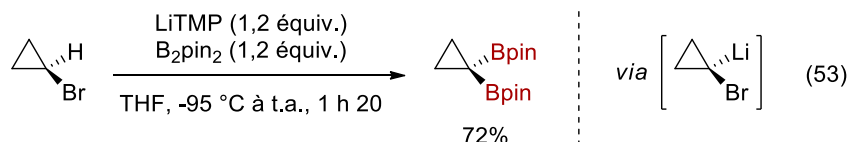
Le premier exemple de réaction de type échange halogène-métal a été publié en 2006 par le groupe du Pr. Hiyama (éq 51).³⁶⁴ L'échange est réalisé à l'aide de *n*-butyllithium à -110 °C. Le lithien ainsi généré réagit alors sur le *bis*(pinacolato)dibore, ce qui a pour conséquence de former un *ate*-complexe de bore. Le second groupement ester boronique de pinacol réalise ensuite une migration 1,2 en déplaçant le bromure restant, ce qui permet d'obtenir le composé *gem*-diboré. La réaction a pu être réalisée sur des *gem*-dibromocyclopropanes monosubstitués par un groupement vinylique, un groupement phényle ou une chaîne aliphatique et sur un *gem*-dibromocyclopropane disubstitué par deux groupements phényles. Les produits désirés sont synthétisés avec des rendements allant de bons à excellents.



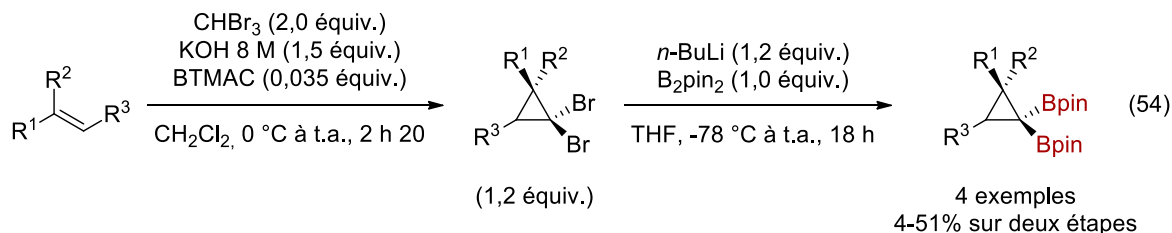
En 2014, le groupe du Pr. Morken a synthétisé un *gem*-diborocyclopropane dérivé du styrène avec un rendement de 64% en utilisant une procédure quasi-identique à celle du groupe du Pr. Hiyama (éq 52).³⁶⁵



Finalement, le groupe du Pr. Harris a également décrit la synthèse d'un *gem*-diborocyclopropane non substitué en 2018. Celui-ci a pu être obtenu à partir du bromocyclopropane disponible commercialement par déprotonation de celui-ci en présence de LTMP. Dans ce cas également, le *bis*(pinacolato)dibore est employé en tant qu'agent de borylation et la réaction suit le même mécanisme : formation d'un *ate*-complexe suivi d'une migration 1,2 (éq 53).³⁶⁶ Il est à noter que ce type de déprotonation avait été préalablement décrit par le groupe du Pr. Whitby pour la synthèse de cyclopropanes vinyliques.³⁶⁷



Afin de synthétiser des *gem*-diborocyclopropanes diversement substitués, une synthèse en deux étapes à partir d'une oléfine a été mise au point (éq 54). La première étape permet la formation d'un *gem*-dibromocyclopropane à l'aide de bromoforme, d'une solution de potasse et de BTMAC (chlorure de benzyl-triéthylammonium) utilisé en tant qu'agent de transfert de phase. La deuxième étape, similaire à celle utilisée par les deux groupes de recherche précédents, permet la synthèse des produits d'intérêt. De manière générale, des rendements faibles ont été obtenus.

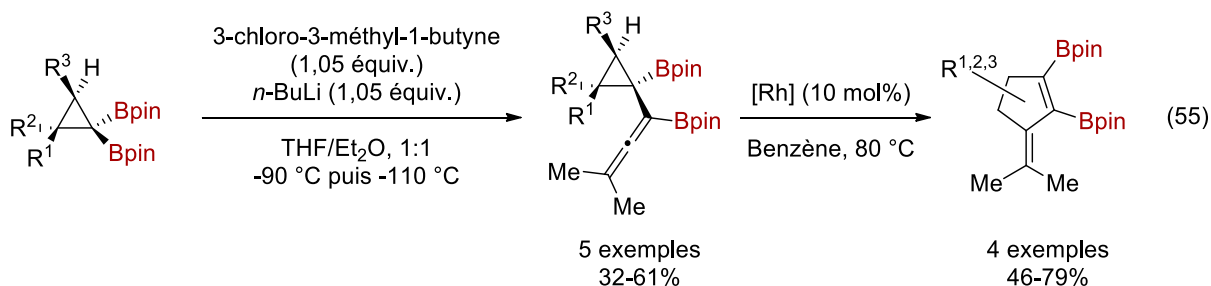


BTMAC = chlorure de benzyl-triéthylammonium

Les trois méthodologies présentées ci-dessus nécessitent la synthèse préalable d'un cyclopropane dibromé et sont réalisées dans des conditions cryogéniques. De plus, peu de substitutions portées par le cyclopropane ont été étudiées. Le développement d'une méthodologie de synthèse directe de *gem*-diborocyclopropanes serait donc une contribution utile à la communauté chimique. En effet, ces composés possèdent un potentiel synthétique important, lequel sera présenté dans la prochaine section.

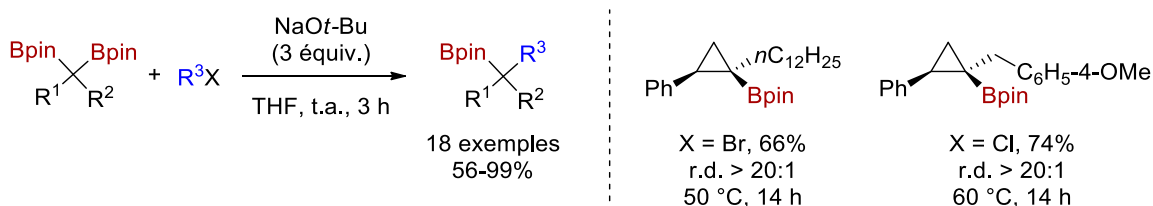
5.1.1.2 Applications des *gem*-diborocyclopropanes

Les *gem*-diborocyclopropanes synthétisés par les groupes de recherche présentés précédemment ont été employés dans trois types de réactions subséquentes différentes. Le groupe du Pr. Hiyama les a utilisés en tant que précurseurs de 1,2-diboryl-3-méthylène-cyclopentènes (éq 55).³⁶⁴ Dans un premier temps, les *gem*-diborocyclopropanes sont mis en réaction avec le 3-chloro-3-méthyl-1-butyne afin de former un cyclopropane allénique capable de subir une expansion de cycle en présence d'un catalyseur de rhodium. Les cyclopentènes correspondants ont été obtenus sous la forme de deux régioisomères avec des ratios allant de 55:45 à 80:20. Ces produits ont ensuite pu être engagés dans des réactions de couplage croisé de Suzuki-Miyaura afin d'obtenir des cyclopentènes très substitués.

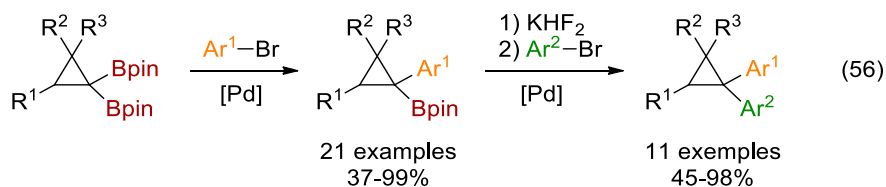


Le groupe du Pr. Morcken, quant à lui, a utilisé des d'esters 1,1-*bis*-boroniques de pinacol et des halogénures d'alkyles afin de synthétiser des composés organoborés complexes (Schéma 58).³⁶⁵ Le *tert*-butoxyde de sodium a été employé en tant que nucléophile capable de s'additionner sur l'atome de bore, ce qui forme un *ate*-complexe. Celui-ci peut ensuite subir une réaction de déboronation générant un α -boryl anion stabilisé, lequel réagit sur l'halogénure d'alkyle afin d'obtenir les produits désirés. La méthodologie a pu être appliquée à un grand nombre de substrats, parmi lesquels deux cyclopropanes. Dans ces cas-ci, une température plus élevée et un temps de réaction plus long ont été nécessaires. Les borocyclopropanes correspondants ont pu être obtenus avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités.

Schéma 58. Synthèse de composés organoborés complexes à partir d'esters 1,1-*bis*-boroniques de pinacol



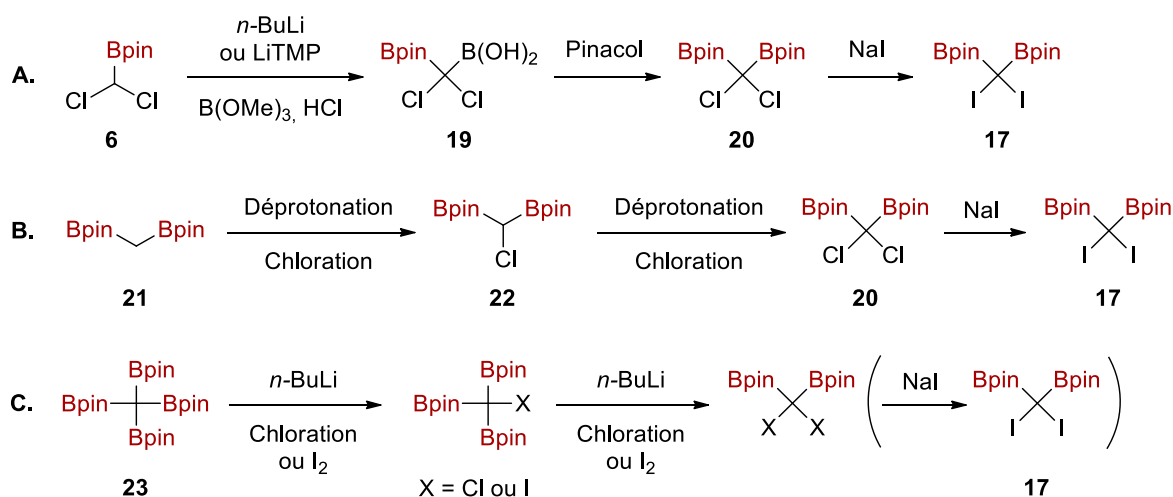
Pour finir, le groupe du Pr. Harris a engagé les *gem*-diborocyclopropanes générés dans deux réactions itératives de couplage croisé de Suzuki-Miyaura afin de synthétiser des cyclopropanes *gem*-arylés (éq 56).³⁶⁶ Le second couplage met en jeu des borocyclopropanes tertiaires et est, de ce fait, plus difficile à réaliser. Les acides boroniques ont alors été transformés en leurs trifluoroborates correspondants à l'aide de bifluorure de potassium. Dans le cas de cyclopropanes comportant un groupement R¹, R² ou R³, d'excellentes diastéréosélectivités ont été observées, le premier couplage ayant lieu sur l'ester boronique de pinacol situé en relation *trans* par rapport à ce groupement.



5.1.2 Stratégies envisagées pour la synthèse du composé diiodé diboré 17

Afin de synthétiser le composé **17**, trois voies de synthèse ont été envisagées (Schéma 59). Dans la voie de synthèse A, le composé **6** synthétisé précédemment pourrait servir de précurseur au composé **17**. La même séquence réactionnelle que celle mise au point pour la synthèse du composé diiodé **7** pourrait alors être appliquée : déprotonation au pied de l'esther boronique de pinacol et borylation avec du borate de triméthyle suivie par une hydrolyse acide pour obtenir le composé diboré **19**. L'acide boronique libre de ce dernier pourrait ensuite être estérifié par du pinacol pour former le composé **20**. Pour finir, une double réaction de Finkelstein pourrait permettre d'obtenir le produit désiré **17**.

Schéma 59. Stratégies envisagées pour la synthèse du composé **17**



Une autre stratégie possible serait de partir d'un précurseur diboré tel que le composé **21** (voie B). Deux séquences de déprotonation/chloration pourraient permettre d'accéder au composé **20**, lequel pourrait ensuite être transformé en composé **17** comme dans la voie précédente.

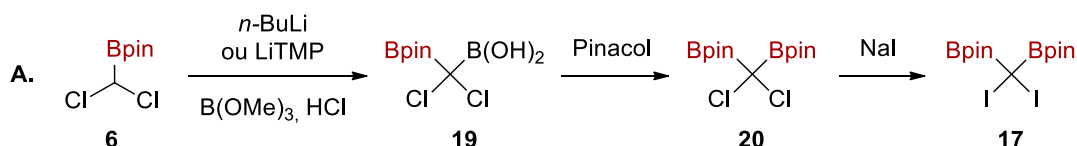
Finalement, la stratégie C utiliserait le composé tétraboré **23** en tant que substrat de départ. L'utilisation de *n*-butyllithium pourrait permettre une attaque nucléophile sur un des esters boroniques de pinacol formant ainsi un *ate*-complexe. Une réaction de déboronation pourrait alors survenir, ce qui générerait un carbanion au pied des trois esters boroniques de pinacol restants. Ce dernier pourrait être piégé par une source électrophile de chlore ou d'iode. Ce type de réactivité a été décrit par le groupe du Pr. Matteson qui a utilisé cette stratégie pour

la synthèse du dibromo-*bis*-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthane ou de composés de type tétramétallo-méthane.^{368,369} La même séquence permettrait de remplacer un second ester boronique de pinacol par un halogène. Dans le cas de réactions de chloration, une dernière étape de Finkelstein permettrait d'obtenir le composé **17** désiré.

5.1.2.1 Voie A

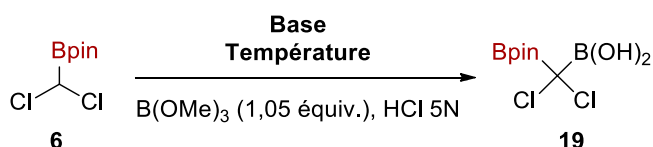
Dans un premier temps, la voie A a été étudiée pour la synthèse du composé **17**, une synthèse simple du substrat de départ **6** étant disponible (Schéma 60).

Schéma 60. Voie A envisagée pour la synthèse du composé **17**



L'étape critique de cette synthèse est l'étape de déprotonation du composé **6** (Tableau 19). Le premier test effectué a été d'appliquer les conditions de déprotonation/borylation utilisées dans le cas du dichlorométhane, à savoir 1 équivalent de *n*-butyllithium à -100 °C. Un mélange complexe a alors été obtenu.

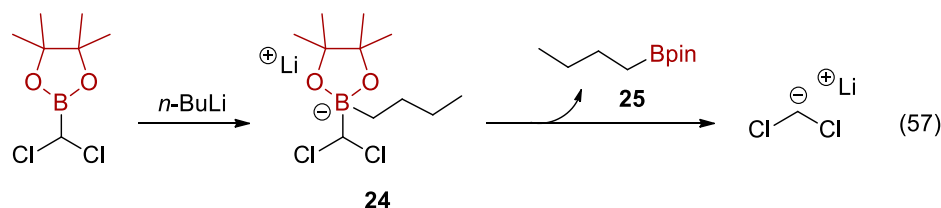
Tableau 19. Synthèse du composé **19**



Entrée	Conditions	Observations
1	<i>n</i> -BuLi (1,0 équiv.), -100 °C	Produit de départ présent L'ester boronique de pinacol semble avoir été remplacé Singulet à 1,27 ppm
2	<i>n</i> -BuLi (1,1 équiv.), TMP (1,1 équiv.) -78 °C puis 0 °C	Produit de départ entièrement consommé Obtention d'un singulet à 1,27 ppm

Il est possible de noter que le produit de départ **6** n'a pas été entièrement consommé. De plus, l'apparition d'un nouveau pic à 5,45 ppm semble indiquer qu'un nouveau produit dérivé du dichlorométhane dans lequel le groupement ester boronique de pinacol n'est plus présent a été formé au cours de la réaction.

Il a été mentionné dans la partie précédente que le *n*-butyllithium était une base nucléophile capable de s'ajouter sur l'atome de bore, générant ainsi un *ate*-complexe de bore (éq 57). Ce dernier peut subir une réaction de déboronation libérant le composé **25** et générant l'anion du dichlorométhane. Le composé **25** a pu être observé par RMN ¹H indiquant que cette réaction a effectivement lieu.



L'anion généré peut réagir avec une espèce électrophile présente dans le milieu réactionnel afin de former une nouvelle espèce correspondant probablement au pic observé à 5,45 ppm. Cette espèce ne correspond ni au dérivé de diméthylborate **26** ni au composé **5** synthétisé précédemment pour lesquels le proton au pied des deux atomes de chlore se trouve autour de 5,30 ppm (Figure 54). Un massif de protons autour de 3,80 ppm semble néanmoins indiquer la présence de groupements méthoxy. L'espèce formée n'est pas non plus du dichlorométhane. Un autre produit secondaire peut être formé à partir du composé intermédiaire **24** par une réaction de Matteson : le composé **27**. Celui-ci n'a pas été observé par RMN ¹H.

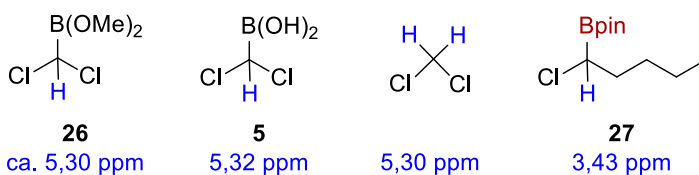


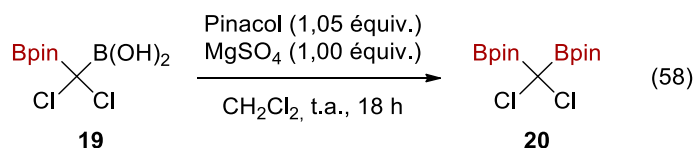
Figure 54. Produits potentiellement formés au cours de la réaction mettant en jeu du *n*-butyllithium

L'analyse du spectre RMN ^1H de cette réaction révèle également la présence d'un singulet à 1,27 ppm ainsi que d'un pic large autour de 5,45 ppm qui pourraient correspondre au produit **19** désiré. Le brut réactionnel n'est cependant pas assez propre pour être utilisé en tant que tel et ce type de produit est très difficile à purifier.

Inspiré par les travaux du groupe du Pr. Morken,³⁷⁰ le tétraméthylpipéridide de lithium (LTMP), base non nucléophile, a ensuite été utilisé afin de déprotoner le proton en α du bore sans réaliser d'addition nucléophile sur celui-ci. Dans ce cas, la consommation complète du produit de départ **6** a été observée par RMN ^1H et un singulet majoritaire a été obtenu à 1,27 ppm. Le brut réactionnel est bien plus propre que dans le cas précédent et pourrait correspondre au produit désiré **19**. La RMN ^{11}B comporte deux pics dont le majoritaire se situe à 22,36 ppm, ce qui est plus bas qu'attendu (généralement autour de 30 ppm pour ce type de produit). La RMN ^{13}C , quant à elle, semble en accord avec le produit attendu, un pic à 83,3 ppm et un pic à 24,7 ppm ayant été observés.

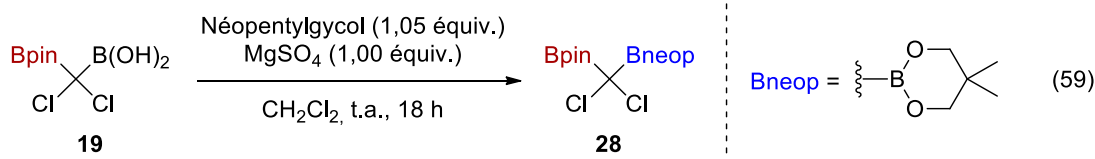
La procédure du groupe du Pr. Morken, suivie à la lettre pour cet essai, indique que le LTMP est formé à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mais que le substrat est ajouté à $0\text{ }^\circ\text{C}$. La présence d'atomes de chlore sur le composé **6** et la coloration brune observée lors de la réaction laissent supposer la formation d'un carbène. La même réaction a donc été entièrement réalisée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Un mélange complexe a alors été obtenu. Un test supplémentaire a été réalisé afin d'essayer de trouver les conditions de température optimale de déprotonation : un excès de styrène a été ajouté afin de voir si le carbène libre potentiellement formé était capable de réaliser une réaction de cyclopropanation sur celui-ci. À $-78\text{ }^\circ\text{C}$, un gel a pu être observé en cours de réaction et un polymère élastique a été isolé en fin de réaction, indiquant une polymérisation très probablement de type anionique. Ceci montre que le LTMP n'est pas capable de déprotoner le composé **6** à cette température et réagit plutôt avec le styrène. À $0\text{ }^\circ\text{C}$, une coloration brune est obtenue rapidement. Aucun cyclopropane n'est observé : le carbène formé est probablement dégradé immédiatement et ne peut donc pas réagir avec le styrène.

En supposant tout de même que le produit observé lors du premier essai était le bon, un rendement isolé de 40% en produit désiré **19** a été obtenu. Ce composé a ensuite été engagé, sans purification préalable, dans l'étape suivante, à savoir la réaction d'estérification en présence de pinacol (éq 58).



Un singulet majoritaire a alors \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 \u00e0 1,26 ppm par RMN ¹H. Celui-ci pourrait correspondre au produit d\u00e9sir\u00e9 **20**, un unique singulet \u00e9tant attendu. Il est cependant impossible de pouvoir conclure avec cette donn\u00e9e seule. Le pic majoritaire obtenu par RMN ¹¹B se situe \u00e0 22,28 ppm ce qui, encore une fois, semble trop bas. La RMN ¹³C est quasiment identique \u00e0 celle obtenue pour le compos\u00e9 **19** avec un pic \u00e0 83,3 ppm et un pic \u00e0 24,6 ppm. Ces observations semblent \u00eatre en accord avec la formation du compos\u00e9 **20**. \u00c0 ce stade, une purification sur gel de silice a \u00e9t\u00e9 test\u00e9e, le produit synth\u00e9tis\u00e9 par le groupe du Pr. Morken poss\u00e9dant un groupement m\u00e9thyle plut\u00f4t que deux atomes de chlore s'\u00e9tant r\u00e9v\u00e9l\u00e9 suffisamment stable pour ce type de purification. Malheureusement, le produit d\u00e9sir\u00e9 n'a pas pu \u00eatre obtenu. Du pinacol a pu \u00eatre isol\u00e9 indiquant une d\u00e9gradation du produit form\u00e9.

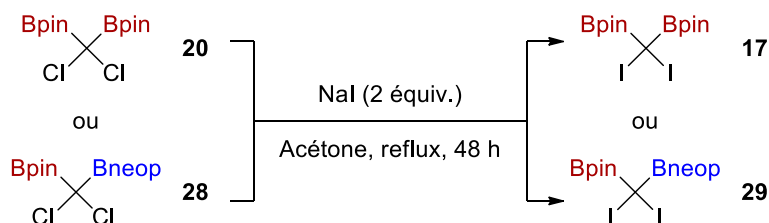
Une autre est\u00e9rification a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e avec le n\u00e9opentylglycol au lieu du pinacol afin de former un produit pr\u00e9sentant plus de signaux par RMN ¹H qu'un simple singulet (\u00e9q 59). La RMN ¹H obtenue semble correspondre au produit d\u00e9sir\u00e9 mais semble comporter deux produits similaires et non un seul. Le premier pr\u00e9senterait trois singulets \u00e0 0,87 ppm (CH₃ du groupement n\u00e9opentyle), 1,24 ppm (CH₃ du groupement pinacol) et 3,63 ppm (CH₂ du groupement n\u00e9opentyle). Le deuxi\u00eame produit correspondrait aux trois singulets suivants : 0,95 ppm, 1,26 ppm et 3,64 ppm. Deux pics sont obtenus par RMN ¹¹B \u00e0 22,19 ppm et \u00e0 18,19 ppm. La RMN ¹³C pr\u00e9sente quatre pics majoritaires semblant correspondre au compos\u00e9 **28** \u00e0 82,8 ppm, 73,1 ppm, 24,7 ppm et 21,7 ppm.



Les produits **20** et **28** potentiellement obtenus ont ensuite \u00e9t\u00e9 engag\u00e9s dans une r\u00e9action de double Finkelstein en pr\u00e9sence d'iodure de sodium (Sch\u00e9ma 61). Dans le cas du compos\u00e9 **20**, un m\u00e9lange de produits a \u00e9t\u00e9 obtenu. Les RMN ¹H, ¹³C et ¹¹B ne permettent pas de conclure si le produit d\u00e9sir\u00e9 **17** se trouve dans le brut r\u00e9actionnel. Dans le cas du compos\u00e9 **28**, aucune

réaction ne semble avoir eu lieu. Dans les deux cas, le mélange réactionnel n'était pas rouge en fin de réaction et aucun changement de couleur n'a été observé lors de la neutralisation avec du thiosulfate de sodium, indiquant que la réaction n'a pas fonctionné.

Schéma 61. Double réaction de Finkelstein sur les composés **20** et **28**

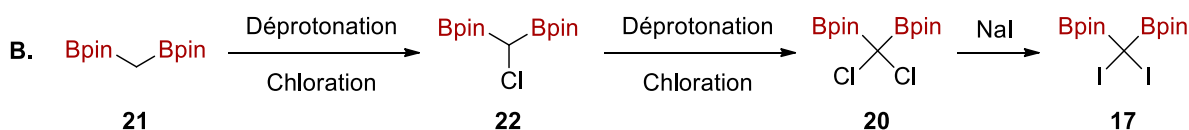


Pour conclure, la voie A. n'a pas permis d'obtenir les produits désirés **17** et **29**.

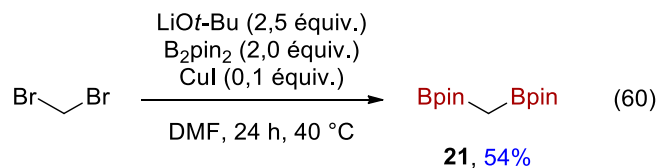
5.1.2.2 Voie B

La voie A n'ayant pas porté ses fruits, la voie B a été essayée (Schéma 62). Celle-ci se base sur l'introduction des atomes de chlore sur une molécule possédant déjà les deux groupements esters boroniques de pinacol, à savoir le composé **21**.

Schéma 62. Voie B envisagée pour la synthèse du composé **17**

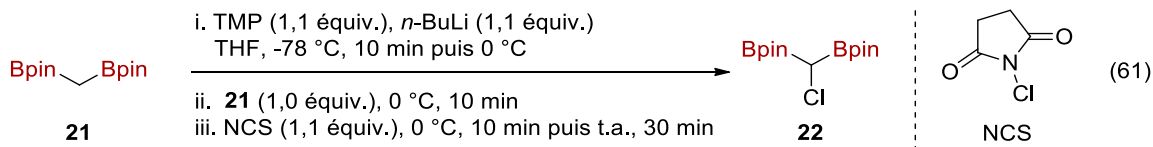


Le composé **21** peut être synthétisé à partir du dibromométhane en présence de *tert*-butoxyde de lithium, de *bis*(pinacolato)dibore et d'iodure de cuivre (éq 60).³⁷¹

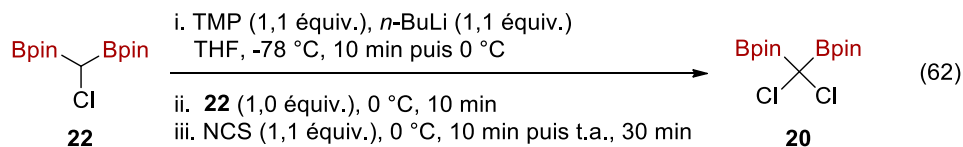


Une fois le composé **21** obtenu, la procédure du groupe du Pr Morken a été adaptée en utilisant du *N*-chlorosuccinimide (NCS) plutôt que de l'iodure de méthyle afin de synthétiser le composé **22** (éq 61).³⁷⁰ Le brut réactionnel obtenu semble correspondre au produit désiré. En effet, la RMN ¹H contient deux singulets dont un à 2,74 ppm intégrant pour 1H et un singulet à 1,22 ppm intégrant pour 24H. De plus, la RMN ¹¹B présente un pic à 33,84 ppm, ce qui semble

raisonnable par rapport au produit attendu. La RMN ^{13}C , quant à elle, présente plusieurs pics indiquant la présence de plusieurs produits, dont deux pouvant correspondre au produit désiré à 83,1 ppm et 24,8 ppm.



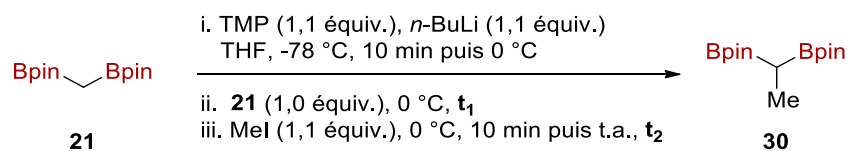
La même réaction a alors été réalisée sur le composé obtenu afin de synthétiser le composé **20** (éq 62). Malheureusement, celui-ci ne semble pas avoir été formé. Deux suppositions peuvent être faites : le produit **22** a été dégradé dans les conditions réactionnelles par la formation d'un carbène ou bien il ne s'agissait pas du bon produit. La réaction est passée par de nombreuses couleurs intenses (noir, bleu foncé, violet foncé, violet clair puis rose), indiquant probablement une dégradation. Lorsque la réaction de l'équation 61 a été répétée sur une plus grosse échelle, un solide blanc a précipité. La RMN ^1H de celui-ci a montré un singulet à 2,74 ppm mais aucun pic à 1,22 ppm et la RMN ^{11}B a indiqué l'absence de bore. Les deux pics observés précédemment ne faisaient donc pas partie du même produit.



À ce stade, la procédure exacte du groupe du Pr. Morcken utilisant de l'iodure de méthyle a été répétée afin de tester l'étape de déprotonation (Tableau 20). Dans les conditions exactes décrites dans la publication, aucun produit **30** n'a été obtenu (Tableau 20, entrée 1). Un temps de déprotonation de 30 min a permis d'observer le produit désiré avec un rendement faible de 16% (Tableau 20, entrée 2). Cependant, un temps de déprotonation de 1 h a permis d'obtenir le composé **30** avec un rendement très faible de 8% (Tableau 20, entrée 3). Il est à noter que lors de ces trois réactions, aucun précipité n'a été observé. Lorsque des temps t_1 et t_2 de 1 h ont été utilisés, un rendement de 31% en composé **30** a été obtenu (Tableau 20, entrée 4). Dans ce cas, un précipité blanc a été observé au cours du temps t_1 , alors que cela n'avait pas été le cas pour l'entrée 3. Le meilleur rendement a été obtenu lorsque des temps de 2 h ont été utilisés pour t_1 et t_2 (Tableau 20, entrée 6). Le temps t_2 ne semble pas influencer sur la réaction, un rendement très

faible ayant été obtenu pour l'entrée 7 pour laquelle $t_2 = 4$ h alors qu'un rendement comparable à l'entrée 5 a été obtenu pour l'entrée 8 pour laquelle $t_2 = 16$ h. En effet, il a été remarqué lors de cet essai d'optimisation que les rendements n'étaient pas dépendants des temps utilisés mais de la formation d'un précipité lors du temps t_1 . Celui-ci prouve la formation de l'anion diborylé. Aucune logique n'a pu être déterminée, le précipité apparaissant au bout d'un temps aléatoire, même lorsque deux réactions identiques étaient réalisées exactement au même moment et de la même façon. La procédure décrite s'est avérée non reproductible dans nos mains.

Tableau 20. Procédure du groupe du Pr. Morken



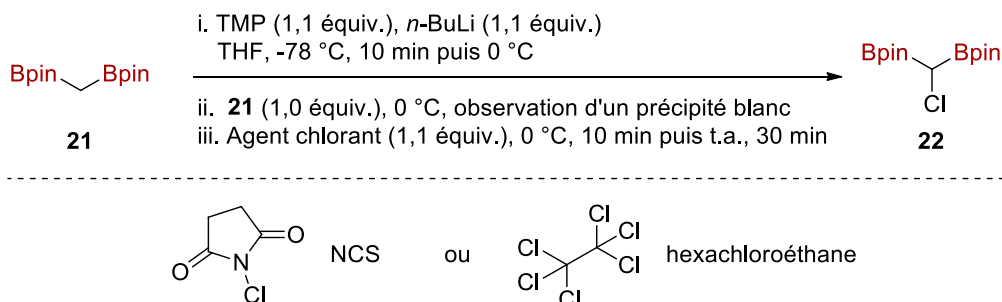
Entrée	t_1	t_2	Rdt (%)	Observations
1	10 min	30 min	0	Pas de précipité
2	30 min	30 min	16	Pas de précipité
3	1 h	30 min	8	Pas de précipité
4	1 h	1 h	31	Précipité blanc
5	1 h	2 h	38	Précipité blanc
6	2 h	2 h	47	Précipité blanc
7	2 h	4 h	6	Pas de précipité
8	2 h	16 h	32	Précipité blanc

^a Rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne

En sachant qu'un précipité blanc prouvant la formation de l'anion diborylé doit être observé, deux tests de chloration ont alors été effectués : le premier utilisant à nouveau NCS en tant qu'agent de chloration et le second utilisant l'hexachloroéthane connu pour être efficace en

présence de lithiens (Schéma 63). Dans les deux cas, le produit désiré **22** n'a pas pu être obtenu et une partie du produit de départ **21** a été récupérée en fin de réaction.

Schéma 63. Tests de chloration sur le composé **21**



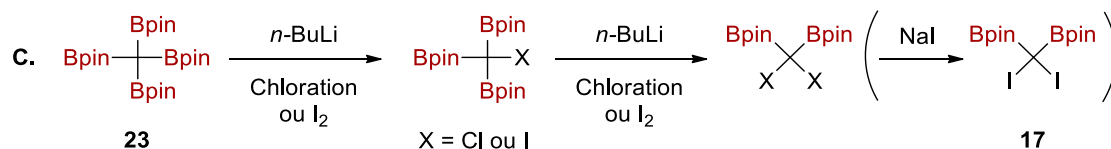
Une autre hypothèse a été faite : si le produit **22** est formé en solution, celui-ci peut être directement dégradé par déprotonation et formation d'un carbène. En effet, le proton au pied de l'atome de chlore sur le composé **22** est plus acide que celui au pied des deux esters boroniques de pinacol du composé **21**. L'anion a donc été préformé puis additionné sur une solution de NCS. Un mélange de produits a alors été obtenu ; l'un d'entre eux pourrait correspondre au produit **22**. En effet, un singulet intégrant pour 1H a été observé à 1,92 ppm et un singulet intégrant pour 24H a été observé à 1,23 ppm. Le déplacement chimique du proton au pied des deux esters boroniques de pinacol semble cohérent, celui du composé **21** se trouvant à - 0,34 ppm. En considérant que ces pics appartiennent au produit désiré **22**, celui-ci a été observé avec seulement 13% de rendement RMN ¹H déterminé en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne.

Pour conclure, la voie B n'a malheureusement pas permis de synthétiser le composé **22**, intermédiaire clé dans la synthèse du produit désiré **17**.

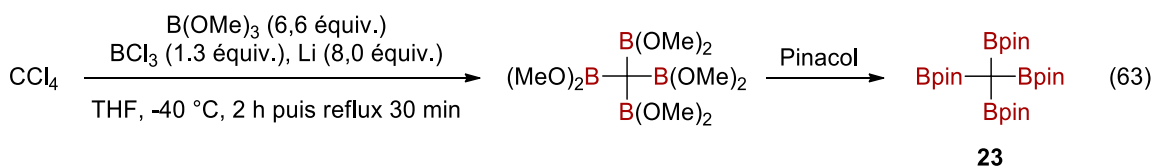
5.1.2.3 Voie C

Pour finir, la voie C se base sur le composé **23** comportant quatre esters boroniques de pinacol. Celui-ci sert de précurseur à un anion, lequel pourrait être neutralisé par une source de chlore ou d'iode (Schéma 64).

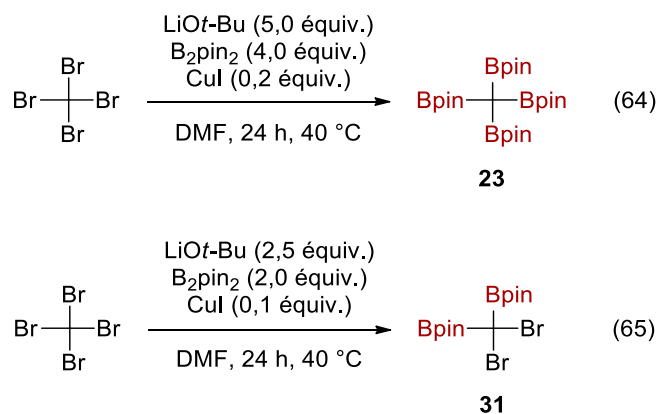
Schéma 64. Voie C envisagée pour la synthèse du composé **17**



Deux synthèses identiques du précurseur du composé **23** comportant des groupements méthoxy plutôt que des groupements pinacol ont été décrites dans la littérature par les groupes des Prs. Matteson et Goldberger, respectivement en 1968 et 2018 (éq 63).^{372,373}



Par analogie avec la synthèse du composé **21**, deux tests de synthèse plus directe ont été réalisés en utilisant le tétrabromométhane en tant que produit de départ (éq 64 et 65). Les produits désirés **23** et **31** n'ont malheureusement pas pu être obtenus de cette façon.



Faute de temps, la voie C n'a pas pu être étudiée. Celle-ci est cependant très prometteuse. En effet, le groupe du Pr. Matteson a pu réaliser la synthèse du composé **31** à partir du composé comportant un atome de brome et trois groupements esters boroniques de pinacol, lui-même synthétisé à partir du composé **23** (Figure 55).³⁶⁹ De plus, un composé iodé a également pu être synthétisé par cette méthode en utilisant du *n*-butyllithium et de l'iode prouvant qu'un composé similaire au composé **17** désiré peut être formé.³⁶⁸

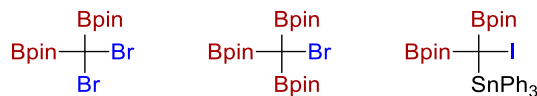


Figure 55. Composés synthétisés par le groupe du Pr. Matteson à partir du composé **23**

Parallèlement aux essais de synthèse du composé **17**, la synthèse des composés **18a-b** comportant un groupement silylé a également été essayée. Celle-ci sera présentée dans la prochaine section.

5.2 Les *gem*-borocyclopropyl silanes

Dans un premier temps, l'intérêt de l'introduction d'un atome de silicium dans une molécule biologiquement active sera discuté. Ensuite, les différentes méthodologies de synthèse de cyclopropyl silanes ainsi que quelques exemples de méthodologies de synthèse de borocyclopropyl silanes seront présentées. Finalement, la synthèse des réactifs **18a** et **18b** sera détaillée et les tests de cyclopropanation de type Simmons-Smith et de cyclopropanation photochimique seront discutés.

5.2.1 Le silicium dans les composés d'intérêt pharmaceutique

Une des stratégies utilisée en chimie médicinale pour moduler les propriétés d'une molécule est l'utilisation de bioisostères. L'atome de silicium possède des propriétés chimiques similaires à l'atome de carbone et se révèle donc un bioisostère de choix de ce dernier. De plus, l'avantage majeur du silicium est qu'il ne présente pas de toxicité intrinsèque et peut donc théoriquement être utilisé sans risques pour le développement de candidats médicaments. Finalement, la synthèse de molécules silylées permet généralement aux compagnies pharmaceutiques d'éviter les problèmes liés à la propriété intellectuelle, la plupart des brevets n'incluant pas de modifications mettant en jeu l'introduction d'un atome de silicium. Celle-ci peut pourtant permettre d'améliorer différentes propriétés importantes d'une molécule biologiquement active dont quelques exemples sont présentés ci-dessous (Figure 56).^{374,375}

La liaison C-Si mesure 1,87 Å et est donc environ 20% plus longue que la liaison C-C laquelle mesure 1,54 Å. Ceci a pour conséquences de modifier la conformation des molécules et de faire de la liaison C-Si un bioisostère d'une double liaison. Le groupe du Pr. Nakamura a

tiré profit de cette propriété pour le développement d'un analogue de la Combrestatine A-4, un produit naturel présentant une activité anticancéreuse intéressante.³⁷⁶ La molécule naturelle possède une double liaison *cis*, laquelle a tendance à isomériser en solution. Le remplacement de ce motif par un groupement SiHCH₃ a permis d'obtenir un composé stable présentant la même activité biologique que le produit naturel. Lorsqu'un atome de carbone est utilisé plutôt qu'un atome de silicium, une perte d'activité est observée. Des études computationnelles ont montré que la distance entre les deux groupements aromatiques était de 3,00 Å dans le cas du produit naturel et de 3,03 Å dans le cas de la molécule silylée, alors que celle-ci était de 2,47 Å dans le cas de la molécule carbonnée.

L'introduction d'un atome de silicium peut également permettre d'augmenter la stabilité métabolique d'un composé. Dans le cas du Triflupéridol, l'une des voies métaboliques est la formation d'un métabolite de type pyridinium aux propriétés neurotoxiques. Le remplacement de l'atome de carbone situé en position 4 du cycle pipéridinique par un atome de silicium permet de supprimer la formation de ce métabolite toxique et donc de générer un candidat médicament plus sûr, le Silatriflupéridol.^{377,378}

Un autre atout de l'atome de silicium est qu'il possède une électropositivité importante. Ainsi, il a pu être utilisé en tant qu'isostère d'un ammonium pour le développement d'un médicament traitant la maladie d'Alzheimer du nom de Zifrosilone.^{379,380} L'électropositivité de l'atome de silicium permet à la molécule d'interagir avec le site actif de l'enzyme d'intérêt, l'acétylcholineestérase ayant une affinité pour les cations.

L'introduction d'un atome de silicium dans une molécule augmente sa lipophilie. Ceci peut avoir pour conséquence de permettre à une molécule de passer la barrière hémato-encéphalique (BHE). Le groupe du Pr. Reddy a ainsi synthétisé le Silinézolid, un analogue du Linézolid, en remplaçant l'oxygène de la morpholine par un groupement diméthylsilyle.³⁸¹ Bien qu'utilisé en tant qu'antibiotique, le Linézolid s'est également avéré être un médicament potentiel pour le traitement des infections du système nerveux central (CNS). Cependant, son application est limitée à cause de sa faible capacité à traverser la BHE. Le Silinézolid, quant à lui, présente un ratio CNS/Plasma 24 fois supérieur au Linézolid dû à sa plus grande lipophilie.

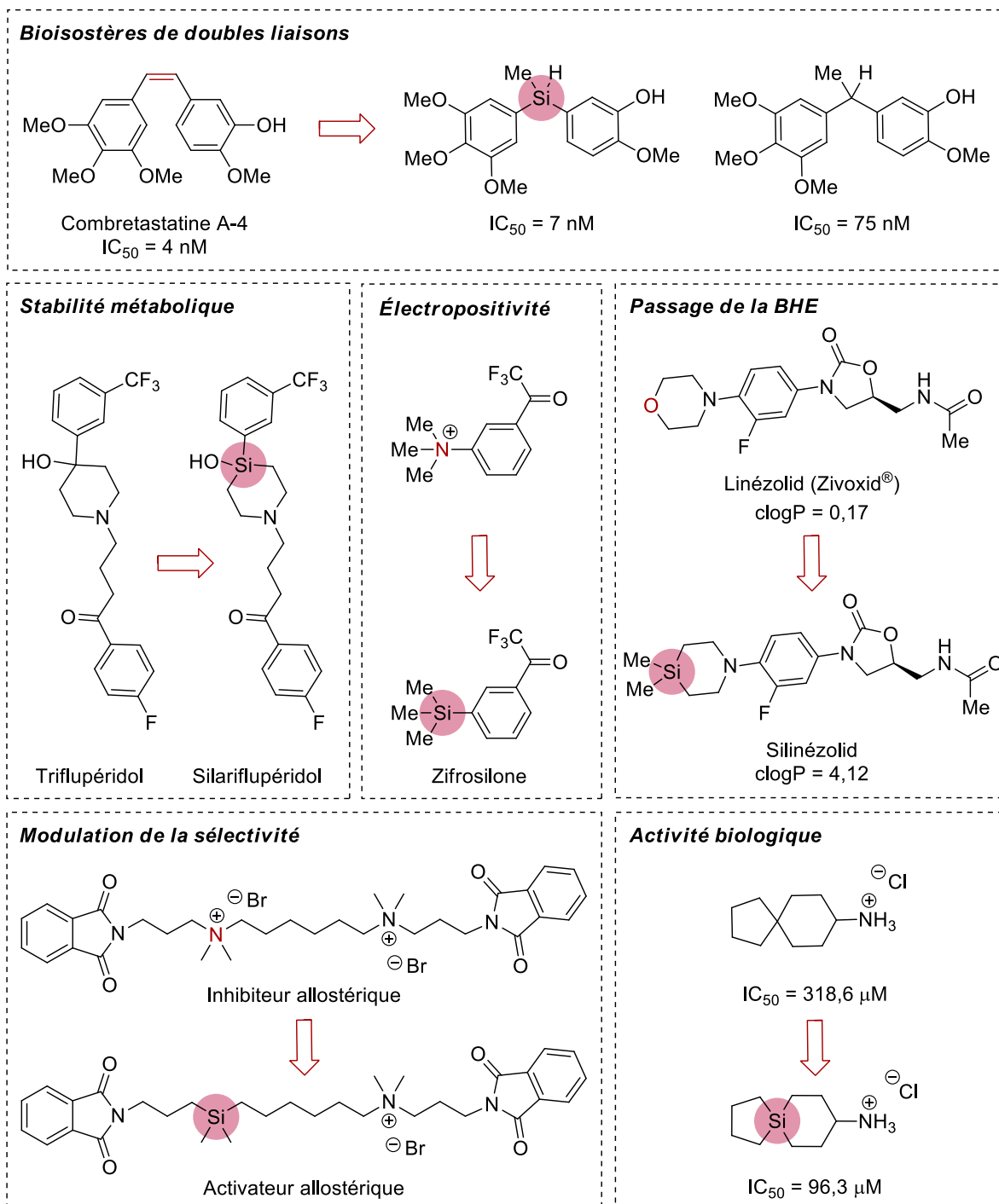


Figure 56. Exemples d'amélioration des propriétés pharmacocinétiques par incorporation d'un atome de silicium dans une molécule

Une autre conséquence remarquable de l'introduction d'un atome de silicium est la possible modulation de la sélectivité d'une molécule pour un récepteur. Comme indiqué précédemment, l'atome de silicium peut être utilisé en tant que bioisostère d'un ammonium. Le groupe du Pr. Tacke a utilisé cette stratégie pour modifier un modulateur des récepteurs muscariniques M₂.³⁸² La molécule comportant deux groupements ammonium est un inhibiteur allostérique des récepteurs muscariniques. Le remplacement d'un des ammoniums par un groupement diméthylsilyle a conduit à l'obtention d'un activateur allostérique de ces mêmes récepteurs.

Finalement, au vu des propriétés précédentes, l'introduction d'un atome de silicium peut, dans certains cas, permettre d'obtenir une meilleure activité biologique.³⁸³

Pour conclure, l'atome de silicium est un outil précieux pour les chimistes médicaux lors du développement d'un candidat médicament. En effet, comme présenté ci-dessus, l'introduction de cet atome peut permettre de moduler les propriétés pharmaco-cinétiques d'une molécule. Bien que la plupart des molécules présentées précédemment n'aient pas passé les essais cliniques de phase II et qu'aucune molécule silylée ne soit actuellement présente sur le marché, cette stratégie est très prometteuse et devrait prendre de l'ampleur dans les années futures.

5.2.2 Propriétés synthétiques des composés organosilylés

Outre leur emploi en tant que groupements protecteurs, les composés organosilylés peuvent être utilisés en tant qu'intermédiaires de synthèse (Figure 57). En effet, ces derniers peuvent servir de substrats dans une réaction de couplage croisé d'Hiyama.³⁸⁴ L'avantage de ce couplage par rapport aux autres couplages croisés est que le partenaire de couplage utilisé est stable et non toxique. De plus, l'atome de silicium est le deuxième atome le plus abondant sur Terre après l'oxygène. Les composés organosilylés sont néanmoins moins réactifs que les composés organoborés. Ainsi, des alcoxysilanes ou des silanes fluorés sont généralement utilisés dans les réactions de couplage croisé d'Hiyama. De plus, un activateur à base de fluor est souvent ajouté dans le milieu réactionnel afin de former un silicium pentavalent plus réactif. Les groupements silylés sont également souvent utilisés en tant que précurseurs d'alcools, ces derniers pouvant être obtenus par réaction d'oxydation de Tamao-Fleming.³⁸⁵⁻³⁸⁷ Finalement,

une oléfine peut être synthétisée par réaction d'oléfination de Peterson. Cette réaction se base sur le fait qu'un atome de silicium a la capacité de stabiliser un anion en position α de celui-ci. L'anion formé peut ensuite réagir sur un aldéhyde afin de générer un alcool silylé, lequel conduit à la formation de la double liaison par réaction d'élimination. Ce type de réaction a pu être utilisé, par exemple, pour synthétiser des cyclopropyl méthylènes à partir de cyclopropyl silanes.³⁸⁸

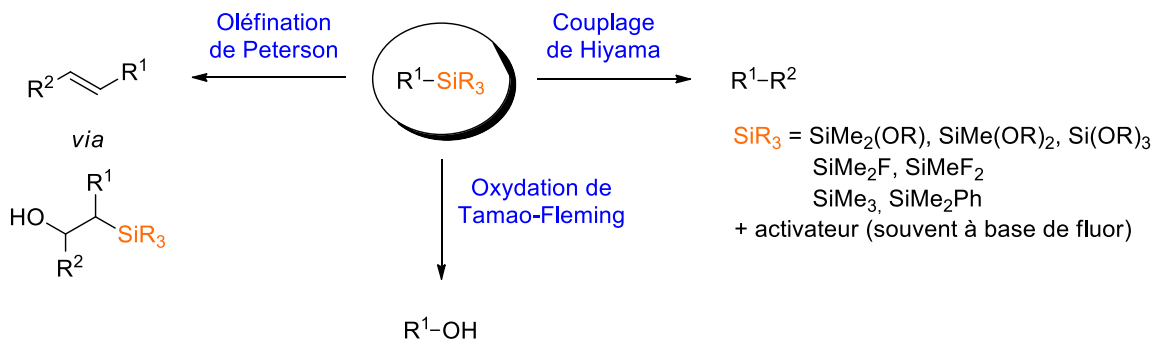
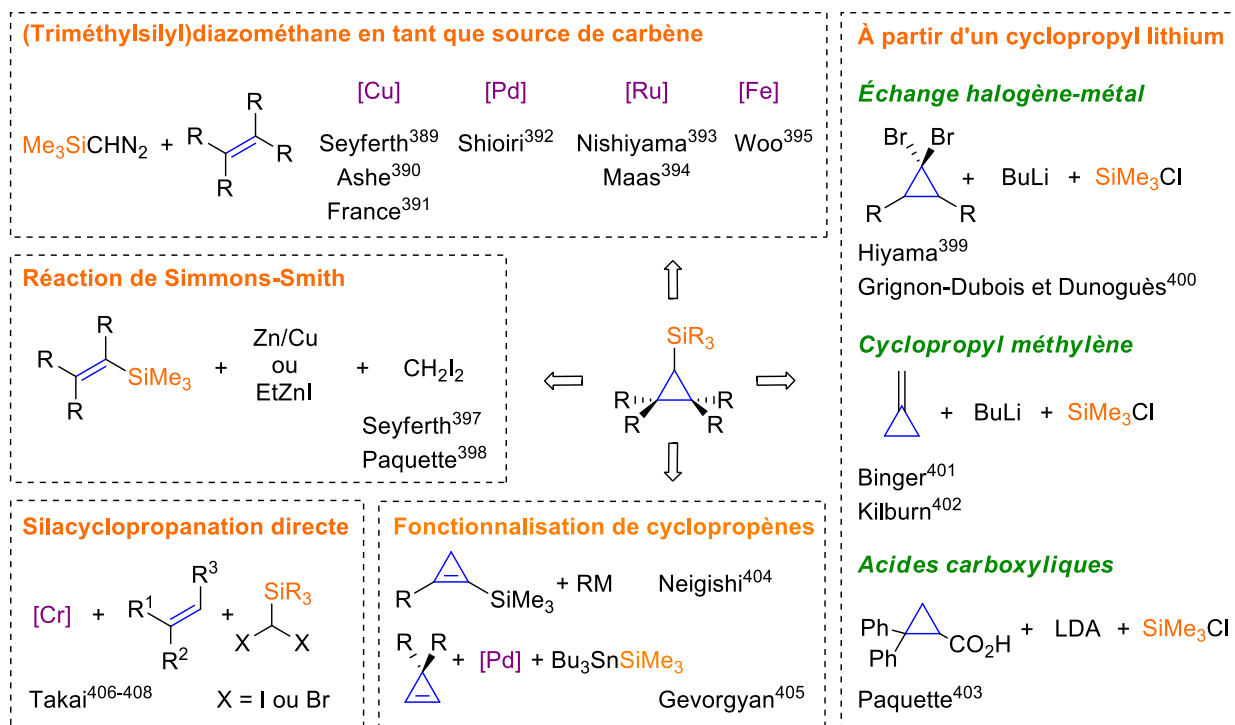


Figure 57. Propriétés synthétiques des composés organosilylés

5.2.3 Synthèse de cyclopropyl silanes : état de l'art

Au vu des propriétés de l'atome de silicium, tant du point de vue synthétique que du point de vue intrinsèque, les cyclopropyl silanes représentent des composés intéressants et valorisables. Les stratégies de synthèse de ces derniers sont similaires à celles utilisées pour la synthèse de borocyclopropanes et seront donc moins détaillées. Un schéma récapitulatif des stratégies de synthèse les plus courantes est présenté ci-dessous (Schéma 65).²⁹⁶ Tout comme pour les borocyclopropanes, la méthode de synthèse de cyclopropyl silanes la plus ancienne est l'utilisation d'un composé diazoïque, en l'occurrence le triméthylsilyldiazométhane, en présence d'un métal de transition et d'une oléfine. Divers métaux de transition ont pu être employés dans cette réaction tels que du cuivre,³⁸⁹⁻³⁹¹ du palladium,³⁹² du ruthénium^{393,394} ou du fer.³⁹⁵ Il est à noter que cette réaction est une méthodologie de synthèse directe, le groupement silylé étant porté par le composé diazoïque. Ce type de réaction peut également être réalisé de manière indirecte à l'aide de diazométhane sur des oléfines silylées.³⁹⁶ Ces dernières ont également été utilisées en tant que substrats dans des réactions de Simmons-Smith en présence d'un carbénoïde de zinc.^{397,398}

Schéma 65. Schéma récapitulatif des différentes stratégies de synthèse de cyclopropyl silanes

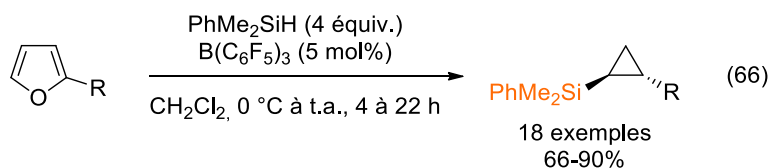


Une deuxième stratégie de synthèse consiste à utiliser un substrat de départ contenant déjà le cycle à 3 chaînons, tel qu'un cyclopropane ou un cyclopropène et à le fonctionnaliser. Ainsi, les cyclopropyl silanes peuvent être synthétisés à partir d'un cyclopropyl lithium formé soit par échange halogène-métal,^{399,400} soit par lithiation d'un cyclopropyl méthylène^{401,402} ou d'un acide carboxylique cyclopropanique.⁴⁰³ Le cyclopropyl lithium généré est ensuite piégé par du chlorure de triméthylsilyle. Des cyclopropyl silanes peuvent également être obtenus à partir de cyclopropènes. Ceux-ci peuvent porter un groupement silylé et être transformés en cyclopropyl silanes par *cis*-addition d'une espèce organocuvrée ou organozincée, ou d'hydrure de diisobutyl aluminium.⁴⁰⁴ Un groupement silylé peut également être ajouté sur un cyclopropène à l'aide de (triméthylsilyl)tributyl étain et d'un catalyseur de palladium.⁴⁰⁵

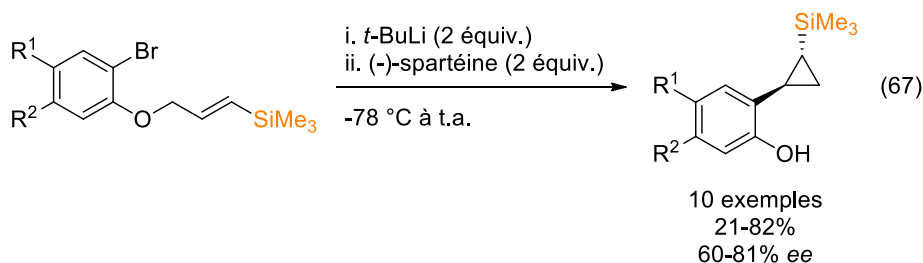
Finalement, les cyclopropyl silanes peuvent être synthétisés de manière directe à partir d'une oléfine et d'un réactif diiodé ou dibromé portant un groupement silylé en présence d'un excès de chrome.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ Il est à noter que seul le réactif diiodé triméthylsilylé a pu être synthétisé avec un bon rendement. Dans le cas d'un groupement silylé différent, le réactif dibromé a été

utilisé et un excès d'iodure de lithium et de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) a été ajouté afin de former le composé diiodé *in situ*.

De manière moins classique, des cyclopropyl silanes peuvent être synthétisés à partir de furanes en présence de diméthylphényl silane (éq 66).⁴⁰⁹ Cette réaction se déroule selon une cascade d'ouverture et de fermeture de cycle catalysée par le *tris*(pentafluorophényl)borane. Les cyclopropyl silanes sont obtenus avec de très bons rendements de manière diastéréosélective, les composés *trans* étant formés préférentiellement.



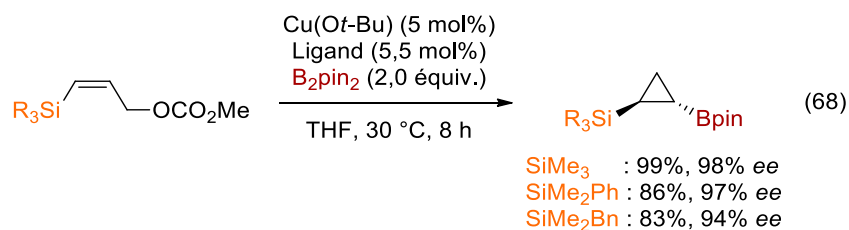
Ces motifs ont également pu être synthétisés de manière énantiosélective par réaction tandem de carbolithiation/ γ -élimination sur des bromures d'aryles comportant une chaîne alcool allylique en position α (éq 67).⁴¹⁰ La réaction se déroule *via* un échange brome-lithium permettant de générer une espèce lithiée capable de s'additionner sur la double liaison afin de former un intermédiaire de type tétrabenzofurane lithié. Le cycle à 3 chaînons peut alors être créé par ouverture de ce dernier. L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de (-)-spartéine a permis d'obtenir de bons excès énantiomériques en général.



5.2.4 Synthèse de borocyclopropyl silanes dans la littérature

Très peu de synthèses de borocyclopropyl silanes ont été rapportées dans la littérature. En 2008, les groupes des Prs. Ito et Sawamura ont décrit une synthèse énantiosélective de silaborocyclopropanes à partir de carbonates allyliques silylés en présence d'un catalyseur de cuivre, d'un ligand chiral tel que le (*R*)-SegPhos ou le (*R,R*)-QuinoxP et de *bis*(pinacolato)dibore (éq 68).⁴¹¹ Les cyclopropanes *trans* correspondants sont obtenus avec d'excellents rendements

et d'excellentes énantiosélectivités. Cependant, seuls trois exemples comportant des groupements silylés différents ont été réalisés. Aucune substitution sur le cyclopropane n'est présente ici. Un des composés a pu être engagé dans une séquence de réactions comportant une réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura avec l'iodobenzène et une réaction d'oxydation de Tamao-Fleming afin d'obtenir le *trans*-phényl-cyclopropanol.



Le groupe du Pr. Amii, quant à lui, a synthétisé un borocyclopropyl silane difluoré à partir d'une oléfine comportant un ester boronique de pinacol et un groupement triméthylsilyle et d'un excès de chlorodifluoroacétate de sodium utilisé en tant que précurseur de difluorocarbène (éq 69).⁴¹² Le rendement obtenu est moyen et cette méthodologie nécessite une température très importante et se limite à la synthèse de ce borocyclopropyl silane.

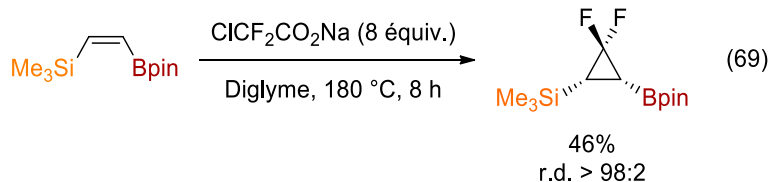
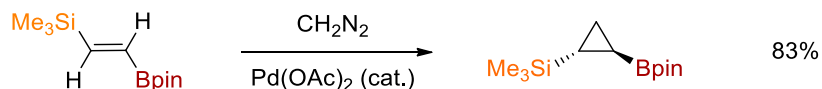
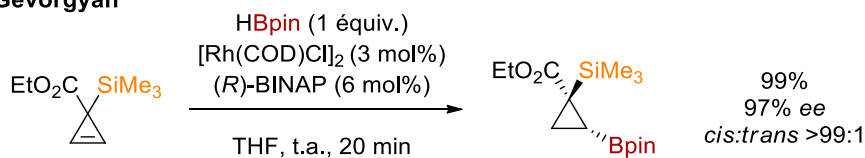


Schéma 66. Synthèse d'un silaborocyclopropane par les groupes des Prs. Carboni et Gevorgyan

Carboni



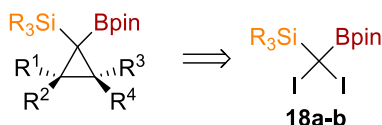
Gevorgyan



Deux méthodologies citées lors du chapitre 3 dans le cadre de la synthèse de borocyclopropanes présentent également un exemple de borocyclopropyl silanes : celle du groupe de Pr. Carboni se basant sur l'utilisation du diazométhane²⁹⁷ et celle du groupe du Pr. Gevorgyan se basant sur une réaction d'hydroboration d'un cyclopropène silylé (Schéma 66).³¹⁴

Le nombre de synthèses de borocyclopropyl silanes présentes dans la littérature est limité. De plus, les exemples rapportés possèdent une faible diversité structurale. Par conséquent, le développement d'une méthodologie de synthèse directe et plus modulable de ces composés présenterait une avancée notable. Le proposé de recherche présenté au début de ce chapitre permettrait la synthèse de *gem*-borocyclopropyl silanes à partir de nouveaux réactifs diiodés (Schéma 67). Il est à noter que la synthèse de ce type de composés n'a jamais été rapportée auparavant.

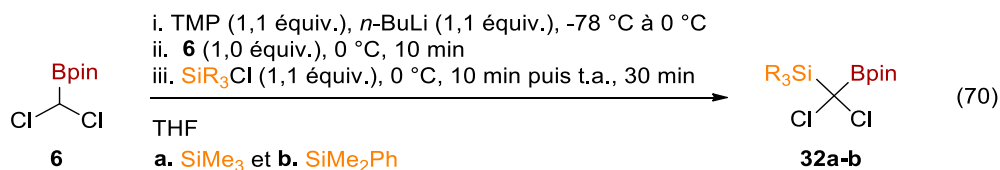
Schéma 67. Stratégie de synthèse de *gem*-borocyclopropyl silanes envisagée



La synthèse du réactif **18a** ainsi que les essais de synthèse du composé **18b** seront décrits dans la prochaine section. Ensuite, les essais de cyclopropanation de type Simmons-Smith et photorédox seront présentés.

5.2.5 Synthèse des réactifs **18a-b**

Les premiers essais de synthèse des réactifs **18a-b** ont été réalisés en parallèle de ceux présentés précédemment pour la synthèse du composé **17** : une fonctionnalisation de l'ester boronique **6** a donc d'abord été essayée (éq 70). Deux électrophiles silylés ont été testés : le chlorure de triméthylsilyle et le chlorure de diméthylphénylsilyle.

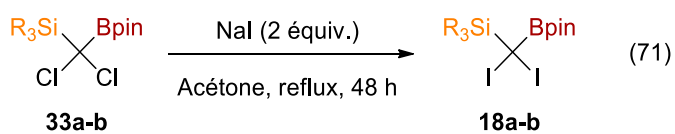


Comme dans le cas des essais de synthèse du composé **17**, les RMN obtenues paraissent correspondre aux produits désirés. Cependant, dans le cas du composé **32a**, un mélange de deux

produits similaires semble avoir été obtenu : un premier produit serait composé de deux singulets dont un à 0,14 ppm intégrant pour 9H et un à 1,23 ppm intégrant pour 12H et un deuxième produit présenterait également deux singulets dont un à 0,16 ppm et un à 1,22 ppm avec les mêmes intégrations relatives. La RMN ^{11}B , quant à elle, ne présente qu'un seul massif à 20,67 ppm, ce qui paraît, encore une fois, trop bas pour le produit attendu. La RMN ^{13}C pourrait correspondre à un mélange de deux produits de structure similaire au produit attendu.

Dans le cas du composé **32b**, le produit majoritaire semble être celui attendu. En effet, deux singulets ont pu être observés par RMN ^1H à 0,40 ppm (intégrant pour 9H) et à 1,23 ppm (intégrant pour 12H), ainsi que deux massifs aromatiques intégrant pour 5H au total. La RMN ^{11}B est similaire au produit précédent avec un massif à 20,82 ppm. La RMN ^{13}C pourrait également correspondre au produit désiré.

L'étape suivante consistant en une double réaction de Finkelstein a ensuite été testée sur les deux composés obtenus (éq 71). Dans les deux cas, le produit diiodé n'a pas pu être observé. Dans le cas du composé **18a**, le groupement triméthylsilyl ne semble plus être présent dans le produit final. Dans le cas du composé **18b**, aucune réaction ne semble avoir eu lieu. À la lumière des tests de déprotonation effectués précédemment, les composés **32a** et **32b** observés ne sont probablement pas les bons produits.



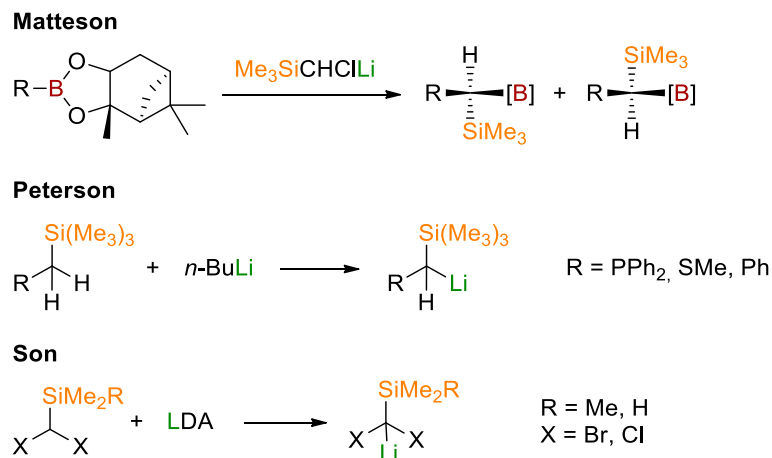
Dans le but d'obtenir une synthèse plus générale et d'accéder à une large gamme de borocyclopropanes *gem*-substitués, différents électrophiles ont également été testés lors de cette étude tels que l'iodure de méthyle ou le *N*-fluorobenzènesulfonimide (NFSI), malheureusement sans succès.

Une autre stratégie a alors été envisagée : partir d'un composé silylé et introduire le groupement ester boronique de pinacol à l'aide de la séquence réactionnelle utilisée précédemment pour la synthèse du réactif **7** (éq 72).



Cette séquence implique donc une déprotonation en α de l'atome de silicium par du *n*-butyllithium. L'anion formé devrait être stabilisé par l'atome de silicium. Ainsi, cette réaction semble favorable. De plus, plusieurs exemples de ce type de déprotonation sont présents dans la littérature tels que dans une réaction de Matteson,^{413,414} dans une réaction d'oléfination de Peterson⁴¹⁵ ou dans un exemple de déprotonation d'une espèce identique au composé **33** (Schéma 68).⁴¹⁶

Schéma 68. Déprotonation d'un composé silylé par une espèce lithiée



Dans un premier temps, les composés **33a-b** ont pu être synthétisés par réaction de déprotonation du dichlorométhane à $-100\text{ }^\circ\text{C}$ par du *n*-butyllithium afin de former une espèce lithiée ensuite piégée par un chlorure de silyle (Schéma 69). Les produits désirés **33a** et **33b** ont pu être obtenus avec de bons rendements de 76% et 65% respectivement. Il est à noter que **33a** est un composé volatile et doit donc être manipulé avec soin. Ensuite, la même séquence réactionnelle a été réalisée sur les composés obtenus, sans purification préalable, à la différence près que du borate de triméthyle a été utilisé au lieu d'un chlorure de silyle. Le composé **34a** a été obtenu avec un excellent rendement de 89%. Le rendement en composé **34b** s'est avéré être bien plus faible. Ceci peut être expliqué par le fait que le produit **33b** comportait quelques impuretés et se présentait sous la forme d'une huile noire alors que le composé **33a** était parfaitement pur et sous forme d'huile incolore. La purification du composé **33b** par distillation

fractionnée n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats dans la réaction suivante et a causé une perte importante de rendement. Il est à noter qu'il serait préférable d'utiliser 1 équivalent de réactif **33a-b** plutôt que 1,23 équivalents afin d'obtenir une réaction plus propre dans le cas du composé **33b**. La réaction suivante d'estérification a permis d'obtenir les produits désirés **32a** et **32b** avec d'excellents rendements de 95% et 97% respectivement. La structure du composé **32a** a pu être confirmée par diffraction des rayons-X (Figure 58).

Schéma 69. Synthèse d'un réactif de silaborocyclopropanation

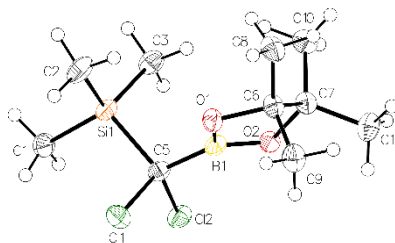
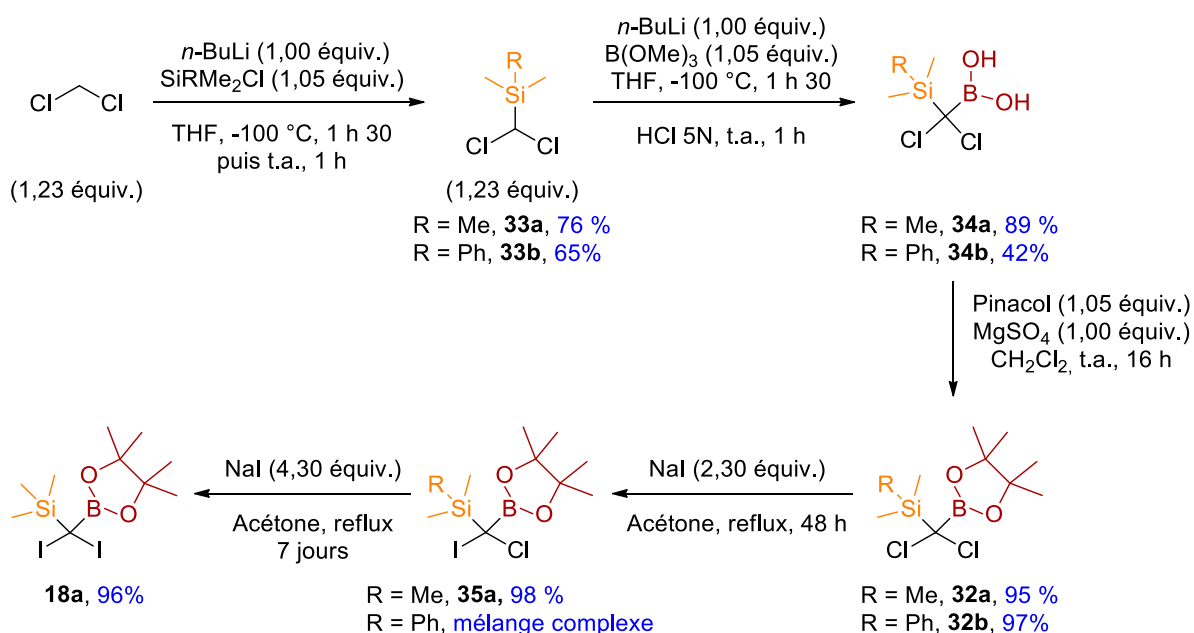


Figure 58. Cliché de diffraction des rayons-X du composé **32a**

L'étape suivante consiste en la double réaction de Finkelstein. Lorsque **32b** a été traité par de l'iodure de sodium, un mélange complexe a été obtenu. Il est possible de postuler que le groupement phényle induit un encombrement stérique trop important. De plus, le groupe du Pr. Takai a rapporté que seule la synthèse d'un composé diiodé triméthylsilylé avait pu être réalisée avec un bon rendement. Dans le cas d'autres groupements silylés, les composés diiodés n'ont pas pu être obtenus : leurs analogues dibromés ont alors été utilisés en présence d'un excès d'iodure de lithium permettant de générer *in situ* les composés diiodés.⁴⁰⁷

Dans le cas du composé **32a**, le composé obtenu **35a** a tout d'abord été identifié en tant que produit désiré comportant deux iodes, un seul produit dont les analyses correspondaient à celles attendues ayant été observé. Cependant, lors d'une montée en échelle, un mélange de deux produits a été obtenu : le produit mono-iodé **35a** présent à hauteur de 56% et le produit désiré **18a** présent à hauteur de 44%. Le produit observé lors de la réaction précédente était donc le produit mono-iodé **35a**. Un temps de réaction de 7 jours supplémentaires et un excès de 4,3 équivalents ont été nécessaires afin de convertir la totalité du composé **35a** en **18a**. Le temps de réaction très long nécessaire à l'introduction du second atome d'iode peut être expliqué par l'encombrement stérique très important du composé **35a**. Une simple différence de déplacement chimique étant observée entre les composés **32a**, **35a** et **18a**, la formation de cristaux et l'analyse de ces derniers est la méthode idéale pour confirmer les structures des produits obtenus. Ceci a pu être effectué dans le cas du composé final diiodé **18a** (Figure 59). Dans le cas du composé **35a**, un cristal a pu être formé. Cependant, l'analyse de ce dernier n'a pas permis d'obtenir un cliché, une probabilité de présence de l'atome de chlore de 50% ainsi qu'une probabilité de présence de l'atome d'iode de 50% ayant été obtenues pour les deux positions ne permettant pas de différencier les deux atomes. Les structures des produits **32a** et **18a** ayant été confirmées, le produit intermédiaire obtenu ne peut être que le composé **35a**.

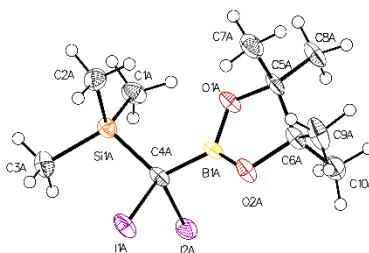
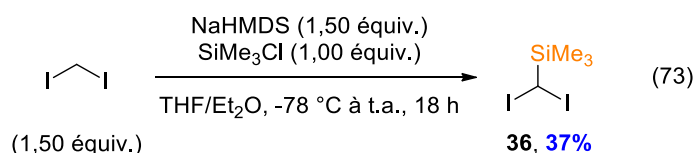


Figure 59. Cliché de diffraction des rayons-X du composé **18a**

Pour conclure, la synthèse développée a permis d'obtenir le produit **18a** en quatre étapes (le produit **18a** pouvant être formé directement à partir de **32a**) à partir du dichlorométhane avec un rendement global de 60%.

5.2.6 Synthèse d'un réactif diodé silylé

Un composé diodé borylé (réactif **7**) et un composé diodé borylé silylé (réactif **18a**) ayant été obtenus, le composé diodé silylé **36** a été synthétisé à des fins de comparaison. Pour ce faire, une méthodologie de synthèse développée dans notre groupe de recherche par James Bull, alors chercheur postdoctoral, a été employée (éq 73).⁴¹⁷ Le produit désiré **36** a pu être obtenu avec un faible rendement.



5.2.7 Propriétés physiques des composés synthétisés

Avant de commencer les tests de cyclopropanation, les diagrammes de voltampérométrie cyclique des composés **18a**, **35a** et **36** ont été enregistrés (Figure 60). L'allure générale des trois diagrammes est similaire. Les deux composés diodés **18a** et **36** présentent un potentiel de réduction quasi-identique : $E_{1/2}(\mathbf{18a}) = -1,29 \text{ V vs. SCE}$ et $E_{1/2}(\mathbf{36}) = -1,28 \text{ V vs. SCE}$, confirmant à nouveau la similarité de structure entre ces deux composés. Le composé mono-iodé **35a**, quant à lui, possède un potentiel de réduction moins faible : $E_{1/2}(\mathbf{35a}) = -1,01 \text{ V vs. SCE}$.

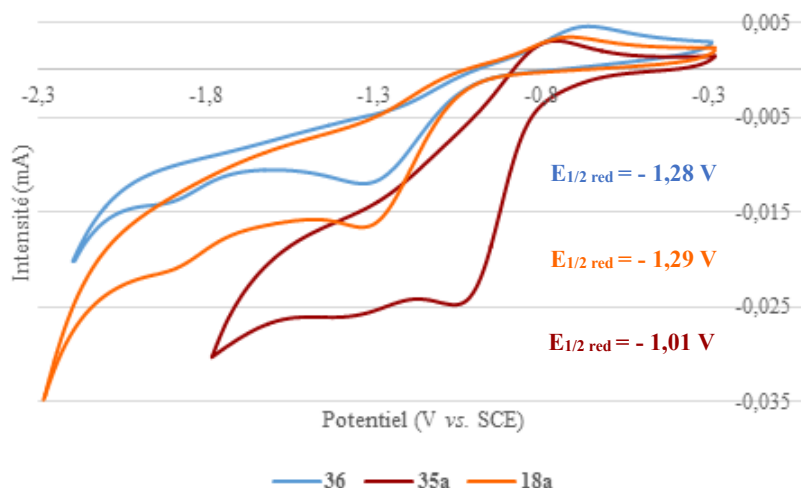


Figure 60. Voltampérométrie cyclique des composés **18a**, **35a** et **36**

Il est intéressant de noter que les potentiels obtenus pour les composés **18a** et **36** sont nettement inférieurs à celui obtenu pour le composé diiodé **7** (Figure 61). L'introduction d'un groupement ester boronique de pinacol ne semble pas influencer sur le potentiel de réduction, les composés **18a** et **36** possédant un potentiel quasi-identique. Par contre, l'introduction d'un atome de silicium fait du composé un meilleur oxydant.

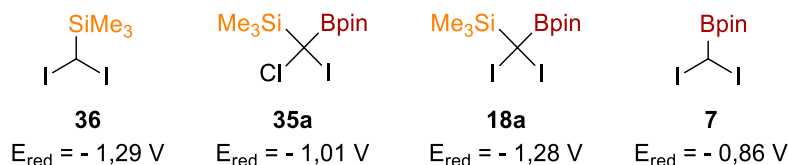


Figure 61. Récapitulatif des potentiels de réductions des différents composés synthétisés

Comme présenté précédemment dans ce manuscrit, deux méthodologies de synthèse directe de borocyclopropanes ont été développées au sein de notre groupe de recherche : une méthodologie de type Simmons-Smith et une méthodologie employant une approche photochimique. La première a donné de très bons résultats sur des dérivés d'alcools cinnamyliques mais s'est révélée moins efficace dans le cas de styrènes. La seconde, en revanche, a permis d'obtenir efficacement des borocyclopropanes dérivés de styrènes mais n'est pas applicable aux dérivés d'alcools cinnamyliques. Ces deux méthodologies sont donc complémentaires en termes de substrats. Ainsi, afin d'accéder à différentes classes de cyclopropanes, il a été envisagé de tester les réactifs **18a**, **35a** et **36** dans ces deux types de

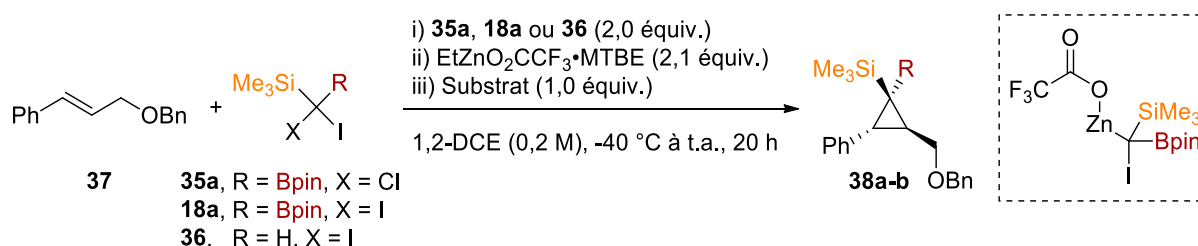
cyclopropanation. Ces essais seront présentés dans les prochaines sections en commençant par les essais de cyclopropanation de type Simmons-Smith.

5.2.8. Cyclopropanation de type Simmons-Smith

5.2.8.1. Conditions de cyclopropanation développées par Guillaume Benoit

Les réactifs **18a** et **35a** comportant une fonction ester boronique de pinacol, il a été naturel de commencer par essayer les conditions de borocyclopropanation de type Simmons-Smith développées par Guillaume Benoit en utilisant l'acool cinnamylique protégé par un groupement benzyle **37** en tant que substrat (Tableau 21).³³⁶

Tableau 21. Essais de cyclopropanation utilisant les conditions développées par Guillaume Benoit



Entrée	Réactif	Résultats ^a
1	35a	75% de composé 37 et 45% de composé 35a récupérés Pas de produit 38a désiré observé 6% de borocyclopropane observés
2	18a	75% de composé 37 et 10% de composé 35a récupérés Pas de produit 38a désiré observé
3	36	58% de composé 37 et 0% de composé 35a récupérés Pas de produit 38b désiré observé (traces?)

^a Rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne

Lorsque le composé mono-iodé **35a** a été utilisé en tant que réactif de cyclopropanation, aucun produit désiré **38a** n'a été observé, 75% du substrat **37** ont été retrouvés intacts et 45% de la quantité totale de **35a** engagée ont été récupérés en fin de réaction (Tableau 21, entrée 1). La moitié du réactif **35a** semble donc avoir réagi avec le réactif zincié afin de former un carbénoïde. Celui-ci n'a cependant pas été capable de réagir avec l'oléfine et a dû être dégradé dans les conditions réactionnelles. Il est intéressant de noter que 6% de borocyclopropane ont pu être observés, indiquant qu'une réaction de cyclopropanation est possible bien que le groupement triméthylsilyle ait été perdu, soit lors de la formation du carbénoïde, soit lors de la formation du cyclopropane. Le groupement trifluoroacétate pourrait être en cause, l'atome de silicium étant très oxophile.

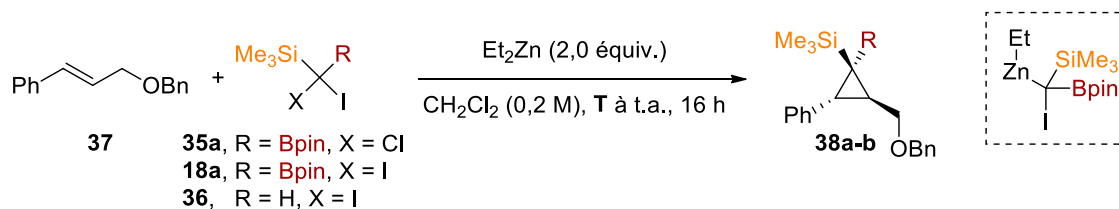
L'utilisation du composé diiodé **18a** a conduit à des résultats similaires (Tableau 21, entrée 2). Dans ce cas-ci, aucune trace de borocyclopropane n'a pu être observée. Le réactif diiodé **18a** semble être plus réactif que son analogue mono-iodé **35a** : seuls 10% de composé **18a** ont été récupérés en fin de réaction.

Le réactif **36**, quant à lui, n'a pas permis d'obtenir le composé désiré **38b** et a été complètement dégradé dans les conditions réactionnelles (Tableau 21, entrée 3). Il est à noter que le cyclopropane désilylé n'a pas été observé.

5.2.8.2. Conditions de cyclopropanation développées par Nicole Wilb

Les réactifs **18a** et **35a** étant particulièrement encombrés, il a ensuite été envisagé d'utiliser un procédé de synthèse applicable aux réactifs diiodés disubstitués. Ainsi, une méthodologie développée pour la synthèse de *gem*-diméthylcyclopropanes par le Dr. Nicole Wilb, alors chercheuse postdoctorale au sein de notre groupe de recherche, a été employée (Tableau 22).⁴¹⁸ Celle-ci utilise du diéthylzinc en tant que source de zinc et du dichlorométhane en tant que solvant. Dans la réaction originale, le carbénoïde de zinc a été formé à -10 °C en additionnant du diéthylzinc sur une solution du réactif diiodé dans le dichlorométhane. Après 10 min, une solution du substrat dans le dichlorométhane a été ajoutée goutte à goutte puis la réaction a été poursuivie pendant 16 h en la laissant remonter à température ambiante.

Tableau 22. Essais de cyclopropanation utilisant les conditions développées par Nicole Wilb



Entr\u00e9e	R\u00e9actif	Temp\u00e9rature	R\u00e9sultats ^a
1	35a	-10 \u00b0C	74% de compos\u00e9 37 et 0% de compos\u00e9 35a r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s Traces de produit d\u00e9sir\u00e9 38a (7%) ?
2	35a	-40 \u00b0C	100% de compos\u00e9 37 et 0% de compos\u00e9 35a r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s Pas de produit 38a d\u00e9sir\u00e9 observ\u00e9
3	18a	-10 \u00b0C	82% de compos\u00e9 37 et 0% de compos\u00e9 18a r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s Pas de produit 38a d\u00e9sir\u00e9 observ\u00e9
4	18a	-40 \u00b0C	100% de compos\u00e9 37 et 0% de compos\u00e9 18a r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s Pas de produit 38a d\u00e9sir\u00e9 observ\u00e9
5 ^b	18a	-40 \u00b0C	62% de compos\u00e9 37 et 0% de compos\u00e9 18a r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s Pas de produit 38a d\u00e9sir\u00e9 observ\u00e9
6	18a	0 \u00b0C	82% de compos\u00e9 37 et 0% de compos\u00e9 18a r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s Pas de produit 38a d\u00e9sir\u00e9 observ\u00e9
7	36	-10 \u00b0C	
8	36	-40 \u00b0C	83% de compos\u00e9 37 et 0% de compos\u00e9 36 r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s
9 ^b	36	-40 \u00b0C	Pas de produit 38b d\u00e9sir\u00e9 observ\u00e9
10	36	0 \u00b0C	

^a Rendements mesur\u00e9s par RMN ¹H en utilisant le triph\u00e9nylm\u00e9thane comme \u00e9talon interne. ^b Addition d'une solution du r\u00e9actif de 18a ou 37 sur une solution contenant le substrat 38 et le di\u00e9thylzinc

Ces conditions exactes ont tout d'abord été essayées avec le réactif mono-iodé **35a** (Tableau 22, entrée 1). Ce dernier a été complètement consommé et dégradé dans les conditions réactionnelles et 74% de substrat **37** ont été retrouvés intacts en fin de réaction. Cependant, des traces pourraient correspondre au produit désiré **38a**, lequel aurait alors été observé avec 7% de rendement. Le composé **35a** semblant être dégradé dans les conditions réactionnelles et n'ayant donc pas le temps de réagir avec le substrat, une température plus faible de -40 °C a été essayée (Tableau 22, entrée 2). Dans ce cas-ci, aucune réaction n'a été observée sur le substrat **37** et seule une dégradation du réactif **35a** a été obtenue.

Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'utilisation du composé **18a** (Tableau 22, entrées 3, 4). Il a alors été essayé d'inverser la séquence d'addition des réactifs. Ainsi, une solution du composé **18a** dans le dichlorométhane a été ajoutée sur une solution contenant le substrat **37** et du diéthylzinc afin que le carbénoïde formé soit directement en présence du substrat et puisse réagir avant de subir une réaction de dégradation (Tableau 22, entrée 5). Le produit désiré n'a malheureusement pas pu être obtenu de cette façon. L'oléfine de départ a cependant été en partie consommée, 62% de celle-ci étant récupérés en fin de réaction. La réactivité semblant être moindre lors d'une diminution de température, une température plus élevée de 0 °C a alors été essayée. Celle-ci a donné les mêmes résultats que ceux obtenus à une température de -10 °C (Tableau 22, entrée 6).

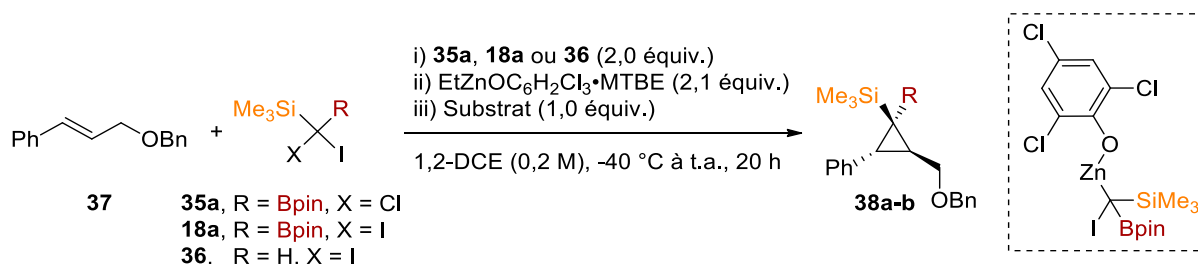
Dans le cas du réactif **36**, les mêmes résultats ont été obtenus quelles que soient les conditions utilisées : environ 83% de substrat **37** récupérés, une dégradation complète du réactif **36** et pas de produit désiré **38b** (Tableau 22, entrées 7 à 10).

Pour conclure, l'utilisation d'une espèce zinciée moins encombrée telle que le diéthylzinc semble permettre de former efficacement les carbénoïdes correspondants aux réactifs diiodés mis en jeu. Cependant, ces derniers ne semblent pas assez réactifs pour réaliser la réaction de cyclopropanation sur le substrat **37** et subissent une réaction de dégradation. Il a alors été envisagé de former un carbénoïde de zinc plus réactif que celui obtenu à partir du diéthylzinc mais ne comportant pas de groupement carbonyle potentiellement capable de réagir avec l'atome de silicium présent sur les composés **35a** et **18a**.

5.2.8.3. Conditions de cyclopropanation développées par Sébastien Francoeur

Les travaux de maîtrise de Sébastien Francoeur au sein de notre groupe de recherche ont permis de développer un carbénoïde de zinc réactif à partir du diéthylzinc et du 2,4,6-trichlorophénolate et de diiodométhane.⁴¹⁹ La formation de ce type de carbénoïde a été essayée avec les réactifs **35a**, **18a** et **36** dans l'espoir d'obtenir un carbénoïde réactif permettant d'accéder aux cyclopropanes d'intérêt (Tableau 23).

Tableau 23. Essais de cyclopropanation utilisant les conditions développées par Sébastien Francoeur



Entrée	Réactif	Résultats ^a
1	35a	90% de composé 37 et 62% de composé 35a récupérés Pas de produit 38a désiré observé
2	18a	100% de composé 37 et 50% de composé 18a récupérés Pas de produit 38a désiré observé
3	36	82% de composé 37 et 14% de composé 36 récupérés Pas de produit 38b désiré observé

^a Rendements mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne

Malheureusement, ce ne fut pas le cas. En effet, aucun produit désiré **38a** n'a été observé lors de l'utilisation du réactif **35a** (Tableau 23, entrée 1). Le substrat de départ **37** est resté presque intouché dans la réaction, celui-ci ayant été récupéré à 90%. Le réactif **35a** semble avoir

réagi en partie avec le phénolate de zinc. Il est à noter qu'une quantité moins importante de réactif **35a** a été consommée que lors de l'utilisation du trifluoroacétate en tant que contre-ion (38% vs. 55%). Le 2,4,6-trichlorophénolate présente probablement un encombrement stérique trop important.

Des observations similaires ont été faites lors de l'utilisation du composé diiodé **18a** en tant que réactif de cyclopropanation (Tableau 23, entrée 2). Dans ce cas, le substrat de départ **37** a été totalement récupéré et le réactif **18a** a été consommé à 50%. Le composé diiodé semble donc un peu plus réactif vis-à-vis de l'espèce zinciée que son analogue mono-iodé. Néanmoins, le carbénoïde potentiellement formé n'est pas capable de réagir avec l'oléfine présente dans le milieu réactionnel et subit une réaction de dégradation.

Finalement, le réactif **36** est quasiment totalement consommé dans les conditions réactionnelles utilisées (Tableau 23, entrée 3). Cependant, aucun produit désiré **38b** n'a pu être obtenu et l'oléfine **37** n'a été que très peu affectée.

Par manque de temps, d'autres conditions de cyclopropanation de type Simmons-Smith n'ont pu être essayées. Au vu des observations faites, il serait bon de continuer de varier le contre-ion présent sur le carbénoïde de zinc. Ainsi, un carbénoïde de type Simmons-Smith ou de type Walsh pourrait être bénéfique à la réaction de cyclopropanation (Figure 62). La variation des temps de réactions, des températures et de la stœchiométrie pourrait également permettre de moduler la réactivité et la stabilité des potentiels carbénoïdes formés.



Figure 62. Autres types de carbénoïdes de zinc envisagés

5.2.8. Cyclopropanation photorédox

Les essais de cyclopropanation de type Simmons-Smith n'ayant pas donné de résultats concluants, les réactifs **18a**, **35a** et **36** ont également été testés dans des réactions de cyclopropanation photorédox. Dans un premier temps, les essais utilisant les conditions photorédox en présence de xanthone seront présentés. Dans un second temps, les essais de cyclopropanation photorédox réalisés en utilisant une source d'irradiation émettant dans le visible seront décrits.

5.2.8.1 Application des conditions développées précédemment : la xanthone en tant que photocatalyseur

Afin de commencer l'étude de la réaction de cyclopropanation photochimique mettant en jeu les réactifs **18a**, **35a** et **36**, les conditions présentées dans le chapitre 4 de ce manuscrit ont été appliquées en utilisant le styrène en tant que substrat de départ (Tableau 24). Il est important de noter qu'au vu des potentiels d'oxydo-réduction mesurés précédemment, les trois réactions sont théoriquement possibles (Figure 63).

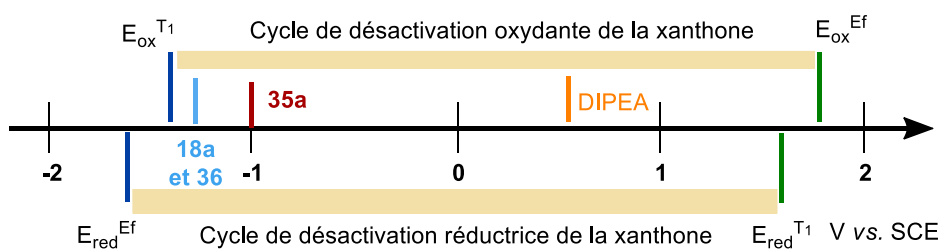
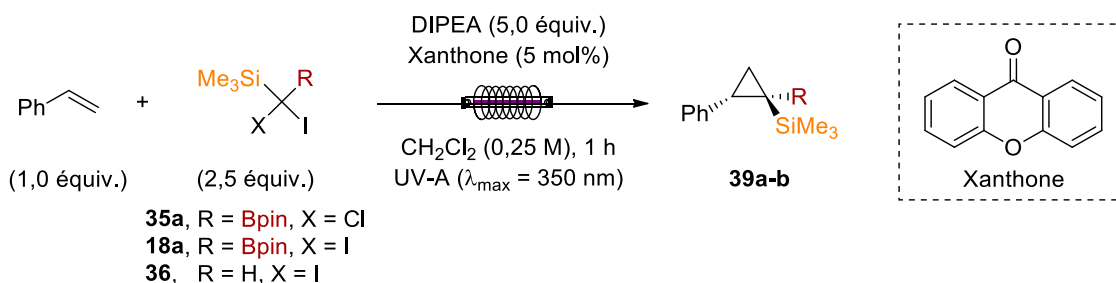


Figure 63. Comparaison des potentiels d'oxydo-réduction des espèces mises en jeu avec ceux de la xanthone

Tableau 24. Essais de cyclopropanation utilisant les conditions photorédox développées précédemment



Entrée	Réactif	Résultats ^a
1	35a	Mélange complexe
2	18a	39a : 32% de rendement, r.d. 10:1. 18a : 0% récupéré
3	36	Dégradation de 36 . Pas de produit désiré 39b observé

^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne

La réaction réalisée en présence du réactif **35a** a conduit à un mélange complexe ne semblant pas contenir le produit désiré **39a**. Le composé **35a** a été entièrement consommé et la réaction ne semble avoir mené qu'à des produits de dégradation (Tableau 24, entrée 1). Dans le cas du composé **36**, un brut réactionnel plus propre est obtenu. Ce dernier ne contient néanmoins pas le produit désiré **39b** et montre la complète dégradation du réactif de cyclopropanation **36** (Tableau 24, entrée 3).

Le premier succès est venu lors de l'utilisation du réactif diiodé **18a**. En effet, le produit désiré **39a** a pu être observé avec un rendement de 32% et une diastéréosélectivité de 10:1 (Tableau 24, entrée 2). Le rendement en composé désiré est faible et le réactif de cyclopropanation **18a** a été complètement dégradé dans les conditions réactionnelles. Il a alors été envisagé que la source lumineuse utilisée était trop énergétique et pouvait conduire à la dégradation du produit désiré **39a**, du réactif **18a** ou d'un intermédiaire de synthèse. Une seconde génération de réaction de cyclopropanation photochimique utilisant une source lumineuse émettant dans le visible a alors été étudiée.

5.2.8.2. Développement d'une réaction de silaborocyclopropanation sous lumière visible

5.2.8.2.1 Premiers essais

Les premiers essais ont été réalisés en s'inspirant des conditions développées par le groupe du Pr. Suero présentées dans le chapitre 3 en changeant le réducteur d'iodure utilisé. En effet, au cours de ses travaux de thèse, Guillaume Benoit a montré que la solution aqueuse de thiosulfate de sodium, non compatible avec un composé diiodé portant une fonction ester boronique de pinacol, pouvait être remplacée par du bisulfite de sodium. Les réactifs diiodés mis en jeu sont compatibles avec le cycle de désactivation réductrice du $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{PF}_6$, photocatalyseur utilisé dans la méthodologie développée par le groupe du Pr. Suero (Figure 64). Ce dernier représente donc un bon choix pour commencer l'étude.

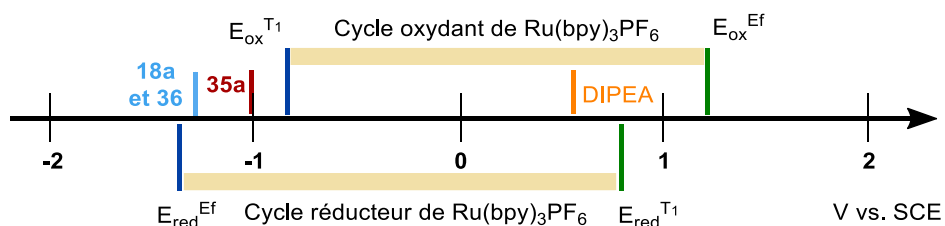


Figure 64. Comparaison des potentiels d'oxydo-réduction des espèces mises en jeu avec ceux du $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{PF}_6$

Les réactions ont été réalisées en conditions *batch* à l'aide d'un montage composé d'un cylindre métallique dans lequel sont enroulés deux rubans de LEDs bleues (Figure 65).

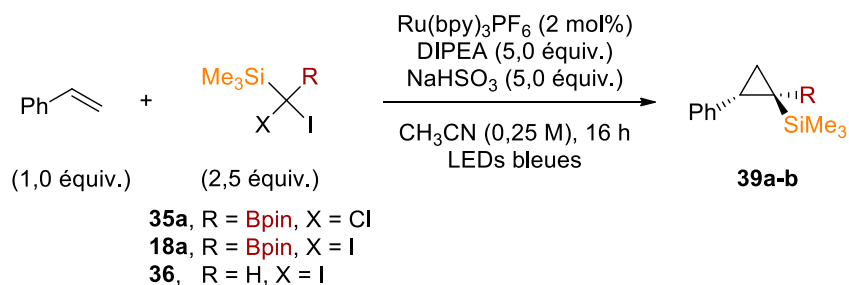


Figure 65. Montage photochimique *batch* utilisé

Dans les conditions réactionnelles utilisées, un mélange complexe de produit a été obtenu lorsque le réactif mono-iodé **35a** a été employé en tant que réactif de cyclopropanation

(Tableau 25, entrée 1). Aucun produit désiré **39a** n'a pu être observé et 20% du réactif **35a** ont été récupérés en fin de réaction. Dans le cas du réactif **36**, seules des traces potentielles de produit désiré **39b** ont pu être observées (Tableau 25, entrée 3).

Tableau 25. Premiers essais de cyclopropanation photorédox sous lumière visible



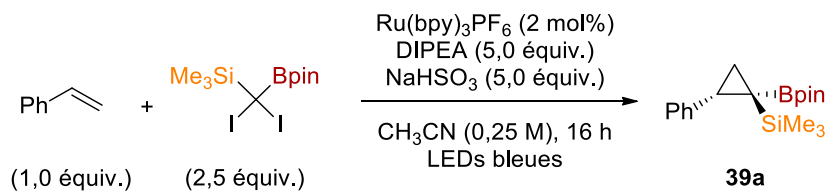
Entrée	Réactif	Résultats ^a
1	35a	Mélange complexe
2	18a	78%, r.d. 10 :1
3	36	Traces du produit désiré 39b ? 35% de composé 36 récupérés

^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne

L'utilisation du réactif diiodé **18a**, quant à elle, a permis d'obtenir le produit désiré **39a** avec un bon rendement de 78%, soit 46% de plus que lors de l'application de la méthodologie sous irradiation UV. La diastéréosélectivité obtenue est identique à l'essai précédent, soit un ratio de 10:1. Une expérience RMN ¹H de type nOe a permis de montrer que le groupement ester boronique de pinacol se trouvait en position *cis* par rapport au groupement phényle dans le composé majoritaire. Ceci est probablement dû à l'encombrement stérique plus important que présente le groupement triméthylsilyle.

5.2.8.2.2 Réactions contrôles

De bonnes conditions ayant été trouvées, les réactions contrôles ont ensuite été effectuées afin de justifier la présence de tous les composés chimiques (Tableau 26). Dans un premier temps, la réaction en absence d'irradiation lumineuse a été effectuée et n'a pas permis d'observer le produit désiré **39a** confirmant que la transformation est photochimique (Tableau 26, entrée 2).

Tableau 26. Réactions contrôles

Entrée	Modification	Rdt (%) ^a
1	Aucune	78
2	Pas d'irradiation lumineuse	0
3	Pas de $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{PF}_6$	43
4	Pas de DIPEA	0
5	Pas de NaHSO_3	41

^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne, r.d. 10 :1 pour chaque entrée

La réaction sans catalyseur a permis d'obtenir un rendement de 43% en composé **39a** (Tableau 26, entrée 3). Ceci peut être expliqué par le fait que les liaisons C-I sont sensibles à la lumière et peuvent donc être brisées en l'absence de photocatalyseur. Ce dernier s'est néanmoins avéré bénéfique à la réaction, une augmentation de 35% de rendement ayant été observée (Tableau 26, entrées 3 vs. 1).

La présence de DIPEA s'est avérée essentielle à la réaction : aucun produit désiré **39b** n'a été observé en son absence (Tableau 26, entrée 4). En effet, comme indiqué précédemment, le catalyseur ne peut réagir que selon un cycle de désactivation réductrice, le réactif **18a** ayant un potentiel trop bas pour oxyder l'état excité du catalyseur. La DIPEA est le réducteur sacrificiel nécessaire à la désactivation de l'état excité du catalyseur.

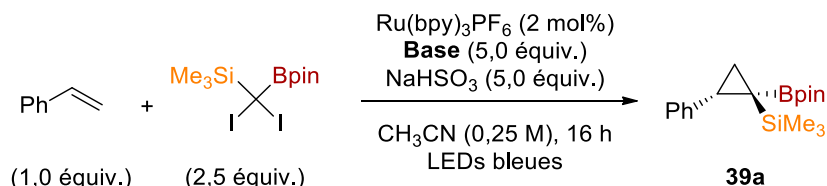
Finalement, l'ajout de bisulfite de sodium est bénéfique à la réaction. En effet, une perte de rendement a été observée en l'absence de ce composé (Tableau 26, entrée 5). Comme expliqué lors de la présentation de la méthodologie du groupe du Pr. Suero au début du

chapitre 4, un réducteur à base de soufre est ajouté pour neutraliser les espèces I_3^- et I_2 formées au cours de la réaction, connues pour désactiver l'état excité du complexe de ruthénium utilisé.

5.2.8.2.3 Effet de la base

Quelques bases ont ensuite été essayées dans la réaction de silaborocyclopropanation développée (Tableau 27). La DIPEA demeure la meilleure base pour cette transformation permettant d'obtenir le produit désiré **39a** avec un rendement de 78% (Tableau 27, entrée 1).

Tableau 27. Effet de la base



Entrée	Base	Rdt (%) ^a
1	DIPEA	78
2	Triéthylamine	34
3	<i>n</i> -Tributylamine	50

^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ^1H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne, r.d. 10 : 1 pour chaque entrée

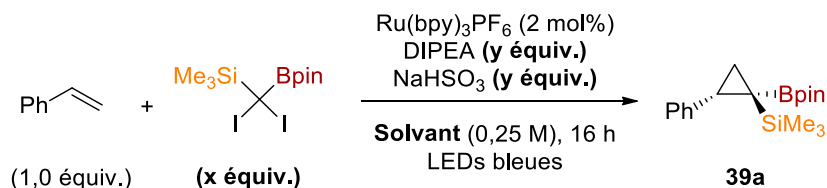
L'utilisation de triéthylamine ou de *n*-tributylamine a causé une perte importante de rendement, le produit désiré **39a** ayant été obtenu avec 34% et 50% de rendement respectivement (Tableau 27, entrées 2 et 3).

5.2.8.2.4 Effet du solvant et de la stœchiométrie

L'étude de l'optimisation a été poursuivie par un changement de solvant (Tableau 28). En effet, le dichlorométhane s'était avéré être le meilleur solvant dans la réaction de borocyclopropanation photochimique développée précédemment. Ce ne fut pas le cas pour la réaction de silaborocyclopropanation. En effet, un rendement de 63% en produit **39a** a été obtenu lors de l'utilisation de dichlorométhane en tant que solvant (Tableau 28, entrée 2). Les quantités de réactif **18a** et de base utilisées ne semblent pas pouvoir être diminuées : une perte

de rendement importante a été observée lors de l'utilisation de 2 équivalents de **18a** et de 4 équivalents de DIPEA (52% vs. 78%) (Tableau 28, entrée 3).

Tableau 28. Effet du solvant et de la stœchiométrie



Entrée	Solvant	18a (x)	DIPEA et NaHSO ₃ (y)	Rdt (%) ^a
1	CH ₃ CN	2,5 equiv.	5,0 equiv.	78
2	CH ₂ Cl ₂	2,5 equiv.	5,0 equiv.	63
3	CH ₃ CN	2 equiv.	4,0 equiv.	52

^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne, r.d. 10 : 1 pour chaque entrée

5.2.8.2.5 Effet du photocatalyseur

Pour finir, deux autres photocatalyseurs ont été testés dans la réaction de silaborocyclopropanation : l'éosine Y et le rose Bengale (Tableau 29). Ces derniers ont été sélectionnés selon leurs potentiels d'oxydo-réduction.

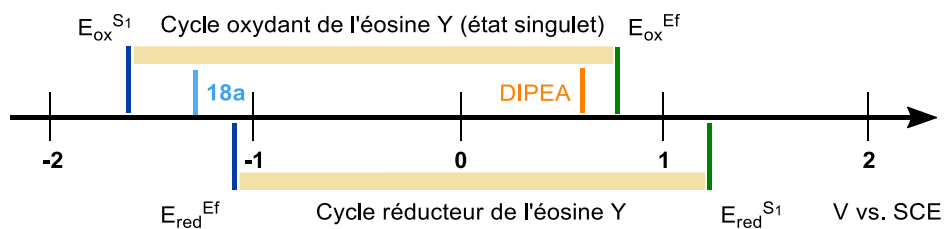


Figure 66. Potentiels d'oxydo-réduction des cycles de désactivation oxydante et réductrice de l'éosine Y (état singulet)

L'éosine Y possède un rendement quantique de phosphorescence de 0,32, ce qui signifie qu'elle réagit majoritairement à partir de son état excité singulet S_1 .²¹⁶ Au vu des potentiels d'oxydo-réduction de l'état singulet et de l'état fondamental de l'éosine Y, celle-ci pourrait réagir avec la DIPEA et le réactif **18a** selon un cycle de désactivation oxydante (Figure 66). Le cycle de désactivation réductrice n'est ici pas envisageable, le composé **18a** possédant un potentiel de réduction inférieur au potentiel d'oxydation de l'éosine Y dans son état fondamental.

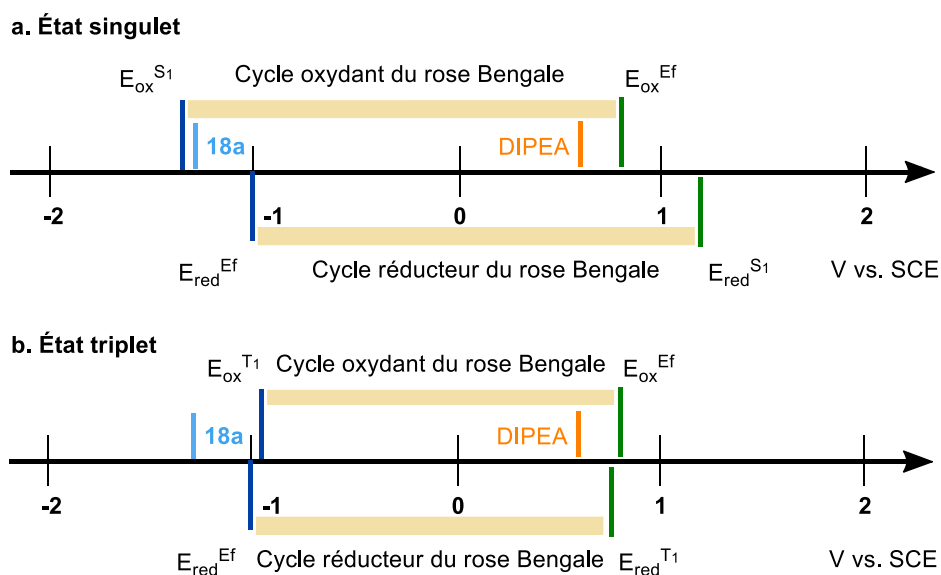
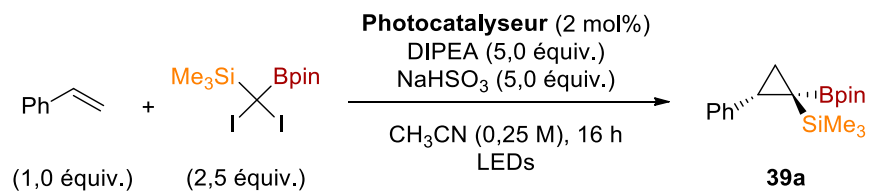


Figure 67. Potentiels d'oxydo-réduction des cycles de désactivation oxydante et réductrice du rose Bengale (état singulet et état triplet)

Le rose Bengale, quant à lui, possède un rendement quantique de phosphorescence de 0,77, ce qui signifie qu'il effectue la majorité de ses transferts mono-électroniques à partir de son état triplet T_1 .²¹⁶ Ce photocatalyseur n'est pas capable de réagir avec le réactif **18a** à partir de cet état (Figure 67. a.). Il est cependant capable d'effectuer des transferts mono-électroniques avec la DIPEA et le réactif **18a** à partir de son état singulet selon un cycle de désactivation oxydante (Figure 67. b.).

Il est à noter que l'éosine Y et le rose Bengale possèdent une longueur d'onde d'absorption maximale de 520 nm et 549 nm respectivement : des rubans de LEDs blanches doivent donc être utilisés au lieu de ceux comportant des LEDs bleues.

Tableau 29. Effet du photocatalyseur

Entrée	Photocatalyseur	Rdt (%) ^a
1	Ru(bpy)₃PF₆	78
2 ^b	Rose Bengale	63
3^b	Éosine Y	78

^a Rendements des deux diastéréoisomères combinés mesurés par RMN ¹H en utilisant le triphénylméthane comme étalon interne, r.d. 10 :1 pour chaque entrée ^b Utilisation de LEDs blanches au lieu de LEDs bleues

Le remplacement du Ru(bpy)₃PF₆ par le rose Bengale a causé une perte de rendement : le produit désiré **39a** a été obtenu avec un rendement de 63% (Tableau 29, entrée 2). Ceci est logique au vu de l'explication faite sur les potentiels d'oxydo-réduction ci-dessus. En effet, le rose Bengale ne peut réaliser la réaction désirée qu'à partir de son état singulet S₁. Or, seulement 23% des molécules totales se trouvent dans cet état, la majorité étant à l'état triplet T₁. Le nombre de molécules disponibles étant moindre, il est logique d'observer un moins bon rendement en composé **39a**.

Lors de l'utilisation de l'éosine Y, un bon rendement de 78%, identique à celui obtenu en présence de Ru(bpy)₃PF₆ a été observé (Tableau 29, entrée 3). Ces conditions peuvent alors être considérées comme les meilleures pour effectuer cette transformation. En effet, comme expliqué précédemment, l'utilisation d'un photocatalyseur organique présente de nombreux avantages par rapport à l'utilisation d'un complexe métallique. De plus, dans le cas de l'éosine Y, le bisulfite de sodium n'est plus nécessaire, ce dernier étant utilisé spécifiquement dans le cas de l'utilisation du Ru(bpy)₃PF₆. Cette observation pourrait permettre de transférer les conditions réactionnelles en débit continu, tous les composés chimiques étant désormais totalement solubles.

5.3 Conclusion

Ce dernier chapitre a été consacré au développement de nouveaux réactifs diiodés comportant deux groupements fonctionnels afin de permettre la synthèse de cyclopropanes *gem*-disubstitués. Dans un premier temps, des essais de synthèse d'un composé diiodé diborylé ont été présentés. Ces derniers n'ont malheureusement pas permis d'obtenir le composé désiré **17**. La synthèse de ce dernier semble néanmoins possible en utilisant un réactif tétraborylé en tant que substrat. Cette dernière voie de synthèse proposée mériterait donc d'être essayée. En effet, si le composé **17** était synthétisé, il y a de fortes chances que celui-ci permette la synthèse de cyclopropanes *gem*-diborylés en utilisant des conditions photorédox. Ces composés présentent un potentiel synthétique important et restent, pour le moment, difficilement synthétisables.

La deuxième partie de ce chapitre a été dédiée à la synthèse d'un composé diiodé comportant une fonction ester boronique de pinacol et un groupement silylé. La synthèse d'un nouveau réactif comportant un groupement triméthylsilyle (**18a**) a pu être réalisée avec succès à partir du dichlorométhane en quatre étapes avec un rendement global de 60%. La structure de ce nouveau réactif a pu être confirmée par diffraction des rayons-X.

Ce nouveau réactif diiodé ayant été synthétisé, il a pu être employé dans des réactions de cyclopropanation afin d'obtenir des *gem*-borocyclopropyl silanes. Dans un premier temps, le réactif **18a** a été engagé dans des réactions de Simmons-Smith. Diverses conditions réactionnelles ont été criblées dont la formation de trois différents types de carbénoïdes activés. Cependant, aucun résultat concluant n'a pu être obtenu.

Parallèlement aux essais de cyclopropanation de type Simmons-Smith, le réactif **18a** et le styrène ont été soumis à des conditions photorédox. La réaction développée précédemment utilisant la xanthone en tant que photocatalyseur a permis d'obtenir le borocyclopropyl silane désiré avec un faible rendement de 32%. L'utilisation d'une lumière visible moins énergétique et d'un catalyseur adapté tel que le Ru(bpy)₃PF₆ ou l'éosine Y, ont permis d'augmenter le rendement du produit désiré à 78%. Contrairement à la méthodologie précédente, un bon ratio diastéréoisomérique de 10:1 a été observé pour le *gem*-borocyclopropane silane dérivé du styrène. Celui-ci était de l'ordre de 3,5:1 dans les cas des borocyclopropanes synthétisés précédemment. L'éosine Y, un photocatalyseur organique peu onéreux, a alors été identifié

comme étant le meilleur photocatalyseur pour cette transformation. Il est à noter qu'aucune méthode ne permet actuellement d'accéder à des composés de type *gem*-borocyclopropyl silanes. De plus, cette méthodologie présente un potentiel synthétique très important : en effet, de nombreuses fonctionnalisations peuvent être envisagées à partir des deux groupements fonctionnels présents sur cette nouvelle classe de composés. Des pistes de réflexion concernant ces fonctionnalisations seront détaillées dans la conclusion générale de ce manuscrit. Faute de temps, ce projet n'a pas pu être finalisé et est désormais poursuivi par le Dr. Gang Hong qui est actuellement en train de réaliser l'étendue réactionnelle de la réaction.

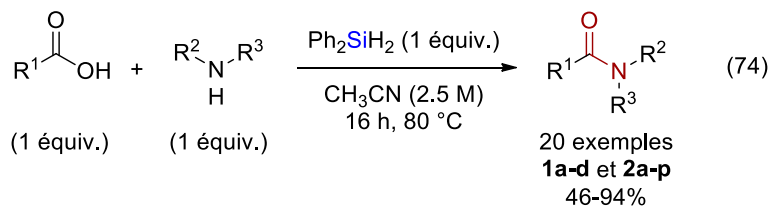
Conclusion générale et perspectives

Les travaux développés au cours de cette thèse de doctorat s'inscrivent dans deux thématiques de recherche différentes : le développement de nouvelles stratégies d'amidation et le développement de nouvelles méthodologies de cyclopropanation, thématique phare du groupe du Pr. Charette.

La liaison amide est une liaison essentielle et très répandue, tant dans des composés naturels que synthétiques. En effet, celle-ci se retrouve, par exemple, dans la structure des protéines et est donc indispensable à la vie. Les liaisons amides sont également présentes dans de nombreux composés d'intérêt pharmaceutique et de nombreuses méthodologies d'amidation ont été développées au fil des années. Les méthodes traditionnelles emploient un agent de couplage utilisé en quantité stœchiométrique. Ces agents permettent des couplages rapides et efficaces mais présentent les inconvénients majeurs de ne pas rencontrer le principe d'économie d'atomes et, pour certains d'entre eux, de présenter une dangerosité et/ou une toxicité intrinsèque ou due à la formation d'un produit secondaire. Ainsi, des méthodes moins conventionnelles ont été développées par la suite. La plupart d'entre elles utilisent un substitut du partenaire acide carboxylique ou du partenaire amine, lequel doit généralement être synthétisé. Finalement, des méthodologies d'amidation directe catalytiques ont pu être mises au point à l'aide d'acides boroniques, de catalyseurs métalliques ou de composés organosilylés. Bien que de nombreuses méthodologies de synthèse de liaisons amides soient disponibles, il n'existe, à ce jour, aucune méthode universelle et « verte ». Ainsi, l'objectif du premier projet présenté dans cette thèse de doctorat était le développement d'une méthodologie de synthèse d'amides simple, économe en atomes, facilement applicable industriellement et générant peu de déchets.

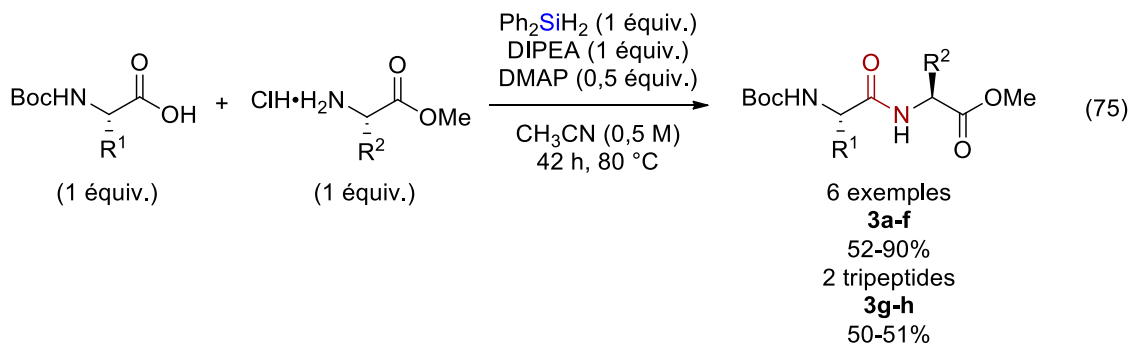
La stratégie de synthèse choisie s'est basée sur une méthodologie préalablement développée dans notre groupe de recherche par le Dr. Samuel Aspin utilisant un dichlorosilane en tant qu'agent de couplage.¹⁷¹ Bien que très efficace, celui-ci n'est pas disponible commercialement, est très sensible à l'humidité et génère une quantité importante de chlorure d'hydrogène, ce qui limite son emploi à échelle industrielle. Il a donc été envisagé de les remplacer par un dihydrosilane. Le diphénylsilane présente l'avantage d'être disponible

commerciallement, stable et peu onéreux. L'emploi de ce réactif a permis de synthétiser une série de vingt amides dont dix amides secondaires et dix amides tertiaires (éq 74). Les produits désirés ont pu être synthétisés avec des rendements allant de 46% à 94%.

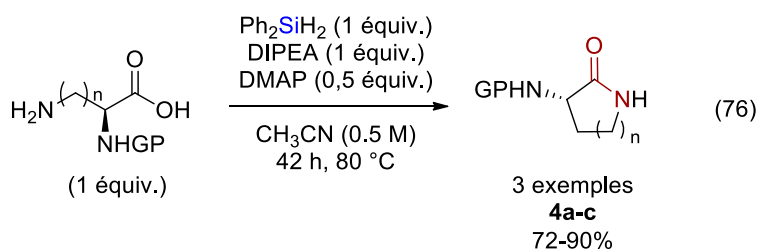


Lors de l'utilisation de l'acide acétique en tant que partenaire de couplage (**1a-d**), la réaction a pu être réalisée sans solvant, ce qui permet de diminuer grandement les déchets. Dans le cas d'un acide carboxylique solide (**2a-p**), une concentration de 2,5 M a pu être utilisée. Ces conditions de forte concentration représentent un avantage non négligeable, en particulier à échelle industrielle. De plus, la méthodologie développée ne génère que du dihydrogène gazeux et un siloxane pouvant être partiellement filtré, en tant que produits secondaires. Tous les réactifs sont utilisés en quantité stœchiométrique et aucune base ni additif ne sont nécessaires. Tous ces facteurs contribuent à limiter les déchets générés et à rendre la méthodologie plus économe en atomes.

Dans un second temps, les conditions réactionnelles obtenues ont dû être légèrement modifiées afin d'être applicables à la synthèse peptidique. En effet, l'ajout d'une base (la DIPEA), et d'un additif (la DMAP), a été nécessaire. De plus, un temps de réaction plus long a dû être utilisé. Ainsi, la méthodologie a pu être appliquée à la synthèse de six dipeptides (**3a-f**) et de deux tripeptides (**3g-h**) (éq 75). Les dipeptides désirés ont pu être obtenus avec de bons rendements lors de l'utilisation d'un acide carboxylique non encombré tel que la Boc-glycine. Dans le cas d'un acide carboxylique possédant une chaîne latérale, des rendements moyens ont été obtenus. Il a été montré à l'aide de la Boc-phénylglycine que les conditions réactionnelles provoquaient la perte de l'information chirale portée par le carbone en α de l'acide carboxylique. Cette méthodologie est donc malheureusement peu compétitive par rapport aux méthodologies existantes et est donc bien plus intéressante dans le cas de la synthèse d'amides simples.



Finalement, la méthodologie a pu être réalisée de manière intramoléculaire afin d'être étendue à la synthèse de trois lactames (**4a-c**) obtenus avec de très bons rendements (éq 76).

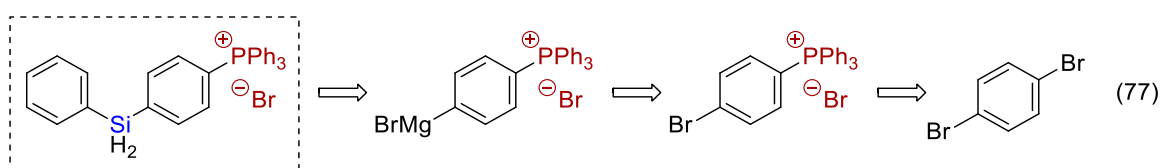


Les études menées afin d'élucider le mécanisme de cette transformation ainsi que les études DFT réalisées par le groupe du Pr. Bi¹⁷² ont permis de postuler que la réaction pouvait se dérouler selon deux mécanismes synergiques conduisant au produit désiré : une activation classique de l'acide carboxylique, semblant être la voie majoritaire, et une ligation chimique des deux partenaires de couplage à l'atome de silicium générant un intermédiaire capable de réagir de manière intramoléculaire.

Ces travaux, présentés dans le chapitre 2 de ce manuscrit, ont été publiés dans le journal *Green Chemistry* en septembre 2017²⁰¹ et ont été cités à deux reprises dans le journal *Organic Process Research & Development* dans la revue de la littérature du mois de décembre 2017²⁰² et dans une édition dédiée à des méthodologies « vertes » d'intérêt pour l'industrie pharmaceutique au mois de mai 2019.²⁰³

Il serait intéressant d'essayer d'adapter les conditions d'amidation développées à la synthèse d'autres produits tels que des esters ou des sulfonamides. Il pourrait également être envisagé d'améliorer les conditions d'amidation obtenues. En effet, bien que le brut réactionnel soit très propre, une purification sur gel de silice reste néanmoins nécessaire afin d'éliminer les restes de siloxane n'ayant pas précipité. Or, ce type de purification n'est que très rarement réalisé

à échelle industrielle. Il serait alors intéressant de modifier la structure du silane utilisé afin de pouvoir le faire entièrement précipiter en fin de réaction et d'obtenir ainsi les amides purs en s'abstenant d'une purification subséquente. Pour ce faire, une stratégie développée au sein de notre groupe de recherche pourrait être envisagée : la synthèse d'un réactif supporté de type tétra-aryle phosphonium (TAP) (éq 77).⁴²⁰⁻⁴²⁴ Ces composés ont une solubilité extrêmement dépendante du solvant utilisé. En effet, ils sont solubles dans l'acétonitrile, solvant utilisé dans la réaction d'amidation développée, mais totalement insolubles dans l'éther diéthylique ou l'hexane, lesquels pourraient être employés lors du traitement de la réaction.



Le TAP-dihydrosilane pourrait être synthétisé en trois étapes à partir du dibromobenzène. Ce dernier pourrait être transformé en TAP-bromobenzène à l'aide d'une procédure mise au point par David Marcoux au cours de sa thèse de doctorat dans notre groupe de recherche.⁴²⁵ Un réactif de Grignard pourrait alors être généré à partir du produit obtenu. Celui-ci pourrait ensuite être mis en réaction avec le phénylsilane en présence de chlorure de lithium afin d'accéder au TAP-dihydrosilane désiré.⁴²⁶ L'utilisation de ce nouveau dihydrosilane pourrait permettre d'obtenir les produits désirés de façon pure sans aucune purification. Cependant, l'économie d'atome et la simplicité du procédé se verraient diminuées par une telle modification.

Le second thème abordé dans ce manuscrit est le développement de nouvelles méthodologies de cyclopropanation. Le motif cyclopropanique possède des propriétés intrinsèques intéressantes dues à sa tension de cycle importante telles qu'une grande stabilité et une bonne définition spatiale des substituants. L'introduction d'un motif cyclopropanique dans une molécule d'intérêt pharmaceutique peut permettre de moduler et d'améliorer ses propriétés pharmaco-cinétiques : ce motif est donc désormais utilisé de manière routinière dans les études de relation structure-activité.

Au vu de l'importance du motif cyclopropanique, il est intéressant de pouvoir l'incorporer facilement dans une molécule plus complexe. Pour ce faire, la stratégie envisagée a été d'utiliser un groupement fonctionnel sur ce motif afin de pouvoir diversifier facilement la structure. Un ester boronique s'avère être le groupement fonctionnel de choix. En effet, celui-ci est stable, non toxique et permet de créer de la diversité structurale à l'aide d'un couplage croisé de Suzuki-Miyaura par exemple.

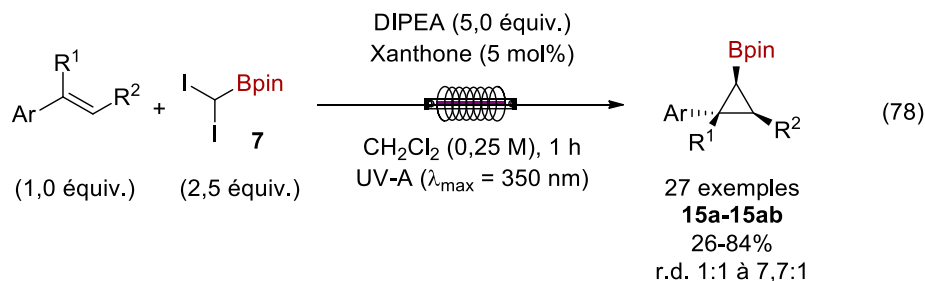
Les borocyclopropanes peuvent être synthétisés selon trois grandes stratégies :

- à partir d'un boronate vinylique sur lequel peuvent être réalisées une réaction de Simmons-Smith ou une réaction de cyclopropanation à l'aide d'un composé diazoïque ;
- à partir d'un cyclopropane ou d'un cyclopropène sur lequel la fonction ester boronique peut être introduite par fonctionnalisation de liaisons C-H ou par réaction d'hydroboration par exemple ;
- de façon directe : dans ces méthodologies, le cycle à 3 chaînons est formé de manière concomitante à l'installation de la fonction ester boronique.

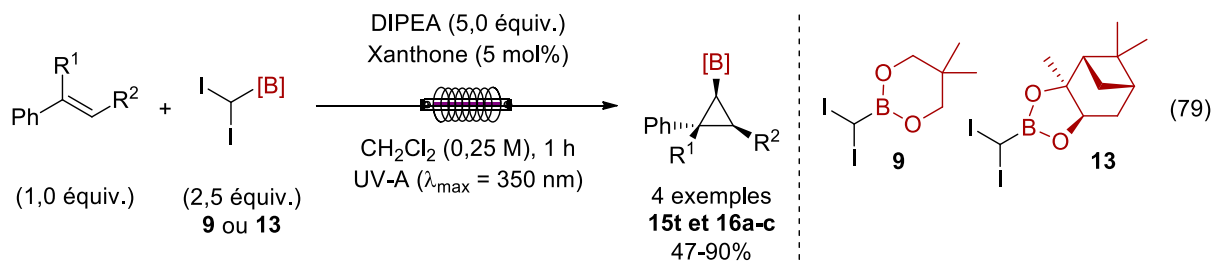
Au cours de sa thèse de doctorat, Guillaume Benoit a mis au point une méthodologie de synthèse directe de borocyclopropanes par réaction de Simmons-Smith à l'aide d'un nouveau précurseur de carbénoïde comportant une fonction ester boronique de pinacol.³³⁶ La méthodologie développée est très efficace sur des alcools allyliques protégés mais donne des rendements faibles dans le cas de styrènes. Dans le but d'obtenir une méthodologie applicable à ces substrats, Guillaume Benoit a initié le projet de synthèse photochimique de borocyclopropanes. Cette seconde génération de cyclopropanation avait également pour objectifs d'être plus « verte », plus sécuritaire et plus facilement applicable à grande échelle. Afin de répondre au mieux à ces attentes, la technologie en débit continu a été favorisée. En effet, celle-ci présente de nombreux avantages en particulier dans le cas de réactions photochimiques. Elle permet d'obtenir une irradiation optimale, ce qui entraîne de manière générale une diminution des temps de réaction et donc une augmentation de la productivité.

Un procédé de borocyclopropanation photorédox de styrènes a pu être développé en utilisant la xanthone en tant que photocatalyseur organique et le réactif **7** en tant que réactif de

borocyclopropanation (éq 78). Ainsi, une série de 27 borocyclopropanes (**15a-15ab**) a pu être synthétisée avec des rendements compris entre 60% et 70% pour la majorité d'entre eux et des diastéréosélectivités moyennes. Un des points forts de cette méthodologie est qu'elle est très peu dépendante de l'électronique des styrènes utilisés, contrairement à la réaction de Simmons-Smith. Ainsi, des substrats désactivés tels que le 4-nitrostyrène ou le 4-cyanostyrène ont permis d'obtenir les borocyclopropanes correspondants avec de bons rendements.



La méthodologie développée a également pu être appliquée à des composés diiodés portant une fonction ester boronique différente d'un ester boronique de pinacol telle qu'un ester boronique de néopentylglycol (**15t**) ou un ester boronique de (1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*)-(+)-pinan-2,3-diol (**16a-c**) (éq 79). L'utilisation de ce dernier n'a malheureusement pas permis d'induire une chiralité.



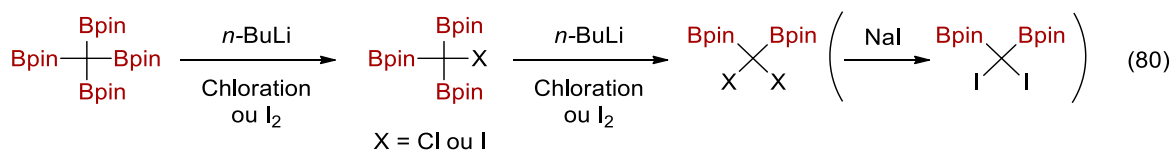
Le procédé mis au point est efficace, rapide, simple et sécuritaire. De plus, l'utilisation de la technologie en débit continu permet une montée en échelle fiable grâce à une irradiation maximisée et un mélange optimal. En effet, une réaction réalisée à l'échelle du gramme a permis d'obtenir les mêmes résultats que ceux obtenus sur une échelle dix fois inférieure. De plus, il a été montré que l'utilisation de deux photoréacteurs montés en série permettait de diminuer le temps du procédé de 19% par rapport au temps nécessaire lors de l'utilisation d'un seul réacteur.

Pour finir, des études ont été menées afin d'élucider le mécanisme de la réaction de borocyclopropanation. Pour ce faire, les analyses voltampérométriques de chaque espèce impliquée dans les transferts mono-électroniques ont été effectuées et une étude de Stern-Volmer a été réalisée. Ces études ont permis de conclure que la réaction se déroulait selon deux cycles catalytiques photorédox concomitants : un cycle de désactivation réductrice de l'état excité de la xanthone par transfert d'un électron avec la DIPEA et un cycle de désactivation oxydante au contact du réactif **7**. Dans les deux cas, un radical borométhyle est généré. Celui-ci peut ensuite réagir avec le styrène afin de former le cycle à 3 chaînons.

Ces travaux, présentés dans le chapitre 4 de ce manuscrit, ont été publiés dans le journal *Angewandte Chemistry International Edition* en septembre 2018.³⁶²

Suite à ce projet, il a été envisagé de synthétiser de nouveaux réactifs diiodés comportant deux groupements fonctionnels plutôt qu'un, afin de pouvoir accéder à des cyclopropanes *gem*-disubstitués. Le groupement ester boronique de pinacol a été privilégié pour les possibilités de diversification qu'il offre. Deux groupements fonctionnels ont été envisagés en tant que second groupement : un second ester boronique de pinacol ou un groupement silylé. La présence de deux esters boroniques de pinacol permettrait une double fonctionnalisation subséquente. La présence d'un groupement silylé, quant à elle, pourrait permettre, par exemple, la synthèse de cyclopropanols *gem*-disubstitués. De plus, un groupement silylé présente des propriétés intrinsèques intéressantes. En effet, il est de plus en plus incorporé dans des molécules d'intérêt pharmaceutique car il permet de moduler certaines propriétés pharmaco-cinétiques telles que la lipophilie ou la stabilité métabolique par exemple.

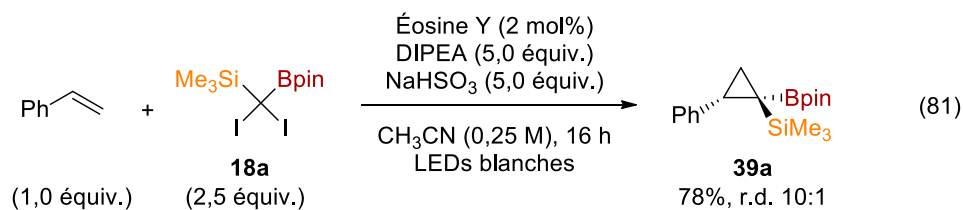
Dans un premier temps, des essais de synthèse d'un composé diiodé diborylé ont été menés. Ces derniers n'ont malheureusement pas abouti. Faute de temps, la dernière voie de synthèse envisagée n'a pas pu être testée (éq 80). Celle-ci est néanmoins prometteuse et mériterait d'être étudiée. L'obtention de ce composé diiodé, très similaire au réactif **7**, permettrait sûrement la synthèse de cyclopropanes *gem*-diborylés, composés valorisables et à ce jour difficilement synthétisables.



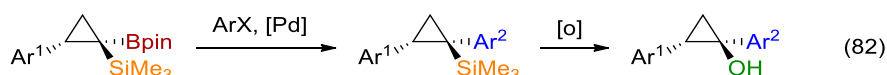
Parallèlement à ces essais, une synthèse d'un nouveau composé diiodé comportant une fonction ester boronique de pinacol et une fonction triméthylsilyle a été développée. La synthèse mise au point, similaire à celle utilisée pour le réactif **7**, a permis d'obtenir le composé désiré en quatre étapes à partir du dichlorométhane avec un bon rendement global de 60%. La structure du composé final diiodé a pu être confirmée par diffraction des rayons-X.

Une fois ce composé diiodé synthétisé, il a été utilisé en tant que réactif de cyclopropanation afin de générer des borocyclopropanes *gem*-disubstitués. Dans un premier temps, celui-ci a été engagé dans des réactions de cyclopropanation de Simmons-Smith. La formation de trois types de carbénoïdes a été testée : un carbénoïde de type Shi, un carbénoïde de type Furukawa et un carbénoïde de type Charette-Francoeur. Ces essais n'ont malheureusement pas permis d'obtenir le cyclopropane désiré. L'inconvénient majeur du nouveau réactif de cyclopropanation développé est son encombrement stérique important. Il serait intéressant de tester d'autres types de carbénoïdes tels qu'un carbénoïde de type Simmons-Smith ou de type Walsh.

Parallèlement aux essais de cyclopropanation de type Simmons-Smith, le nouveau composé diiodé a été soumis à des conditions photochimiques. Dans un premier temps, la réaction sous irradiation UV-A en présence de xanthone a été essayée. Celle-ci a permis d'obtenir le *gem*-borocyclopropyl silane désiré avec un rendement de 32%. Le faible rendement étant probablement dû à des réactions de dégradation causées par les rayons UV-A, il a été envisagé d'utiliser une lumière visible moins énergétique. En présence d'éosine Y, un photocatalyseur organique, le *gem*-borocyclopropyl silane désiré **39a** a pu être obtenu avec 78% de rendement (éq 81). Il est à noter qu'aucun exemple de ce type de composés n'existe dans la littérature.



Faute de temps, ce projet n'a pas pu être finalisé et est actuellement poursuivi par le Dr. Gang Hong. Après avoir supprimé le bisulfite de sodium, seulement nécessaire dans le cas du Ru(bpy)₃PF₆, le Dr. Gang Hong est en train de réaliser l'étendue réactionnelle de la réaction. Les composés *gem*-difonctionnalisés ayant été développés dans le but d'être ensuite dérivatisés, il serait intéressant d'étudier les réactions de post-fonctionnalisation de ces derniers. Ainsi, des *gem*-cyclopropyl silanes et des *gem*-cyclopropanols pourraient être synthétisés par réactions de couplage croisé de Suzuki-Miyaura et d'oxydation de Tamao-Fleming (éq 82).

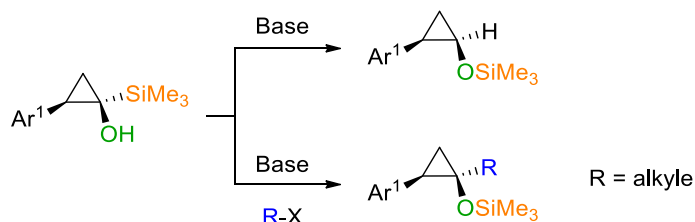


Il serait également intéressant d'effectuer une oxydation directe du *gem*-borocyclopropyl silane en utilisant uniquement un équivalent d'un oxydant tel que du peroxyde d'hydrogène afin de déterminer quelle fonction sera oxydée en premier (éq 83). En variant les conditions, il pourrait être possible d'obtenir une oxydation sélective d'un groupement par rapport à l'autre.

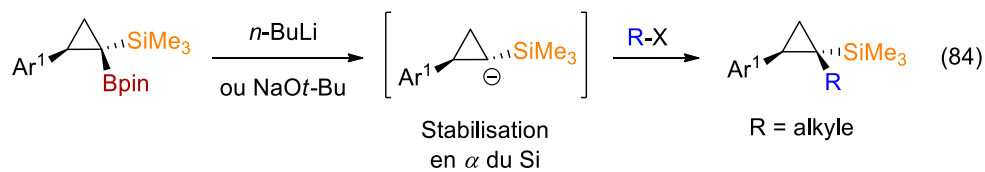


Dans l'hypothèse où le cyclopropanol silylé puisse être obtenu, celui-ci pourrait être soumis à des conditions basiques permettant de déclencher un réarrangement de Brook (Schéma 70). En présence d'une base uniquement, un cyclopropanol protégé par un groupement triméthylsilyle pourrait être synthétisé. Un halogénure d'alkyle pourrait également être ajouté afin de piéger l'anion formé lors du réarrangement afin d'obtenir un cyclopropanol protégé *gem*-disubstitué.

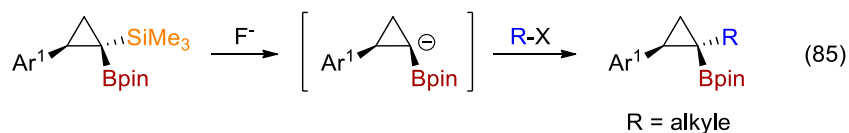
Schéma 70. Réarrangements de Brook



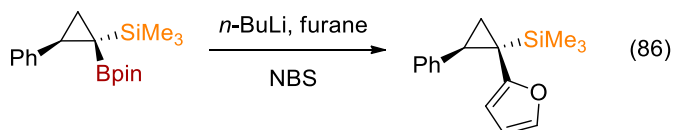
Une autre façon d'introduire un groupement alkyle pourrait être d'appliquer la méthodologie développée par le groupe du Pr. Morken présentée dans la section 5.1.1.2 du chapitre 5 (éq 84).³⁶⁵ Cette réaction semble prometteuse : en effet, elle fonctionne en présence d'un second groupement ester boronique de pinacol, l'encombrement stérique ne devrait donc pas être un problème. De plus, le groupement triméthylsilyle est connu pour stabiliser un carbanion en position α .



Il pourrait être envisagé d'effectuer une réaction similaire sur le groupement silylé en présence d'un fluorure (éq 85). Ce dernier pourrait s'additionner sur le groupement silylé formant ainsi un complexe de silicium pentavalent capable de générer un anion, lequel serait piégé par un halogénure d'alkyle.



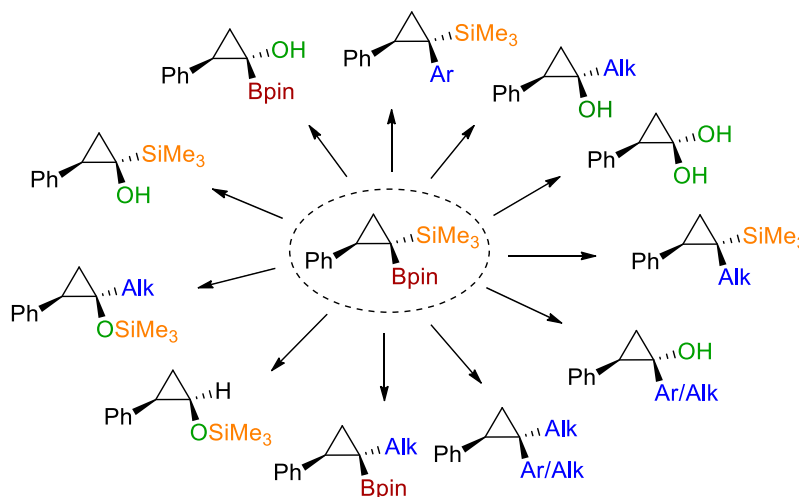
Finalement, un couplage sans métal de transition pourrait être réalisé sur l'ester boronique de pinacol en utilisant la méthodologie développée par le groupe du Pr. Aggarwal (éq 86).²⁹⁰



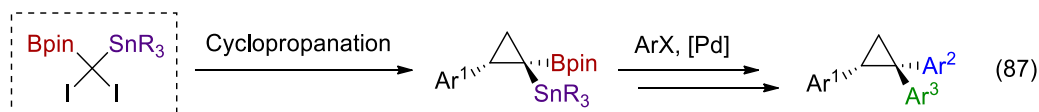
Pour conclure, le *gem*-borocyclopropyl silane dérivé du styrène pourrait permettre de synthétiser un grand nombre de cyclopropanes différemment substitués en combinant les réactions présentées précédemment (Schéma 71). Une chimie riche pourrait découler de ce composé, ce qui rendrait la méthodologie développée particulièrement attractive.

Il est à noter qu'un couplage croisé d'Hiyama ne semble néanmoins pas réalisable sur ces composés, le groupement triméthylsilyl étant très peu réactif. En effet, cette réaction requière des espèces organosilylées activées telles que des organo(alkoxy)silanes, des organo(halo)silanes ou des silanols.³⁸⁴

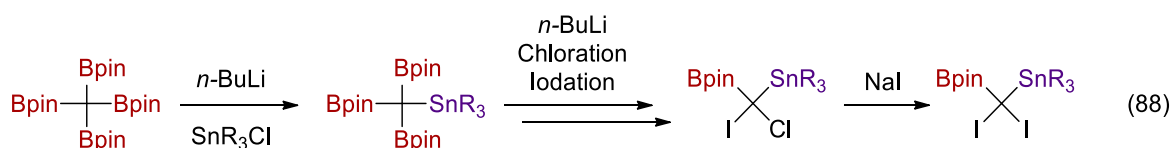
Schéma 71. Produits théoriquement accessibles à partir du *gem*-borocyclopropyl silane dérivé du styrène



Un projet connexe pourrait consister en la synthèse d'un composé diodé comportant une fonction ester boronique de pinacol et une fonction stannane. Un tel réactif pourrait permettre de synthétiser des *gem*-borostannylcyclopropanes, lesquels pourraient être dérivatisés en cyclopropanes *gem*-diarylés (éq 87). Ce composé diodé étant similaire au réactif diodé utilisé dans la méthodologie précédente, des conditions photorédox devraient permettre d'obtenir les cyclopropanes correspondant aux styrènes.



Les stannanes étant connus pour réaliser des échanges avec les organolithiens, une synthèse du réactif de cyclopropanation similaire à celle utilisée dans le cas du composé **18a** comportant un groupement silylé semble compromise. Le réactif de cyclopropanation pourrait être synthétisé selon une voie de synthèse similaire à celle publiée par le groupe du Pr. Matteson en 1973 (éq 88).³⁶⁸ Le développement d'un tel réactif permettrait une diversification importante des cyclopropanes obtenus. Cependant, les dérivés d'étain possèdent une toxicité intrinsèque connue, ce qui constituerait l'inconvénient majeur de cette méthodologie si elle devait être développée. Ainsi, la synthèse d'un composé diiodé diborylé serait préférable et bien plus valorisable.



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.⁴²⁷ Tous les produits utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Oakwood Products 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 tels que le tétrahydrofurane (THF), l'éther diéthylique, le dichlorométhane, le toluène, l'acétonitrile et le diméthylformamide (DMF) ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). Le 1,2-dichloroéthane (1,2-DCE) et le méthanol ont été distillés sur CaH₂ et stockés sous argon. Le dioxane a été distillé sur du sodium en présence de benzophénone et stocké 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 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), solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄) ou solution de ninhydrine dans le *n*-butanol. Les chromatographies sur colonne de silice ont été effectuées selon la procédure de W. C. Still⁴²⁸ en utilisant la silice de type 230-400 mesh (Silicycle) ou sur un appareil Teledyne Isco Combiflash[®] en utilisant des colonnes Isco Gold Rf (12 g, 24 g, 40 g, 80 g, 120 g) ou Grace Reveleris (12 g, 24 g, 40 g, 80 g, 120 g).

Les points de fusion ont été enregistrés sur un appareil à points de fusion Buchi et n'ont pas été 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, ¹¹B RMN et ¹⁹F RMN) ont été enregistrés sur les appareils Bruker 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 référence 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 référence interne. Tous les spectres ^{13}C RMN ont été enregistrés avec découplage proton complet. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, sx = sextuplet, sp = septuplet, m = multiplet et br. = large), de sa ou ses constantes de couplage exprimées en hertz (Hz), de son intégration et de son assignation. 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 chromatographies analytiques en phase fluide supercritique (SFC) couplées à un spectromètre de masse (MS) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Agilent Technologies, au sein du Laboratoire d'Analyse et de Séparation Chirale par SFC de l'Université de Montréal. Les valeurs sont rapportées selon : le type de colonne, le débit d'élution, l'éluant et le temps de rétention (t_R).

Les mesures de voltampérométrie cyclique ont été obtenues à l'aide d'un potentiostat VMP-3 BioLogic à l'aide d'une électrode en platine en tant qu'électrode de travail, d'un fil de platine en tant que contre-électrode et d'un fil d'argent en tant qu'électrode de quasi-référence (AgQRE). Les mesures ont été réalisées sous atmosphère inerte à température ambiante avec une vitesse de balayage de 100 mV/s. Les solutions d'analytes ont été réalisées à une concentration de 1 mM dans une solution d'électrolyte. La solution d'électrolyte est une solution d'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium $[\text{N}(\text{Bu})_4]\text{PF}_6$ à 0.10 M dans l'acétonitrile. Les échantillons sont dégazés pendant 1 minute au diazote avant chaque mesure. Le ferrocène est utilisé comme référence interne (+ 0,38 V vs. SCE)²²¹ et les mesures sont référencées à partir du potentiel de l'électrode au calomel saturé (SCE). Les potentiels de demi-vagues ($E_{1/2}$) ont été déterminés à l'aide du logiciel EC-Lab V10.40.

Les mesures des temps de vie d'émission ont été réalisées à température ambiante sur un spectrophotomètre Edinburgh LP920 Laser Flash Photolysis/Transient absorption muni d'un laser Continuum Surelite SLI-10 Nd:YAG laser et d'un oscillateur Horizon OPO (optical

parametric oscillator). Les solutions ont été irradiées à 340 nm et la phosphorescence a été mesurée à 590 nm. La décroissance exponentielle simple a été appliquée aux données observées.

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 et 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) Hart, H.; Hadad, C. M.; Craine, L. E.; Hart, D. J. *Organic Chemistry : A Short Course*; 13th ed.; Brookes Cole, 2011.
- (2) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*; 2nd ed.; Oxford University Press: England, 2012.
- (3) Kwolek, S. L.; Morgan, P. W. *U.S. Patent 3,287,323* **1966**.
- (4) Nelson, D. L.; Cox, M. C. *Lehninger: principles of biochemistry*; 4th ed.; W. H. Freeman & Co.: New York, USA, 2004
- (5) Ribeiro, S.; Porto, W.; Silva, O.; de Oliveira Santos, M.; Franco, O. *Handbook of Biologically Active Peptides*; 2nd ed.; Elsevier/Academic Press: Boston, USA, 2013.
- (6) Howse, P. E.; Stevens, I. D. R.; Jones, O. T. *Chemical structures and diversity of pheromones. In: Insect Pheromones and their Use in Pest Management*; Springer: Dordrecht, 1998.
- (7) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T. *Molecules that changed the world*; Wiley-VCH: Germany, 2008.
- (8) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451.
- (9) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55.
- (10) Beaulieu P. L.; Lavallée P.; Abraham A.; Anderson P. C.; Boucher C.; Bousquet Y.; Duceppe J.-S. ; Gillard J.; Gorys V.; Grand-Maître C.; Grenier L.; Guindon Y.; Guse I.; Plamondon L.; Soucy F.; Valois S.; Wernic D.; C., Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3440.
- (11) Graul A.; J., C. *Drugs Future* **1997**, *22*, 956.
- (12) Hansen M. M.; Borders S. S. K.; Clayton M. T.; Heath P. C.; Kolis S. P.; Larsen S. D.; Linder R. J.; Reutzel-Edens S. M.; Smith J. C.; Tameze S. L.; Ward J. A.; O., W. L. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 198.
- (13) J. Dale D. J.; J., D.; Dunn P. J.; Hughes M. L.; Hussain F.; Levett P. C.; Ward G. B.; S., W. A. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 767.
- (14) Cossy, J.; Pale-Grosdemange, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2771.
- (15) Goossen, L. J.; M., O. D.; Lange, P. P. *Synthesis* **2009**, *2009*, 160.
- (16) Dunlap, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1902**, *24*, 758.
- (17) Wang, X.-J.; Yang, Q.; Liu, F.; You, Q.-D. *Synth. Commun* **2008**, *38*, 1028.

- (18) Gelens, E.; Smeets, L.; Sliedregt, L. A. J. M.; van Steen, B. J.; Kruse, C. G.; Leursa, R.; Orrua, R. V. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3751.
- (19) Faham, A. E.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557.
- (20) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827.
- (21) Dunetz, J. R.; Magano, J.; Weisenburger, G. A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 140.
- (22) Albericio, F.; El-Faham, A. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 760.
- (23) Fischer, E.; Otto, E. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2106.
- (24) Zhang, L.-H.; Chung, J. C.; Costello, T. D.; Valvis, I.; Ma, P.; Kauffman, S.; Ward, R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2466.
- (25) Wissner, A.; Grudzinskas, C. V. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3972.
- (26) Klosa, J. J. *Prakt. Chem. (Leipzig)* **1962**, *19*, 45.
- (27) Pearson, A. J.; Roush, W. R. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; Wiley: New York, 1999.
- (28) Zanka, A. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 418.
- (29) Bodanszky, M. *Principles of Peptide Synthesis*; 2nd ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1993.
- (30) Vaughan, J. R.; Osato, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5553.
- (31) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203.
- (32) Wissmann, H.; Kleiner, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 133.
- (33) Jendralla, H.; Seuring, B.; Herchen, J.; Kulitzscher, B.; Wunner, J.; Stüber, W.; Koschinsky, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12047.
- (34) Wissmann, H. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1987**, *30*, 645.
- (35) Patterson, D. E.; Powers, J. D.; LeBlanc, M.; Sharkey, T.; Boehler, E.; Irdam, E.; Osterhout, M. H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 900.
- (36) Butcher, K. J.; Denton, S. M.; Field, S. E.; Gillmore, A. T.; Harbottle, G. W.; Howard, R. M.; Laity, D. A.; Ngono, C. J.; Pibworth, B. A. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1192.
- (37) Dunetz, J. R.; Xiang, Y.; Baldwin, A.; Ringling, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5048.
- (38) Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067.
- (39) Gibson, F. S.; Park, M. S.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7503.
- (40) Ito, H.; Takamatsu, N.; Ichikizaki, I. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 539.
- (41) Rebek, J.; Feitler, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4052.

- (42) Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397.
- (43) Gawne, G.; Kenner, G. W.; Sheppard, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5669.
- (44) Castro, B.; Dormoy, J. R.; Evin, G.; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *14*, 1219.
- (45) Coste, J.; Frerot, E.; Jouin, P.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1967.
- (46) Hudson, D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 617.
- (47) Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205.
- (48) Dourtoglou, V.; Ziegler, J. C.; Gross, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1269.
- (49) Abdelmoty, I.; Albericio, F.; Carpino, L. A.; Foxman, B. M.; Kates, S. A. *Lett. Pept. Sci.* **1994**, *1*, 57.
- (50) Carpino, L. A.; Imazumi, H.; El-Faham, A.; Ferrer, F. J.; Zhang, C.; Lee, Y.; Foxman, B. M.; Henklein, P.; Hanay, C.; Mügge, C.; Wenschuh, H.; Klose, J.; Beyermann, M.; Bienert, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 441.
- (51) Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwarth, W.; Gillessen, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927.
- (52) Albericio, F.; Bofill, J. M.; El-Faham, A.; Kates, S. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9678.
- (53) El-Faham, A.; Khattab, S. N.; Abdul-Ghani, M.; Albericio, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1563.
- (54) Chen, S. Q.; Xu, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 647.
- (55) Carpino, L. A.; El-Faham, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 695.
- (56) Kiso, Y.; Fujiwara, Y.; Kimura, T.; Nishitani, A.; Akaji, K. *Int. Pept. Protein Res.* **1992**, *40*, 308.
- (57) El-Faham, A.; Albericio, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4475.
- (58) El-Faham, A.; Albericio, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2731.
- (59) Carpino, L. A.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2279.
- (60) Wehrstedt, K. D.; Wandrey, P. A.; Heitkamp, D. *J. Hazard. Mater.* **2005**, *126*, 1.
- (61) Klose, J.; El-Faham, A.; Henklein, P.; Carpino, L. A.; Bienert, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2045.
- (62) Carpino, L. A.; Xia, J.; El-Faham, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 54.
- (63) Subiros-Funosas, R.; Prohens, R.; Barbas, R.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. -Eur. J.* **2009**, *15*, 9394.
- (64) Ito, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1973**, *46*, 2219.
- (65) Izdebsky, J. *Polym. J. Chem.* **1979**, *53*, 1049.

- (66) El-Faham, A.; Subiros-Funosas, R.; Prohens, R.; Albericio, F. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 9404.
- (67) Subiros-Funosas, R.; Acosta, G. A.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6200.
- (68) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L., Jr.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.
- (69) Bryan, M. C.; Dunn, P. J.; Entwistle, D.; Gallou, F.; Koenig, S. G.; Hayler, J. D.; Hickey, M. R.; Hughes, S.; Kopach, M. E.; Moine, G.; Richardson, P.; Roschangar, F.; Steven, A.; Weiberth, F. J. *Green Chemistry* **2018**, *20*, 5082.
- (70) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, *480*, 471.
- (71) de Figueiredo, R. M.; Suppo, J. S.; Campagne, J. M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029.
- (72) Ojeda-Porras, A.; Gamba-Sanchez, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11548.
- (73) Mo, X.; Morgan, T. D. R.; Ang, H. T.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5264.
- (74) Hyodo, K.; Hasegawa, G.; Oishi, N.; Kuroda, K.; Uchida, K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13080.
- (75) Gao, Y.; Liu, J.; Li, Z.; Guo, T.; Xu, S.; Zhu, H.; Wei, F.; Chen, S.; Gebru, H.; Guo, K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2040.
- (76) De Benneville, P. L.; Levesque, C. L.; Exner, L. J.; Hertz, E. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1072.
- (77) Murahashi, S.; Naota, T.; Saito, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7846.
- (78) Jiang, D.; He, T.; Ma, L.; Wang, Z. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 64936.
- (79) Temperini, A.; Piazzolla, F.; Minuti, L.; Curini, M.; Siciliano, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4588.
- (80) Galvez, A. O.; Schaack, C. P.; Noda, H.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1826.
- (81) Wang, Y.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7250.
- (82) Vanjari, R.; Guntreddi, T.; Singh, K. N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4908.
- (83) Ishihara, K.; Kuroki, Y.; Hanaki, N.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1569.
- (84) Ranu, B. C.; Dutta, P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 297.
- (85) Arora, R.; Paul, S.; Gupta, R. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1137.

- (86) Han, C.; Lee, J. P.; Lobkovsky, E.; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10039.
- (87) Movassaghi, M.; Schimdt, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2453.
- (88) Naota, T.; Murahashi, S.-I. *Synlett* **1991**, 693.
- (89) Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Science* **2007**, *317*, 790.
- (90) Nordstrøm, L. U.; Vogt, H.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672.
- (91) Muthaiah, S.; Ghosh, S. C.; Jee, J.-E.; Chen, C.; Zhang, J.; Hong, S. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3002.
- (92) Wang, Y.; Zhu, D.; Tang, L.; Wang, S.; Wang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8917.
- (93) Shimizu, K.-I.; Ohshima, K.; Satsuma, A. *Chem. -Eur. J.* **2009**, *15*, 9977.
- (94) Ghosh, S. C.; Ngiam, J. S. Y.; Seayad, A. M.; Tuan, D. T.; Johannes, C. W.; Chen, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4922.
- (95) Bantreil, X.; Fleith, C.; Martinez, J.; Lamaty, F. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1922.
- (96) Wu, X.-F.; Sharif, M.; Pews-Davtyan, A.; Langer, P.; Ayub, K.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2783.
- (97) Tamaru, Y.; Yamada, Y.; Yoshida, Z.-I. *Synthesis* **1983**, 474.
- (98) Tillack, A.; Rudloff, I.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 523.
- (99) Yoo, W.-J.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13064.
- (100) Ghosh, S. C.; Ngiam, J. S. Y.; Chai, C. L. L.; Seayad, A. M.; Dang, T. T.; Chen, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1407.
- (101) Li, G.-L.; Kung, K. K.-Y.; Wong, M.-K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4112.
- (102) Whittaker, A. M.; Dong, V. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1312.
- (103) Vora, H. U.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13796.
- (104) Bode, J. W.; Sohn, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13798.
- (105) De Sakar, S.; Studer, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992.
- (106) Chiang, P.-C.; Kim, Y.; Bode, J. W. *Chem. Commun.* **2009**, 4566.
- (107) Hamlin, K. E.; Weston, A. W. *Org. React.* **1957**, *9*, 1.
- (108) Mehta, G.; Venkateswaran, R. V. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1399.
- (109) Ishihara, K.; Yano, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1983.
- (110) Fuson, R. C.; Bull, B. A. *Chem. Rev.* **1934**, *15*, 275.
- (111) Zhu, C.; Wei, W.; Du, P.; Wan, X. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9615.
- (112) Crich, D.; Sharma, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2355.

- (113) Torii, S.; Okumoto, H.; Sadakane, M.; Xu, L. H. *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1673.
- (114) Allen, C. L.; Williams, J. M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3405.
- (115) El Ali, B.; Tijani, J.; El-Ghanam, A. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *187*, 17.
- (116) EL Ali, B.; Tijani, J. *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 921.
- (117) Fang, X.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14089.
- (118) Liu, H.; Yan, N.; Dyson, P. J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7848.
- (119) Dong, C.; Alper, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 35.
- (120) Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Costa, M. J. *Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 84.
- (121) Shen, B.; Makley, D. M.; Johnston, J. N. *Nature* **2010**, *465*, 1027.
- (122) Pinnick, H. W. *Org. React.* **1990**, *28*, 655.
- (123) Haller, A. C. *R. Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1326.
- (124) Blagbrough, I. S.; Mackenzie, N. E.; Ortiz, C.; Scott, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1251.
- (125) Schuemacher, A. C.; Hoffmann, R. W. *Synthesis* **2001**, 243.
- (126) Blaise, E. E. *Compt. Rend.* **1901**, *132*, 38.
- (127) Gilman, H.; Kinney, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 493.
- (128) Schäfer, G.; Matthey, C.; Bode, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9173.
- (129) Williams, J. D.; Kerr, W. J.; Leach, S. G.; Lindsay, D. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12126.
- (130) Peixoto, P. A.; Boulangé, A.; Ball, M.; Naudin, B.; Alle, T.; Cosette, P.; Karuso, P.; Franck, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15248.
- (131) In, J.; Hwang, S.; Kim, C.; Seo, J. H.; Kim, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 965.
- (132) Schleicher, K. D.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 875.
- (133) Wilson, R. M.; Stockdill, J. L.; Wu, X.; Li, X.; Vadola, P. A.; Park, P. K.; Wang, P.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2834.
- (134) Li, X.; Yuan, Y.; Kan, C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13225.
- (135) Jones, G. O.; Li, X.; Hayden, A. E.; Houk, K. N.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4093.
- (136) Rao, Y.; Li, X. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12924.
- (137) Li, X.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446.

- (138) X. Li, Y. Y.; Berkowitz, W. F.; Todaro, L. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13222.
- (139) Wu, X.; Stockdill, J.; Wang, P.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4098.
- (140) Pourvali, A.; Cochrane, J. R.; Hutton, C. A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15963.
- (141) Rohe, S.; McCallum, T.; Morris, A. O.; Barriault, L. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10015.
- (142) Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373.
- (143) Messeri, T.; Stembach, D. D.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1669.
- (144) Messeri, T.; Stembach, D. D.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1673.
- (145) Crich, D.; Sana, K.; Guo, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4423.
- (146) Fu, Z.; Lee, J.; Kang, B.; Hong, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6028.
- (147) Zhou, B.; Yang, Y.; Shi, J.; Feng, H.; Li, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10511.
- (148) Suppo, J.-S.; Subra, G.; Bergès, M.; Figueiredo, R. M. d.; Campagne, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5389.
- (149) Pelter, A.; Levitt, T. E.; Nelson, P. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1539.
- (150) Trapani, G.; Reho, A.; Latrofa, A. *Synthesis* **1983**, 1013.
- (151) Tani, J.; Oine, T.; Inoue, I. *Synthesis* **1975**, 714.
- (152) Collum, D. B.; Chen, S.-C.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4393.
- (153) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196.
- (154) Tang, P. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 262.
- (155) Anderson, J. E.; Davis, R.; Fitzgerald, R. N.; Haberman, J. M. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2129.
- (156) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1431.
- (157) Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 813.
- (158) Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876.
- (159) Marcelli, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6840.
- (160) Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386.
- (161) Wang, C.; Yu, H.-Z.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2140.
- (162) Sawant, D. N.; Bagal, D. B.; Ogawa, S.; Selvam, K.; Saito, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4397.
- (163) Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 666.
- (164) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Chem. -Eur. J.* **2012**, *18*, 3822.

- (165) Mader, M.; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3049.
- (166) Nordahl, A.; Carlson, R. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1988**, *42*, 28.
- (167) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Synlett* **2012**, *23*, 2201.
- (168) Chan, T.-H.; Wong, L. T. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2766.
- (169) Chan T. H.; Wong, L. T. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 850.
- (170) Leewen, S. H. V.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Broxterman, Q. B.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9203.
- (171) Aspin, S. J.; Taillemaud, S.; Cyr, P.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13833.
- (172) Jiang, Y. Y.; Zhu, L.; Liang, Y.; Man, X.; Bi, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9087.
- (173) Cabrero-Antonino, J. R.; Adam Ortiz, R.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, DOI: 10.1002/anie.201810121.
- (174) Das, S.; Bobbink, F. D.; Laurency, G.; Dyson, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12876.
- (175) Fang, C.; Lu, C.; Liu, M.; Zhu, Y.; Fu, Y.; Lin, B.-L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7876.
- (176) Liu, X. F.; Li, X. Y.; Qiao, C.; Fu, H. C.; He, L. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7425.
- (177) Liu, X.-F.; Qiao, C.; Li, X.-Y.; He, L.-N. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1726.
- (178) Sorribes, I.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 7878.
- (179) Savourey, S.; Lefevre, G.; Berthet, J. C.; Cantat, T. *Chem Commun.* **2014**, *50*, 14033.
- (180) Qiao, C.; Liu, X. F.; Liu, X.; He, L. N. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1490.
- (181) Minakawa, M.; Okubo, M.; Kawatsura, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4187.
- (182) Sorribes, I.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14314.
- (183) Andrews, K. G.; Summers, D. M.; Donnelly, L. J.; Denton, R. M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1855.
- (184) Hulla, M.; Laurency, G.; Dyson, P. J. *ACS Catal.* **2018**, 10619.
- (185) Dell'Amico, D. B.; Calderazzo, F.; Labella, L.; Marchetti, F.; Pampaloni, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3857.
- (186) Yang, Z. Z.; Yu, B.; Zhang, H. Y.; Zhao, Y. F.; Ji, G. P.; Liu, Z. M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 19613.

- (187) Das Neves Gomes, C.; Jacquet, O.; Villiers, C.; Thuery, P.; Ephritikhine, M.; Cantat, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 187.
- (188) Nguyen, T. V. Q.; Yoo, W.-J.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9209.
- (189) Hao, L.; Zhao, Y.; Yu, B.; Yang, Z.; Zhang, H.; Han, B.; Gao, X.; Liu, Z. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4989.
- (190) Chong, C. C.; Kinjo, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12116.
- (191) Lv, H.; Xing, Q.; Yue, C.; Lei, Z.; Li, F. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6545.
- (192) Ruan, Z.; Lawrence, R. M.; Cooper, C. B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7649.
- (193) Königs, D. C. F.; Müller, M. F.; Aiguabella, N.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1506.
- (194) Ojima, Y.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1405.
- (195) Gilman, H.; Miles, D. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 326.
- (196) Constable, D. J. C.; Jimenez-Gonzalez, C.; Henderson, R. K. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 133.
- (197) Banerjee, S.; Yang, Y.-F.; Jenkins, I. D.; Liang, Y.; Toutov, A. A.; Liu, W.-B.; Schuman, D. P.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M.; Krenske, E. H.; Houk, K. N.; Zare, R. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6880.
- (198) Andrews, K. G.; Denton, R. M. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7982.
- (199) Hayashi, T.; Yamasaki, K. In *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Elsevier: Oxford, 2007; Vol. 10, p 815.
- (200) Lukevics, E.; Dzintara, M. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *271*, 307.
- (201) Sayes, M.; Charette, A. B. *Green Chem.* **2017**, *19*, 5060.
- (202) Zhao, W.; Zhao, D.; Guizzetti, S.; Schwindeman, J. A.; Daniels, D. S. B.; Guerrero, C. A.; Raghuraman, A.; Knight, J. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1873.
- (203) Braun, M.-G.; Diaz-Rodríguez, A.; Diorazio, L.; Fei, Z.; Fraunhofer, K.; Hayler, J.; Hickey, M.; McLaws, M.; Richardson, P.; Roiban, G.-D.; Parsons, A. T.; Steven, A.; Terrett, J.; White, T.; Yin, J. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 1118.
- (204) Braddock, D. C.; Lickiss, P. D.; Rowley, B. C.; Pugh, D.; Purnomo, T.; Santhakumar, G.; Fussell, S. J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 950.
- (205) John, D. H. D.; Field, G. T. J. *A textbook of photographic chemistry*; Chapman and Hall: London, 1963.

- (206) Ciamician, G. *Science* **1912**, *36*, 385.
- (207) Allmand, A. J. *Trans. Faraday Soc.* **1926**, *21*, 438.
- (208) Rubin, M. B.; Braslavsky, S. E. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 670.
- (209) Jablonski, A. *Nature* **1933**, *131*, 839.
- (210) Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255.
- (211) Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1093.
- (212) Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5517.
- (213) Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886.
- (214) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77.
- (215) Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756.
- (216) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
- (217) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102.
- (218) Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617.
- (219) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- (220) Nicewicz, D.; Roth, H.; Romero, N. *Synlett* **2016**, *27*, 714.
- (221) Pavlishchuk, V. V.; Addison, A. W. *Inorganica Chim. Acta* **2000**, *298*, 97.
- (222) Balzani, V.; Bolletta, F.; Gandolfi, M. T.; Maestri, M. *Top. Curr. Chem.* **1978**, *75*, 1.
- (223) Rehm, D. W., A. *Isr. J. Chem.* **1970**, *8*, 259.
- (224) Rehm, D.; Weller, A. *Isr. J. Chem.* **1970**, *8*, 259.
- (225) Dixon, I. M.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P.; Flamigni, L.; Encinas, S.; Barigelletti, F. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 385.
- (226) Lowry, M. S.; Goldsmith, J. I.; Slinker, J. D.; Rohl, R.; Pascal, R. A.; Malliaras, G. G.; Bernhard, S. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5712.
- (227) Tamayo, A. B.; Alleyne, B. D.; Djurovich, P. I.; Lamansky, S.; Tsyba, I.; Ho, N. N.; Bau, R.; Thompson, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7377.
- (228) Day, J. I.; Teegardin, K.; Weaver, J.; Chan, J. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156.
- (229) European Medicines Agency *Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*; Doc. Ref. CPMP/SWP/QWP/4446/00 corr.: London, 2007.
- (230) Anderson, N. G. In *Practical Process Research and Development: A Guide for Organic Chemists*; Press, A., Ed. Oxford, 2012.

- (231) Stern, O.; Volmer, M. *Phys. Z.* **1919**, *20*, 183.
- (232) Balzani, V.; Bergamini, G.; Campagna, S.; Puntoriero, F. In *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds I*; Springer Berlin, Heidelberg, 2007.
- (233) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796.
- (234) Webb, D.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675.
- (235) Britton, J.; Raston, C. L. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1250.
- (236) Ley, S. V.; Fitzpatrick, D. E.; Ingham, R. J.; Myers, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3449.
- (237) Carter, C. F.; Lange, H.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Wittkamp, B.; Goode, J. G.; Gaunt, N. L. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 393.
- (238) Perera, D.; Tucker, J. W.; Brahmabhatt, S.; Helal, C. J.; Chong, A.; Farrell, W.; Richardson, P.; Sach, N. W. *Science* **2018**, *359*, 429.
- (239) Foley, D. A.; Doecke, C. W.; Buser, J. Y.; Merritt, J. M.; Murphy, L.; Kissane, M.; Collins, S. G.; Maguire, A. R.; Kaerner, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9630.
- (240) Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502.
- (241) Yoshida, J.; Takahashi, Y.; Nagaki, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9896.
- (242) Nagaki, A.; Ichinari, D.; Yoshida, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3242.
- (243) Hafner, A.; Mancino, V.; Meisenbach, M.; Schenkel, B.; Sedelmeier, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 786.
- (244) Razzaq, T.; Kappe, C. O. *Chemistry, an Asian journal* **2010**, *5*, 1274.
- (245) Movsisyan, M.; Delbeke, E. I.; Berton, J. K.; Battilocchio, C.; Ley, S. V.; Stevens, C. V. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4892.
- (246) Acke, D. R. J.; Stevens, C. V. *Green Chem.* **2007**, *9*, 386.
- (247) Hansen, S. V. F.; Wilson, Z. E.; Ulven, T.; Ley, S. V. *React. Chem. Eng.* **2016**, *1*, 280.
- (248) Ajmera, S. K.; Losey, M. W.; Jensen, K. F.; Schmidt, M. A. *AIChE J.* **2001**, *47*, 1639.
- (249) Gutmann, B.; Roduit, J. P.; Roberge, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7101.
- (250) Muller, S. T.; Wirth, T. *ChemSusChem* **2015**, *8*, 245.
- (251) Kulkarni, A. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 405.
- (252) Anderson, N. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 852.

- (253) Adamo, A.; Beingessner, R. L.; Behnam, M.; Chen, J.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; Monbaliu, J.-C. M.; Myerson, A. S.; Revalor, E. M.; Snead, D. R.; Stelzer, T.; Weeranoppanant, N.; Wong, S. Y.; Zhang, P. *Science* **2016**, *352*, 61.
- (254) Ondrey, G. *Chem. Eng.* **2011**, *118*, 17.
- (255) Ley, S. V. *Chem. rec.* **2012**, *12*, 378.
- (256) Newman, S. G.; Jensen, K. F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1456.
- (257) Roberge, D. M.; Ducry, L.; Bieler, N.; Cretton, P.; Zimmermann, B. *Chem. Eng. Technol.* **2005**, *28*, 318.
- (258) Bogdan, A. R.; Dombrowski, A. W. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6422.
- (259) Su, Y.; Straathof, N. J.; Hessel, V.; Noel, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562.
- (260) Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J.; Hessel, V.; Noel, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276.
- (261) Oelgemoller, M.; Shvydkiv, O. *Molecules* **2011**, *16*, 7522.
- (262) Neumann, M.; Zeitler, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2658.
- (263) de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 809.
- (264) Fan, Y.-Y.; Gao, X.-H.; Yue, J.-M. *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 1126.
- (265) Chen, D. Y.; Pouwer, R. H.; Richard, J. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4631.
- (266) Jayanetti, D. R.; Yue, Q.; Bills, G. F.; Gloer, J. B. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 396.
- (267) Yamada, K.; Ojika, M.; Kigoshi, H. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 798.
- (268) Tian, Y.; Guo, Q.; Xu, W.; Zhu, C.; Yang, Y.; Shi, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3950.
- (269) Tsai, C.-R.; Huang, C.-Y.; Chen, B.-W.; Tsai, Y.-Y.; Shih, S.-P.; Hwang, T.-L.; Dai, C.-F.; Wang, S.-Y.; Sheu, J.-H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 12546.
- (270) Yoshida, M.; Ezaki, M.; Hashimoto, M.; Yamashita, M.; Shigematsu, N.; Okuhara, M.; Kohsaka, M.; Horikoshi, K. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 748.
- (271) Burger, A. *Prog. Drug Res.* **1971**, *15*, 227.
- (272) Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712.
- (273) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845.
- (274) Angell, R.; Aston, N. M.; Bamborough, P.; Buckton, J. B.; Cockerill, S.; deBoeck, S. J.; Edwards, C. D.; Holmes, D. S.; Jones, K. L.; Laine, D. I.; Patel, S.; Smees, P. A.; Smith, K. J.; Somers, D. O.; Walker, A. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4428.
- (275) Lavedan, C.; Forsberg, M.; Gentile, A. J. *Neuropharmacology* **2015**, *91*, 142.

- (276) Farid, N. A.; McIntosh, M.; Garofolo, F.; Wong, E.; Shwajch, A.; Kennedy, M.; Young, M.; Sarkar, P.; Kawabata, K.; Takahashi, M.; Pang, H. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2007**, *21*, 169.
- (277) Menear, K. A.; Adcock, C.; Boulter, R.; Cockcroft, X. L.; Copsey, L.; Cranston, A.; Dillon, K. J.; Drzewiecki, J.; Garman, S.; Gomez, S.; Javaid, H.; Kerrigan, F.; Knights, C.; Lau, A.; Loh, V. M., Jr.; Matthews, I. T.; Moore, S.; O'Connor, M. J.; Smith, G. C.; Martin, N. M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6581.
- (278) Hall, D. In *Boronic Acids: Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine*; Wiley-VCH, Ed. Weinheim, 2005.
- (279) Brown, H. C. In *Organic Synthesis via Boranes*; Wiley-VCH, Ed. New York, 1975.
- (280) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866.
- (281) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- (282) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.
- (283) Lennox, A. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412.
- (284) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Comb, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *39*, 2941.
- (285) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *39*, 2937.
- (286) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *39*, 2933.
- (287) Chinnusamy, T.; Feeney, K.; Watson, C. G.; Leonori, D.; Aggarwal, V. K. In *Comprehensive Organic Synthesis*; 2nd ed.; Elsevier: 2014, p 692.
- (288) Matteson, D. S.; Majumdar, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7588.
- (289) Matteson, D. S.; Arne, K. H. *Organometallics* **1982**, *1*, 280.
- (290) Bonet, A.; Odachowski, M.; Leonori, D.; Essafi, S.; Aggarwal, V. K. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 584.
- (291) Burns, M.; Essafi, S.; Bame, J. R.; Bull, S. P.; Webster, M. P.; Balieu, S.; Dale, J. W.; Butts, C. P.; Harvey, J. N.; Aggarwal, V. K. *Nature* **2014**, *513*, 183.
- (292) Paramore, A.; Frantz, S. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2003**, *2*, 611.
- (293) Richardson, P. G.; Hideshima, T.; Anderson, K. C. *Cancer Control* **2003**, *10*, 361–369.
- (294) Trippier, P. C.; McGuigan, C. *Med. Chem. Comm.* **2010**, *1*, 183.

- (295) Hui, X.; Baker, S. J.; Wester, R. C.; Barbadillo, S.; Cashmore, A. K.; Sanders, V.; Hold, K. M.; Akama, T.; Zhang, Y. K.; Plattner, J. J.; Maibach, H. I. *J Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 2622.
- (296) Martín-Herasa, V.; Parraa, A.; Tortosa, M. *Synthesis* **2018**, *50*, 470.
- (297) Fontani, P.; Carboni, B.; Vaultier, M.; Carrié, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4815.
- (298) Marko, I. E.; Kumamoto, T.; Giard, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1063.
- (299) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J.; Witt, A. *Chem. Comm.* **1998**, 2651.
- (300) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8287.
- (301) Zhou, S. M.; Deng, M. Z.; Xia, L. J.; Tang, M. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845.
- (302) Uno, B. E.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3130.
- (303) Duncton, M. A.; Singh, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4284.
- (304) Marko, I. E.; Giard, T.; Sumida, S.; Gies, A. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2317.
- (305) Carreras, J.; Caballero, A.; Perez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2334.
- (306) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323.
- (307) Charette, A. B.; Beauchemin, A. In *Organic reactions*; John Wiley & Sons, Inc: 2004, p 1.
- (308) Hussain, M. M.; Li, H. M.; Hussain, N.; Urena, M.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6516.
- (309) Imai, T.; Mineta, H.; Nishida, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4986.
- (310) Lin, H. K.; Pei, W. B.; Wang, H.; Houk, K. N.; Krauss, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 82.
- (311) Lin, H. K.; Tian, L. M.; Krauss, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13176.
- (312) 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.
- (313) Bubnov, Y. N.; Nesmeyanova, O. A.; Rudashevskaya, T. Y.; Mikhailov, B. M.; Kazansky, B. A. *Tetrahedron Lett.* *1971*, *2153*. **1971**, 2153.
- (314) Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198.
- (315) Parra, A.; Amenos, L.; Guisan-Ceinos, M.; Lopez, A.; Garcia Ruano, J. L.; Tortosa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15833.
- (316) Tian, B.; Liu, Q.; Tong, X.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1116.

- (317) Danheiser, R. L.; Savoca, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2401.
- (318) de Meijere, A.; Khlebnikov, A. F.; Sünnemann, H. W.; Frank, D.; Rauch, K.; Yufit, D. *S. Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3295.
- (319) Priestley, S. E.; Decicco, C. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3095.
- (320) Ermolovich, Y.; Barysevich, M. V.; Adamson, J.; Rogova, O.; Kaabel, S.; Jarving, I.; Gathergood, N.; Snieckus, V.; Kananovich, D. G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 969.
- (321) Liskey, C. W.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3375.
- (322) Murakami, R.; Tsunoda, K.; Iwai, T.; Sawamura, M. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 13127.
- (323) Miyamura, S.; Araki, M.; Suzuki, T.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 846.
- (324) 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.
- (325) He, J.; Shao, Q.; Wu, Q.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3344.
- (326) 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*.
- (327) Fawcett, A.; Pradeilles, J.; Wang, Y.; Mutsuga, T.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Science* **2017**, *357*, 283.
- (328) Zhong, C. M.; Kunii, S.; Kosaka, Y.; Sawamura, M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11440.
- (329) Amenós L.; Trulli L.; Nóvoa L.; Parra A.; M., T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3188.
- (330) Spencer, J. A.; Jamieson, C.; Talbot, E. P. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3891.
- (331) Takai, K.; Toshikawa, S.; Inoue, A.; Kokumai, R.; Hirano, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 520.
- (332) Murai, M.; Mizuta, C.; Taniguchi, R.; Takai, K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6104.
- (333) Charette, A. B.; Mathieu, S.; Fournier, J.-F. *Synlett* **2005**, 1779.
- (334) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 386.
- (335) Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15624.
- (336) Benoit, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1364.
- (337) Herraiz, A. G.; Suero, M. G. *Synthesis* **2019**, *51*, 2821.
- (338) Blomstrom, D. C.; Herbig, K.; Simmons, H. E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 959.
- (339) Pienta, N. J.; Kropp, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 655.

- (340) Zhang, Y.; Qian, R.; Zheng, X.; Zeng, Y.; Sun, J.; Chen, Y.; Ding, A.; Guo, H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 54.
- (341) Del Hoyo, A. M.; Herraiz, A. G.; Suero, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1610.
- (342) del Hoyo, A. M.; Suero, M. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2122.
- (343) Sarabia, F. J.; Ferreira, E. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2865.
- (344) Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Dykstra, R.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8037.
- (345) Milligan, J. A.; Phelan, J. P.; Polites, V. C.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6840.
- (346) Guo, T.; Zhang, L.; Liu, X.; Fang, Y.; Jin, X.; Yang, Y.; Li, Y.; Chen, B.; Ouyang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4459.
- (347) Li, P.; Zhao, J.; Shi, L.; Wang, J.; Shi, X.; Li, F. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1972.
- (348) Sayes, M.; Benoit, G.; Charette, A. B. *Org. Synth.*, **2019**, *96*, 277.
- (349) Lebel, H.; Piras, H.; Borduy, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1109.
- (350) Serdyuk, A. A.; Kasyanchuk, M. G.; Kapitanov, I. V.; Opeida, I. A. *Theor. Exp. Chem.* **2011**, *47*, 129.
- (351) Müller, G.; Berkenbosch, T.; Benningshof, J. C.; Stumpfe, D.; Bajorath, J. *Chemistry* **2017**, *23*, 703.
- (352) Gaulton, A.; Bellis, L. J.; Bento, A. P.; Chambers, J.; Davies, M.; Hersey, A.; Light, Y.; McGlinchey, S.; Michalovich, D.; Al-Lazikani, B.; Overington, J. P. *Nucleic Acids Res.* **2012**, *40*, 1100.
- (353) Chakrabarti, A.; Hirota, N. *J. Phys. Chem.* **1976**, *80*, 2966.
- (354) Connors, R. E.; Christian, W. R. *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 1524.
- (355) Connors, R. E.; Walsh, P. S. *Chem. Phys. Lett.* **1977**, *52*, 436.
- (356) Griesser, H. J.; Bramley, R. *Chem. Phys. Lett.* **1981**, *83*, 287.
- (357) McMorro, D.; Wyche, M. I.; Chou, P. T.; Kasha, M. *Photochem. Photobiol.* **2015**, *91*, 576.
- (358) Pownall, H. J.; Huber, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6429.
- (359) Garner, A.; Wilkinson, F. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1976**, *72*, 1010.
- (360) Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1141.

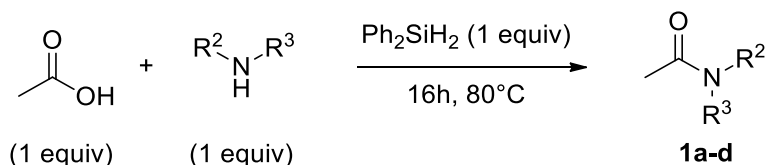
- (361) Timpe, H. J.; Kronfeld, K. P.; Lammel, U.; Fouassier, J. P.; Lougnot, D. J. *J.Photochem. Photobiol., A* **1990**, *52*, 111.
- (362) Sayes, M.; Benoit, G.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13514.
- (363) Shu, C.; Mega, R. S.; Andreassen, B. J.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15430.
- (364) Shimizu, M.; Schelper, M.; Nagao, I.; Shimono, K.; Kurahashi, T.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1222.
- (365) Hong, K.; Liu, X.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10581.
- (366) Harris, M. R.; Wisniewska, H. M.; Jiao, W.; Wang, X.; Bradow, J. N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2867.
- (367) Thomas, E.; Kasatkin, A. N.; Whitby, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9181.
- (368) Matteson, D. S.; Wilcsek, R. J. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *57*, 231.
- (369) Matteson, D. S.; Davis, R. A.; Hagelee, L. A. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *69*, 45.
- (370) Edelstein, E. K.; Grote, A. C.; Palkowitz, M. D.; Morken, J. P. *Synlett* **2018**, *29*, 1749.
- (371) Lee, Y.; Baek, S. Y.; Park, J.; Kim, S. T.; Tussupbayev, S.; Kim, J.; Baik, M. H.; Cho, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 976.
- (372) Castle, R. B.; Matteson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2194.
- (373) Baum, Z. J.; Zhang, J.; Morasse, R. A. L.; Goldberger, J. E. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *873*, 50.
- (374) Ramesh, R.; Reddy, D. S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3779.
- (375) Franz, A. K.; Wilson, S. O. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 388.
- (376) Nakamura, M.; Kajita, D.; Matsumoto, Y.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7381.
- (377) Tacke, R.; Nguyen, B.; Burschka, C.; Lippert, W. P.; Hamacher, A.; Urban, C.; Kassack, M. U. *Organometallics* **2010**, *29*, 1652.
- (378) Johansson, T.; Weidolf, L.; Popp, F.; Tacke, R.; Jurva, U. *Drug. Metab. Dispos.* **2010**, *38*, 73.
- (379) Zhu, X.-d.; Giacobini, E.; Hornsperger, J.-M. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *276*, 93.
- (380) Cutler, N. R.; Seifert, R. D.; Schleman, M. M.; Sramek, J. J.; Szyllayko, O. J.; Howard, D. R.; Barchowsky, A.; Wardle, T. S.; Brass, E. P. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1995**, *58*, 54.

- (381) Seetharamsingh, B.; Ramesh, R.; Dange, S. S.; Khairnar, P. V.; Singhal, S.; Upadhyay, D.; Veeraraghavan, S.; Viswanadha, S.; Vakkalanka, S.; Reddy, D. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1105.
- (382) Duda-Johner, S.; Daiß, J. O.; Mohr, K.; Tacke, R. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *686*, 75.
- (383) Wang, J.; Ma, C.; Wu, Y.; Lamb, R. A.; Pinto, L. H.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13844.
- (384) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893.
- (385) Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 317.
- (386) Tamao, K.; Kumada, M.; Maeda, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 321.
- (387) Fleming, I.; Sanderson, P. E. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4229.
- (388) Paquette, L. A. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 733.
- (389) Seyferth, D.; Dow, A. W.; Menzel, H.; Flood, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1080.
- (390) Ashe, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 818.
- (391) France, M. B.; Milojevich, A. K.; Stitt, T. A.; Kim, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9287.
- (392) Aoyama, T.; Iwamoto, Y.; Nishigaki, S.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 253.
- (393) Park, S.-B.; Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Itoh, K. *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1994**, 1315.
- (394) Maas, G.; Seitz, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6137.
- (395) Hamaker, C. G.; Mirafzal, G. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2001**, *20*, 5171.
- (396) Berthon-Gelloz, G.; Marchant, M.; Straub, B. F.; Marko, I. E. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2923.
- (397) Seyferth, D.; Cohen, H. M. *Inorg. Chem.* **1962**, *1*, 913.
- (398) Paquette, L. A.; Wells, G. J.; Horn, K. A.; Yan, T.-H. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 913.
- (399) Hiyama, T.; Kanakura, A.; Morizawa, Y.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1279.
- (400) Ahra, M.; Grignon-Dubois, M.; Dunoguès, J. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *271*, 15.
- (401) Sternberg, E.; Binger, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 301.
- (402) Peron, G. L. N.; Kitteringham, J.; Kilburn, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1615.
- (403) Paquette, L. A.; Uchida, T.; Gallucci, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 335.
- (404) Stoll, A. T.; Negishi, E.-I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5671.
- (405) Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11566.

- (406) Takai, K.; Hirano, M.; Toshikawa, S. *Synlett* **2004**, 1347.
- (407) Takai, K.; Toshikawa, S.; Inoue, A.; Kokumai, R.; Hirano, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 520.
- (408) Murai, M.; Taniguchi, R.; Hosokawa, N.; Nishida, Y.; Mimachi, H.; Oshiki, T.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13184.
- (409) Hazra, C. K.; Gandhamsetty, N.; Park, S.; Chang, S. *Nat. Comm.* **2016**, 7, 13431.
- (410) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2225.
- (411) Ito, H.; Kosaka, Y.; Nonoyama, K.; Sasaki, Y.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7424.
- (412) Fujioka, Y.; Amii, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 769.
- (413) Matteson, D. S.; Majumdar, D. *Organometallics* **1983**, 2, 230.
- (414) Tsai, D. J. S.; Matteson, D. S. *Organometallics* **1983**, 2, 236.
- (415) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780.
- (416) Yoon, K.; Son, D. Y. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 545, 185.
- (417) Bull, J. A.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8097.
- (418) Charette, A. B.; Wilb, N. *Synlett* **2002**, 176.
- (419) Charette, A. B.; Francoeur, S.; Martel, J.; Wilb, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 4539.
- (420) Poupon, J. C.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1415.
- (421) Ginistry, M.; Roy, M.-N.; Poupon, J.-C.; Picard, A.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6946.
- (422) Roy, M. N.; Poupon, J. C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8510.
- (423) Lebel, H.; Davi, M.; Roy, M.-N.; Zeghida, W.; Charette, A. *Synthesis* **2011**, 2011, 2275.
- (424) Zimbron, J. M.; Dauphinais, M.; Charette, A. B. *Green Chem.* **2015**, 17, 3255.
- (425) Marcoux, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 590.
- (426) Hirone, N.; Sanjiki, H.; Tanaka, R.; Hata, T.; Urabe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7762.
- (427) Shriver, D. F.; Drezzdon, M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; 2nd ed.; Wiley: New York, 1986.
- (428) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

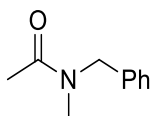
Annexe 1 : partie expérimentale du chapitre 2

General procedure A: Amine acetylation



In a flame-dried sealed tube under argon, the acid (1 equiv), the amine (1 equiv) and diphenylsilane (1 equiv) were stirred at 80 °C for 16 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude was purified by flash column chromatography on silica gel.

Characterization data for amides with acetic acid as acid partner

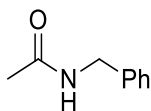


1a

N-Benzyl-N-methylacetamide (1a). Compound (**1a**) was synthesized using **general procedure A** with acetic acid (57 μ L, 1.00 mmol), *N*-benzylmethylamine (124 μ L, 1.00 mmol) and diphenylsilane, 97% (192 μ L, 1.00 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 1:1) to afford the desired product (153 mg, 94% yield) as a pale yellow oil. Product in accordance with literature characterization data.¹ **R_f** = 0.15 (hexanes/EtOAc 1:1); 1.3:1 mixture of rotamers; *Major rotamer*: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.16 (m, 5H, ArH), 4.59 (s, 2H, CH_{2NBn}), 2.92 (s, 3H, NCH₃), 2.16 (s, 3H, C(O)CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 137.3, 128.5, 128.0, 126.3, 50.5, 35.5,

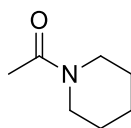
¹ Hanada, S.; Yuasa, A.; Kuroiwa, H.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6, 1021.

21.8. *Minor rotamer*: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.39 – 7.16 (m, 5H, ArH), 4.52 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 2.94 (s, 3H, NCH_3), 2.15 (s, 3H, Ac); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 136.5, 128.9, 127.6, 127.3, 54.2, 33.7, 21.4.



1b

***N*-Benzylacetamide (1b)**. Compound (**1b**) was synthesized using **general procedure A** with acetic acid (57 μL , 1.00 mmol), benzylamine (109 μL , 1.00 mmol) and diphenylsilane, 97% (192 μL , 1.00 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 2:8) to afford the desired product (120 mg, 80% yield) as a white solid. Product in accordance with literature characterization data.² **Rf** = 0.16 (hexanes/EtOAc 4:6); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.31 (m, 2H, ArH), 7.31 – 7.26 (m, 3H, ArH), 5.86 (s, 1H, NH), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{NBn}}$), 2.01 (s, 3H, Ac); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 138.4, 128.6, 127.7, 127.3, 43.5, 23.0.



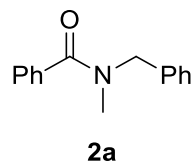
1c

1-(Piperidin-1-yl)ethanone (1c). Compound (**1c**) was synthesized using **general procedure A** with acetic acid (57. μL , 1.00 mmol), and diphenylsilane, 97% (192 μL , 1.00 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (100% EtOAc) to afford the desired product (112 mg, 88% yield) as a colourless oil. Product in accordance with literature characterization data.³ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.55 – 3.52 (m, 2H, NCH_2), 3.39 – 3.37

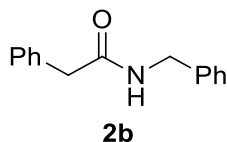
² Sanz Sharley, D. D.; Williams, J. M. J. *Chem. Comm.* **2017**, 53, 2020.

³ Chen, Z.; Fu, R.; Chai, W.; Zheng, H.; Sun, L.; Lu, Q.; Yuan, R. *Tetrahedron* **2014**, 70, 2237.

Characterization data for amides



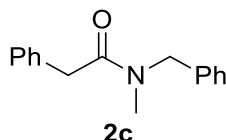
***N*-benzyl-*N*-methylbenzamide (2a).** Compound (**2a**) was synthesized using **general procedure B** with benzoic acid (61 mg, 0.50 mmol), *N*-benzylmethylamine (62 μ L, 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μ L, 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 8:2) to afford the desired product (40 mg, 36% yield) as a colourless oil. Product in accordance with literature characterization data.⁵ **R_f** = 0.32 (hexanes/EtOAc 7:3); 1:1 mixture of rotamers; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.44 (m, 4H, ArH), 7.42 – 7.34 (m, 12H, ArH), 7.32 – 7.29 (m, 2H, ArH), 7.22 – 7.14 (m, 2H, ArH), 4.77 (s, 2H, CH₂Bn), 4.51 (s, 2H, CH₂Bn), 3.03 (s, 3H, NCH₃), 2.86 (s, 3H, NCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 171.7, 137.2, 136.7, 136.4, 136.3, 134.7, 134.6, 134.5, 134.4, 129.7, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 127.7, 127.6, 127.1, 126.9, 55.3, 50.9, 37.1, 33.3.



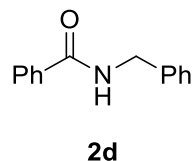
***N*-Benzyl-2-phenylacetamide (2b).** Compound (**2b**) was synthesized using **general procedure B** with phenylacetic acid (68 mg, 0.50 mmol), benzylamine (55 μ L, 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μ L, 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to afford the desired product (95 mg, 84% yield) as a white solid. Product in accordance with literature characterization data.¹ **R_f** = 0.19

⁵ Braddock, D. C.; Lickiss, P. D.; Rowley, B. C.; Pugh, D.; Purnomo, T.; Santhakumar, G.; Fussell, S. J. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 950.

(hexanes/EtOAc 7:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.17 (m, 10H, ArH), 5.66 (s, 1H, NH), 4.42 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{NBn}}$), 3.64 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 138.2, 134.9, 129.6, 129.2, 128.8, 127.6, 127.5, 127.5, 44.0, 43.7.



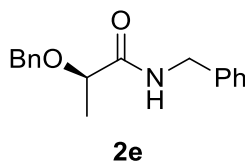
***N*-Benzyl-*N*-methyl-2-phenylacetamide (2c).** Compound (**2c**) was synthesized using **general procedure B** with phenylacetic acid (68 mg, 0.50 mmol), *N*-benzylmethylamine (62 μL , 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μL , 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to afford the desired product (84 mg, 70% yield) as a pale yellow oil. Product in accordance with literature characterization data.⁶ **Rf** = 0.36 (hexanes/EtOAc 6:4); 1.4:1 mixture of rotamers; *Major rotamer*: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.21 (m, 9H, ArH), 7.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, ArH), 4.61 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{NBn}}$), 3.79 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 2.90 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 137.4, 135.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.2, 127.0, 126.5, 51.1, 41.3, 35.3; *Minor rotamer*: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.21 (m, 9H, ArH), 7.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, ArH), 4.53 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{NBn}}$), 3.76 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 2.96 (s, 3H, NCH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 136.6, 135.2, 129.0, 128.9, 128.8, 127.8, 127.5, 126.9, 53.8, 41.0, 34.2.



***N*-Benzylbenzamide (2d).** Compound (**2d**) was synthesized using **general procedure B** with benzoic acid (61 mg, 0.50 mmol), benzylamine (545 μL , 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97%

⁶ Nordstrøm, L. U.; Vogt, H.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672.

(96 μ L, 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 8:2) to afford the desired product (78 mg, 74% yield) as a white solid. Product in accordance with literature characterization data.⁷ **Rf** = 0.42 (hexanes/EtOAc 7:3); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 – 7.78 (m, 2H, ArH), 7.53 – 7.28 (m, 8H, ArH), 6.41 (s, 1H, NH), 4.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H, CH_{2NBn}); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 138.3, 134.5, 131.6, 128.9, 128.7, 128.0, 127.7, 127.1, 44.2.



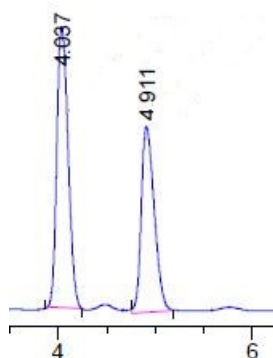
(R)-N-Benzyl-2-(benzyloxy)propanamide (2e). Compound (**2e**) was synthesized using **general procedure B** with (*R*)-(+)-2-(Benzyloxy)propionic acid (92 mg, 0.50 mmol), benzylamine (55 μ L, 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μ L, 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to afford the desired product (88 mg, 65% yield) as a colourless oil. Product in accordance with literature characterization data.⁸ **Rf** = 0.41 (hexanes/EtOAc 6:4); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.30 (m, 5H, ArH), 7.28 – 7.26 (m, 5H, ArH), 6.93 (s, 1H, NH), 4.63 – 4.39 (m, 4H, CH_{2NBn} & CH_{2Bn}), 4.04 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH-O), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 138.3, 137.4, 128.9, 128.7, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 76.4, 72.2, 43.0, 18.8.

SFC trace using a Chiralpak OJ-H, at 30°C, 150 bar, eluting in 5% MeOH.

⁷ Gockel, S. N.; Hull, K. L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3236.

⁸ Aspin, S. J.; Taillemaud, S.; Cyr, P.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13833.

Racemic

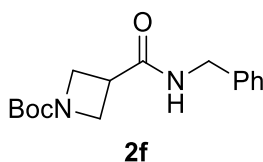


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.037	MM	0.1347	1.12022e4	1385.78503	56.5572
2	4.911	MM	0.1561	8604.63770	918.62268	43.4428

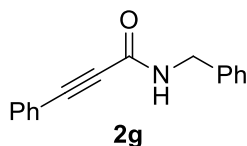
Compound (2e)



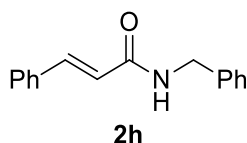
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.091	BV	0.2889	112.44040	4.70427	1.5581
2	4.929	VB	0.1441	7104.23193	766.56879	98.4419



tert-Butyl 3-(benzylcarbamoyl)azetidine-1-carboxylate (2f). Compound (2f) was synthesized using **general procedure B** with 1-boc-azetidine-3-carboxylic acid (101 mg, 0.50 mmol), benzylamine (55 μ L, 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μ L, 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 1:1) to afford the desired product (104 mg, 72% yield) as a colourless oil. **R_f** = 0.14 (hexanes/EtOAc 1:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.27 (m, 5H, ArH), 5.84 (s, 1H, NH), 4.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH_{2NBn}), 4.14 – 4.11 (m, 2H, CH₂), 4.06 – 4.01 (m, 2H, CH₂), 3.22 – 3.14 (m, 1H, CH), 1.43 (s, 9H, CH_{Boc}); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 156.2, 138.0, 128.8, 127.9, 127.7, 79.8, 51.8, 43.8, 33.3, 28.4; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) : 3297, 2975, 2886, 1700, 1650, 1545, 1407, 1366, 1242, 1136, 1031, 730, 699; **HRMS** (ESI, Pos) : calcd for C₁₆H₂₂N₂O₃Na [M+Na]⁺ : 313.1523 *m/z*, found 313.1514 *m/z*.



***N*-Benzyl-3-phenylpropiolamide (2g).** Compound (2g) was synthesized using **general procedure B** with phenylpropionic acid (73 mg, 0.50 mmol) benzylamine (55 μ L, 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μ L, 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 8:2) to afford the desired product (64 mg, 54% yield) as a white solid. Product in accordance with literature characterization data.⁹ **Rf** = 0.33 (hexanes/EtOAc 7:3); 10:1 mixture of rotamers; *Major rotamer* : **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.51 (m, 2H, ArH), 7.44 – 7.29 (m, 8 H, ArH), 6.21 (s, 1H, NH), 4.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH_{2NBn}); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 153.4, 137.4, 132.6, 130.2, 128.9, 128.6, 128.0, 127.3, 120.2, 85.2, 83.0, 44.0; *Minor rotamer* : **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.51 (m, 2H, ArH), 7.44 – 7.29 (m, 8 H, ArH), 6.01 (s, 1H, NH), 4.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH_{2NBn}); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 137.6, 132.7, 130.5, 129.0, 128.7, 128.1, 127.9, 120.1, 91.4, 80.8, 47.5.

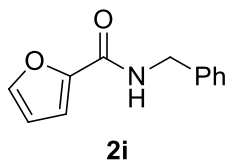


***(E)*-N-Benzylcinnamamide (2h).** Compound (2h) was synthesized using **general procedure B** with *trans*-cinnamic acid (74 mg, 0.50 mmol), benzylamine (55 μ L, 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μ L, 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 8:2) to afford the desired product (83 mg, 70% yield) as a white solid. Product in accordance with literature characterization data.¹⁰ **Rf** = 0.33 (hexanes/EtOAc 7:3); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH_{alkene}), 7.50 – 7.46 (m, 2H, ArH), 7.38 – 7.27 (m, 8H, ArH), 6.43 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.07 (s, 1H,

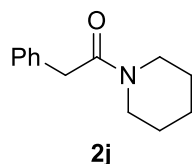
⁹ Morimoto, H.; Fujiwara, R.; Shimizu, Y.; Morisaki, K.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2014**, *16* 2018.

¹⁰ Zhang, B.; Feng, P.; Cuia, Y.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7280.

NH), 4.57 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{NBn}}$); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 141.3, 138.3, 134.9, 129.7, 128.9, 128.8, 127.9, 127.8, 127.5, 120.7, 43.8.



N-Benzylfuran-2-carboxamide (2i). Compound (**2i**) was synthesized using **general procedure B** with 2-furoic acid (56 mg, 0.50 mmol), benzylamine (55 μL , 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μL , 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to afford the desired product (71 mg, 70% yield) as a pale yellow solid. Product in accordance with literature characterization data.¹¹ **Rf** = 0.17 (hexanes/EtOAc 7:3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.40 (m, 1H, HetArH), 7.35 – 7.34 (m, 4H, ArH), 7.32 – 7.27 (m, 1H, ArH), 7.14 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, HetArH), 6.67 (s, 1H, NH), 6.50 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H, HetArH), 4.61 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{NBn}}$); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 148.0, 144.0, 138.1, 128.8, 127.9, 127.6, 114.4, 112.2, 43.2.

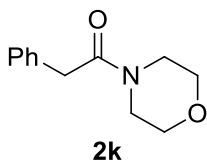


2-Phenyl-1-(piperidin-1-yl)ethanone (2j). Compound (**2j**) was synthesized using **general procedure B** with phenylacetic acid (68 mg, 0.50 mmol), piperidine (49 μL , 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μL , 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to afford the desired product (78 mg, 77% yield) as a pale yellow oil. Product in accordance with literature characterization data.¹² **Rf** = 0.29 (hexanes/EtOAc 6:4); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.23 (m, 5H, ArH), 3.73

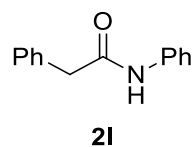
¹¹ Green, R. A.; Pletcher, D.; Leach, S. G.; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1198.

¹² Albert-Soriano, M.; M. Pastor, I. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *30*, 5180.

(s, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 3.58 – 3.56 (m, 2H, NCH_2), 3.38 – 3.35 (m, 2H, NCH_2), 1.61 – 1.49 (m, 4H, $2*\text{CH}_2$), 1.37 – 1.33 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 135.5, 128.8, 128.7, 126.7, 47.4, 43.0, 41.3, 26.3, 25.6, 24.5.



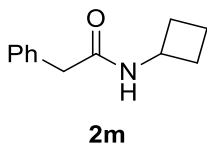
1-Morpholino-2-phenylethanone (2k). Compound (**2k**) was synthesized using **general procedure B** with phenylacetic acid (68 mg, 0.50 mmol), morpholine (43 μL , 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μL , 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to afford the desired product (93 mg, 91% yield) as a colourless oil. Product in accordance with literature characterization data.⁵ **Rf** = 0.12 (hexanes/EtOAc 6:4); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.32 (m, 2H, ArH), 7.28 – 7.24 (m, 3H, ArH), 3.74 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 3.65 (s, 4H, $2*\text{NCH}_2$), 3.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, OCH_2), 3.44 (m, 2H, OCH_2); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 134.9, 128.9, 128.6, 127.0, 66.9, 66.6, 46.7, 42.3, 41.0.



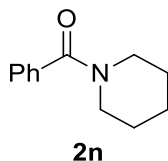
N,2-Diphenylacetamide (2l). Compound (**2l**) was synthesized using **general procedure B** with phenylacetic acid (68 mg, 0.50 mmol), aniline (46 μL , 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μL , 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 8:2) to afford the desired product (48 mg, 46% yield) as a white solid. Product in accordance with literature characterization data.¹³ **Rf** = 0.28 (hexanes/EtOAc 8:2); ^1H NMR

¹³ MacMillan, D. S.; Murray, J.; Sneddon, H. F.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B. *Green Chem.* **2013**, *15*, 596.

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.39 (m, 4H, ArH), 7.35 – 7.33 (m, 3H, ArH), 7.30 – 7.28 (m, 2H, ArH), 7.14 (s, 1H, NH), 7.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH), 3.74 (s, 2H, CH_{2Bn}); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 137.7, 134.6, 129.7, 129.4, 129.1, 127.8, 124.6, 119.9, 45.0.



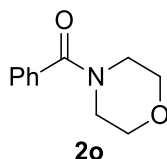
N-Cyclobutyl-2-phenylethanamide (2m). Compound (**2m**) was synthesized using **general procedure B** with phenylacetic acid (68 mg, 0.50 mmol), cyclobutylamine (43 μ L, 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μ L, 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to afford the desired product (95 mg, 67% yield) as a white solid. **Mp**: 84 - 86 °C; **Rf** = 0.19 (hexanes/EtOAc 7:3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.24 (m, 5H, ArH), 5.47 (s, 1H, NH), 4.36 (sp, $J = 8.0$ Hz, 1H, CHNH), 3.53 (s, 2H, CH_{2Bn}), 2.31 – 2.26 (m, 2H, CH₂), 1.77 – 1.60 (m, 4H, 2*CH₂); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 135.1, 129.5, 129.1, 127.4, 44.9, 43.8, 31.2, 15.1; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3266, 3065, 2977, 2939, 1640, 1549, 1498, 1338, 1263, 703, 579; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₂H₁₅NOH [M+H]⁺ 190.1226 m/z , found 190.1219 m/z .



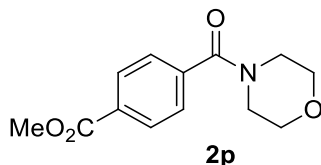
Phenyl(piperidin-1-yl)methanone (2n). Compound (**2n**) was synthesized using **general procedure B** with benzoic acid (61 mg, 0.50 mmol), piperidine (49 μ L, 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μ L, 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to afford the desired product (46 mg, 49% yield) as a colourless oil. Product in accordance with literature characterization data.¹⁴ **Rf** = 0.33

¹⁴ Ohshima, T.; Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Yoshiyama, A.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2944.

(hexanes/EtOAc 7:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 5H, ArH), 3.53 (d, $J = 151.1$ Hz, 4H, $2 \cdot \text{NCH}_2$), 1.67 – 1.51 (m, 6H, $3 \cdot \text{CH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 136.7, 129.4, 128.5, 126.9, 48.9, 43.2, 26.7, 25.8, 24.7.

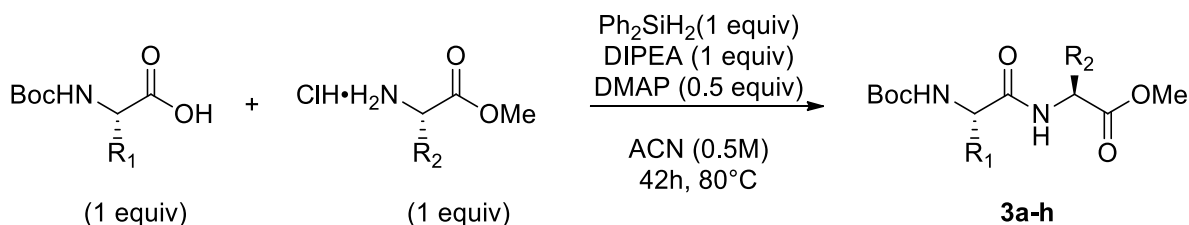


Morpholino(phenyl)methanone (2o). Compound (2o) was synthesized using **general procedure B** for 42 h instead of 16 h, with benzoic acid (61 mg, 0.50 mmol), morpholine (43 μL , 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μL , 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 1:1) to afford the desired product (60 mg, 67%) as a colourless oil. Product in accordance with literature characterization data.¹³ **Rf** = 0.36 (hexanes/EtOAc 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (s, 5H, ArH), 3.75 – 3.44 (m, 8H, $4 \cdot \text{CH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 135.4, 129.9, 128.6, 127.2, 67.0, 48.3, 42.7.



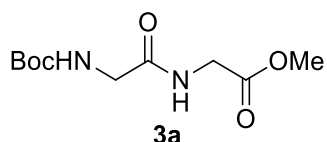
Methyl 4-(morpholine-4-carbonyl)benzoate (2p). Compound (2p) was synthesized using **general procedure B** with mono-methyl terephthalate, 97% (90 mg, 0.50 mmol), morpholine (43 μL , 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μL , 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 6:4) to afford the desired product (79 mg, 63% yield) as a white solid. Product in accordance with literature characterization data.⁵ **Rf** = 0.13 (hexanes/EtOAc 6:4); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 3.93 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.79 – 3.39 (m, 8H, $4 \cdot \text{CH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 166.2, 139.6, 131.4, 129.9, 127.1, 66.8, 52.4, 48.1, 42.5.

General procedure C: Peptide and lactams synthesis



In a flame-dried sealed tube under argon, the acid (1 equiv), the amine HCl salt (1 equiv) and 4-dimethylaminopyridine (DMAP) (0.5 equiv) were dissolved in ACN. *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) (1 equiv) and diphenylsilane (1 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 42 h. The reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure (or directly concentrated under reduced pressure depending on the amount of siloxane formed). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel.

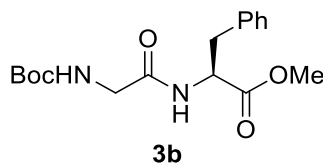
Characterization data for peptides and lactams



Methyl 2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetamido)acetate (3a). Compound (**3a**) was synthesized using **general procedure C** for 16 h instead of 42 h, with Boc-glycine (44 mg, 0.25 mmol), glycine ester hydrochloride (31 mg, 0.25 mmol), 4-dimethylaminopyridine (15 mg, 0.13 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (41 μL , 0.25 mmol) and diphenylsilane, 97% (47 μL , 0.25 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 7:3) to afford the desired product (56 mg, 91% yield) as a pale yellow oil. Product in accordance with literature characterization data.¹⁵ **Rf** = 0.18 (hexanes/EtOAc 1:1); **¹H NMR** (400 MHz,

¹⁵ Grauer, A.; Riechers, A.; Ritter, S.; Koenig, B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8922.

CDCl₃) δ 6.55 (s, 1H, NH), 5.09 (s, 1H, NHBoc), 4.07 (d, J = 5.3 Hz, 2H, CH₂), 3.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.46 (s, 9H, CH_{Boc}); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 170.0, 156.2, 80.4, 52.5, 44.3, 41.2, 28.4.

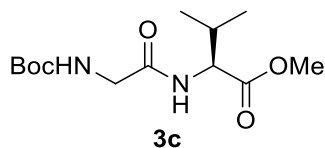


(S)-Methyl 2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetamido)-3-phenylpropanoate (3b).

Compound **(3b)** was synthesized using **general procedure C** with Boc-glycine (350 mg, 2.00 mmol), *L*-phenylalanine methyl ester hydrochloride (431 mg, 2.00 mmol), 4-dimethylaminopyridine (122 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (331 μ L, 2.00 mmol) and diphenylsilane, 97% (372 μ L, 2.00 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 1:1) to afford the desired product (566 mg, 84% yield) as a pale yellow oil. Product in accordance with literature characterization data.¹⁶

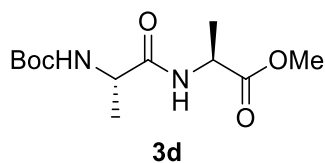
Rf = 0.44 (hexanes/EtOAc 1:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.21 (m, 3H, ArH), 7.11 – 7.09 (m, 2H, ArH), 6.64 (s, 1H, NH), 5.20 (s, 1H, NHBoc), 4.85 – 4.90 (m, 1H, NHCH), 3.86 – 3.72 (m, 2H, CH_{2Bn}), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.19 – 3.01 (m, 2H, CH₂), 1.44 (s, 9H, CH_{Boc}); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 169.3, 156.0, 135.8, 129.3, 128.7, 127.2, 80.3, 53.2, 52.4, 44.3, 38.0, 28.4.

¹⁶ Leleu, S.; Penhoat, M.; Bouet, A.; Dupas, G.; Papamicaël, C.; Marsais, F.; Levacher, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15668.



(S)-Methyl 2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)acetamido)-3-methylbutanoate (3c).

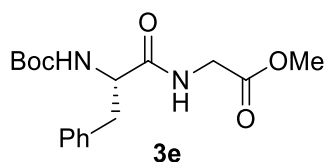
Compound **(3c)** was synthesized using **general procedure C** with Boc-glycine (44 mg, 0.25 mmol), *L*-valine methyl ester hydrochloride (42 mg, 0.25 mmol), 4-dimethylaminopyridine (15 mg, 0.13 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (41 μ L, 0.25 mmol) and diphenylsilane, 97% (47 μ L, 0.25 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 6:4) to afford the desired product (59 mg, 81% yield) as a pale yellow oil. **R_f** = 0.30 (hexanes/EtOAc 1:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.57 (s, 1H, NH), 5.10 (s, 1H, NHBoc), 4.56 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H, NHCH), 3.89 – 3.79 (m, 2H, CH₂Bn), 3.74 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.18 (m, 1H, CH_{iPr}), 1.46 (s, 9H, CH_{Boc}), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH_{iPr}), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH_{iPr}); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 169.6, 156.2, 134.5, 80.5, 57.1, 52.3, 44.6, 31.4, 28.4, 19.0, 17.8; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) : 3325, 2967, 2934, 2876, 1740, 1718, 1665, 1513, 1437, 1392, 1366, 1249, 1208, 1164, 1051, 1026, 941, 865, 765, 587; **HRMS** (ESI, Pos) : calcd for C₁₃H₂₄N₂O₅H [M+H]⁺ 289.1758 *m/z*, found 289.1766 *m/z* ; [α]_D²⁰ = +33.7 °(c 0.92, CHCl₃).



(S)-Methyl 2-((S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanamido)propanoate (3d).

Compound **(3d)** was synthesized using **general procedure C** with Boc-*L*-alanine (47 mg, 0.25 mmol), *L*-alanine methyl ester hydrochloride (35 mg, 0.25 mmol), 4-dimethylaminopyridine (15 mg, 0.13 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (41 μ L, 0.25 mmol) and diphenylsilane, 97% (47 μ L, 0.25 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 1:1) to afford the desired product (42 mg, 54% yield) as a white solid. Product

in accordance with literature characterization data.¹⁷ **Rf** = 0.45 (hexanes/EtOAc 1:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.60 (s, 1H, **NH**), 4.98 (s, 1H, **NHBoc**), 4.57 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H, **NHCH**), 4.16 (m, 1H, **NHBocCH**), 3.74 (s, 3H, **CO₂CH₃**), 1.44 (s, 9H, **CH_{Boc}**), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, **CH₃**), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, **CH₃**); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 173.3, 172.3, 155.6, 80.2, 52.6, 50.1, 48.1, 28.4, 18.5.

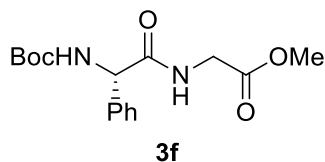


(S)-Methyl 2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanamido)acetate (3e).

Compound (**3e**) was synthesized using **general procedure C** with Boc-*L*-phenylalanine (66 mg, 0.25 mmol), glycine ester hydrochloride (31 mg, 0.25 mmol), 4-dimethylaminopyridine (15 mg, 0.13 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (41 μL, 0.25 mmol) and diphenylsilane, 97% (47 μL, 0.25 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 1:1) to afford the desired product (48 mg, 57% yield) as a pale yellow oil. Product in accordance with literature characterization data.¹⁸ **Rf** = 0.43 (hexanes/EtOAc 1:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.28 (m, 2H, **ArH**), 7.26–7.18 (m, 3H, **ArH**), 6.39 (s, 1H, **NH**), 4.97 (s, 1H, **NHBoc**), 4.40 (s, 1H, **NHBocCH**), 4.07–3.90 (m, 2H, **NCH₂**), 3.73 (s, 3H, **CO₂CH₃**), 3.14–3.04 (m, 2H, **CH_{2Bn}**), 1.40 (s, 9H, **CH_{Boc}**); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 170.0, 155.6, 136.7, 129.4, 128.7, 127.0, 80.4, 55.7, 52.5, 41.3, 38.5, 28.3.

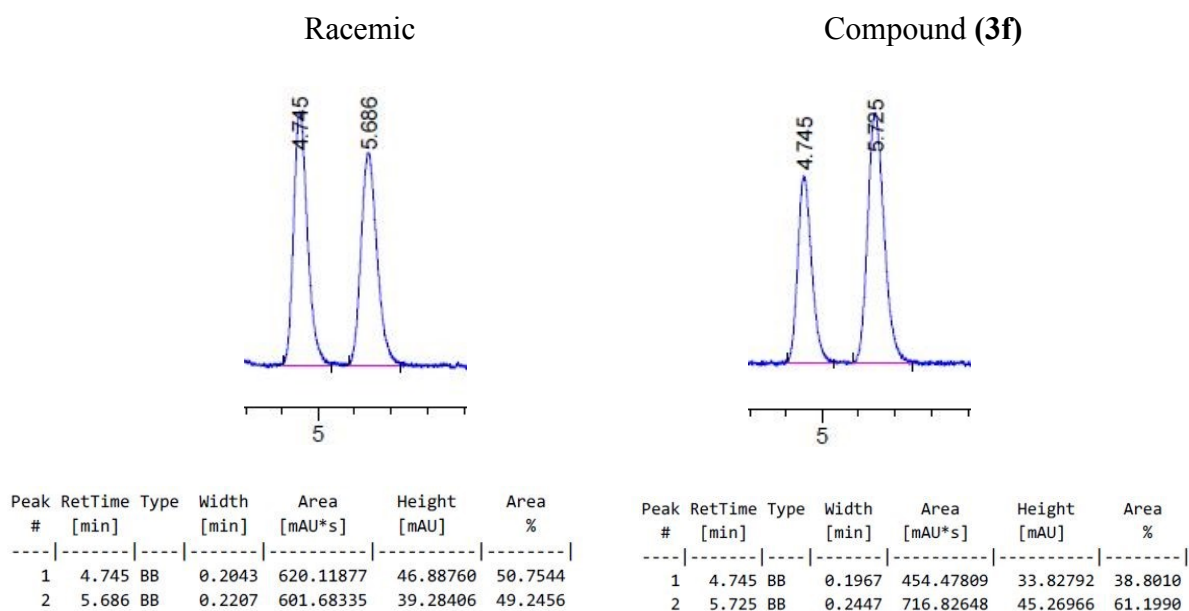
¹⁷ Anderson, R. J.; Groundwater, P. W.; Huang, Y.; James, A. L.; Orenge, S.; Rigby, A.; Roger-Dalbert, C.; Perry, J. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 832.

¹⁸ Pan, J.; Devarie-Baez, N. O.; Xian, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1092.



(S)-Methyl 2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-phenylacetamido)acetate (3f). Compound **(3f)** was synthesized using **general procedure C** with 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2-phenylacetic acid (63 mg, 0.25 mmol), glycine ester hydrochloride (31 mg, 0.25 mmol), 4-dimethylaminopyridine (15 mg, 0.13 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (41 μ L, 0.25 mmol) and diphenylsilane, 97% (47 μ L, 0.25 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 1:1) to afford the desired product (42 mg, 52% yield) as a white solid. Product in accordance with literature characterization data.¹⁹ **R_f** = 0.41 (hexanes/EtOAc 1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.30 (m, 5H, ArH), 6.29 (s, 1H, NH), 5.71 (s, 1H, NHBoc), 5.20 (s, 1H, CHNH), 4.03 (ddd, *J* = 44.7, 18.4, 5.1 Hz, 2H, NCH₂), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 1.41 (s, 9H, CH₃Boc); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.0, 155.3, 138.1, 129.1, 128.6, 127.4, 80.3, 58.6, 52.5, 41.5, 28.4.

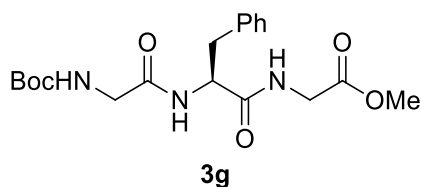
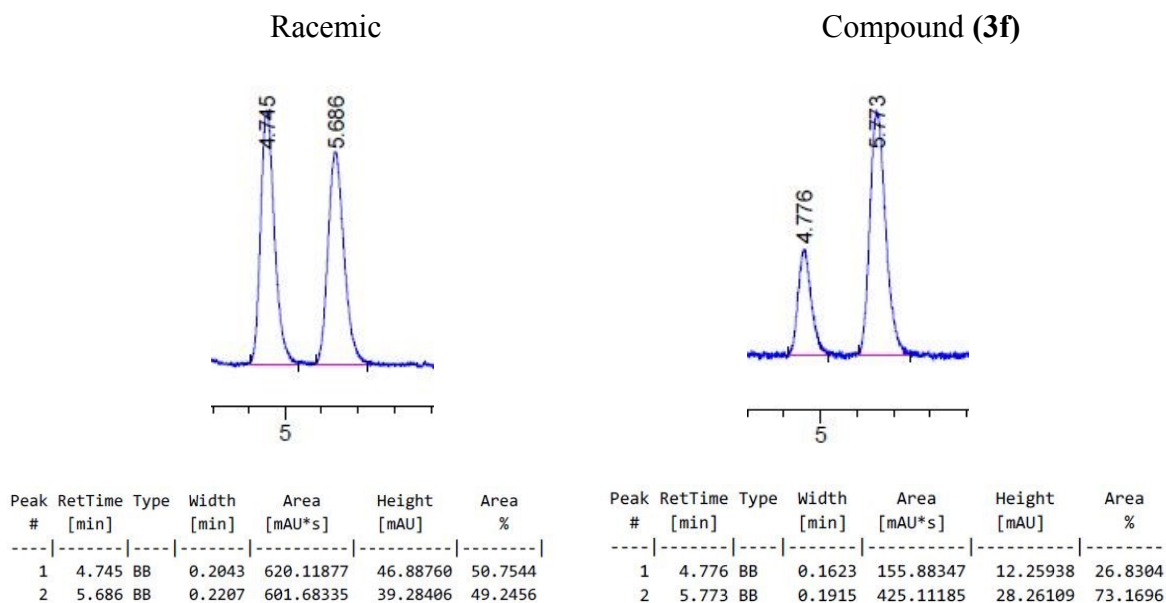
SFC trace using a Chiralpak AD-H, at 30°C, 150 bar, eluting in 10% MeOH.



¹⁹ Yang, K.S.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16148.

Compound (**3f**) was also synthesized using **general procedure C** with pyridine (10.1 uL, 125 mmol) instead of 4-dimethylaminopyridine to afford the desired product (42 mg, 52% yield) as a white solid.

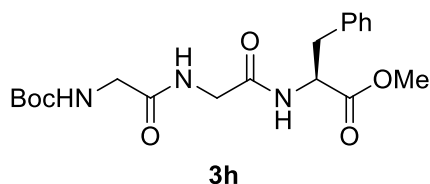
SFC trace using a Chiralpak AD-H, at 30°C, 150 bar, eluting in 10% MeOH.



(S)-Methyl 9-benzyl-2,2-dimethyl-4,7,10-trioxo-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oate (3g).

Compound (**3g**) was synthesized using **general procedure C** with (*S*)-2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)acetamido)-3-phenylpropanoic acid (**3ba**) (81 mg, 0.25 mmol), glycine ester hydrochloride (31 mg, 0.25 mmol), 4-dimethylaminopyridine (15 mg, 0.13 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (41 μ L, 0.25 mmol) and diphenylsilane, 97% (47 μ L, 0.25 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (100% EtOAc) to afford the desired product (50 mg, 51% yield) as a white solid. **Mp**: 78 – 80 °C; **Rf** = 0.35 (100% EtOAc); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.17 (m, 5H, ArH), 6.86 (s, 2H, 2*NH), 5.27 (s, 1H,

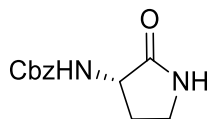
NHBoc), 4.77 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, CHNH), 3.94 (ddd, $J = 55.1, 18.0, 5.5$ Hz, 2H, CH₂), 3.76 (m, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂Bn), 1.41 (s, 9H, CH₃Boc); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 170.0, 169.8, 156.3, 136.4, 129.4, 128.8, 127.1, 80.5, 54.2, 52.4, 44.5, 41.3, 38.1, 28.4; FTIR (cm⁻¹) (neat) : 3293, 3066, 2978, 2932, 1749, 1650, 1518, 1438, 1392, 1367, 1246, 1208, 1167, 1049, 918, 863, 732, 700, 571; HRMS (ESI, Pos) : calcd for C₁₉H₂₇N₃O₆H [M+H]⁺ : 394.1973 m/z , found 394.1992 m/z ; [α]_D²⁰ = -16.5 ° (c 0.85, CHCl₃).



(S)-Methyl 12-benzyl-2,2-dimethyl-4,7,10-trioxo-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oate (3h).

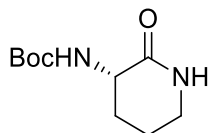
Compound (**3h**) was synthesized using **general procedure C** with boc-glycine (44 mg, 0.25 mmol), (*S*)-Methyl 2-(2-aminoacetamido)-3-phenylpropanoate trifluoroacetate salt (**3bb**) (88 mg, 0.25 mmol), 4-dimethylaminopyridine (15 mg, 0.13 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (41 μ L, 0.25 mmol) and diphenylsilane, 97% (47 μ L, 0.25 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (100% EtOAc) to afford the desired product (50 mg, 50% yield) as a pale yellow oil. Product in accordance with literature characterization data.²⁰ **Rf** = 0.24 (100% EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.23 (m, 3H, ArH), 7.11 – 7.09 (m, 2H, ArH), 6.69 (s, 1H, NH), 6.43 (s, 1H, NH), 5.09 (s, 1H, NHBoc), 4.85 (dd, $J = 13.9, 6.1$ Hz, 1H, CHNH), 4.99 – 3.87 (m, 2H, CH₂), 3.81 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.12 (ddd, $J = 30.6, 13.9, 6.0$ Hz, 2H, CH₂Bn), 1.46 (s, 9H, CH₃Boc); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 170.1, 168.6, 156.2, 135.9, 129.3, 128.7, 127.3, 80.5, 53.5, 52.5, 44.3, 43.0, 37.9, 28.4.

²⁰ Tang, P.; Furuya, T.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12150.



4a

(S)-Benzyl (2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamate (4a). Compound **(4a)** was synthesized using **general procedure C** with *N*-alpha-Benzyloxycarbonyl-*D*-2,4-diaminobutyric acid (126 mg, 0.50 mmol), 4-dimethylaminopyridine (31 mg, 0.25 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (87 μ L, 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μ L, 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (MeOH/DCM 15:85) to afford the desired product (91 mg, 78 % yield) as a white solid. Product in accordance with literature characterization data.²¹ **Rf** = 0.43 (MeOH/DCM, 15:85); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.34 (m, 4H, ArH), 7.33 – 7.30 (m, 1H, ArH), 6.18 (s, 1H, NH), 5.40 (s, 1H, NHBoc), 5.12 (s, 2H, CH₂Cbz), 4.26 – 4.20 (s, 1H, CHNHBoc), 3.37– 3.33 (m, 2H, NCH₂), 2.71 (s, 1H, CH₂), 2.04 – 1.94 (m, 1H, CH₂); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 156.6, 136.4, 128.6, 128.3, 128.2, 67.1, 52.0, 39.1, 30.1.



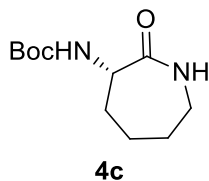
4b

(S)-tert-Butyl (2-oxopiperidin-3-yl)carbamate (4b). Compound **(4b)** was synthesized using **general procedure C** with *N*-alpha-Boc-*L*-ornithine, 95% (116 mg, 0.50 mmol), 4-dimethylaminopyridine (31 mg, 0.25 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (87 μ L, 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μ L, 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (100 % EtOAc) to afford the desired product (96 mg, 90% yield) as a pale yellow oil. Product in accordance with literature characterization data.²² **Rf** = 0.19 (100 % EtOAc); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.01 (s, 1H, NH), 5.43 (s, 1H, NHBoc), 4.05 – 4.01

²¹ Long, B.; Tang, S.; Chen, L.; Qu, S.; Chen, B.; Liu, J.; Maguire, A. R.; Wang, Z.; Liu, Y.; Zhang, H.; Xu, Z.; Ye, T. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 2977.

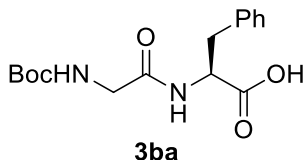
²² Yu, K.-L.; Rajakumar, G.; Srivastava, L. K.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1430.

(m, 1H, CHNHBoc), 3.34 – 3.30 (m, 2H, NCH₂), 2.51 – 2.46 (m, 1H, CH₂), 1.94 – 1.86 (m, 2H, CH₂), 1.64 – 1.54 (m, 1H, CH₂), 1.44 (s, 9H, CH_{Boc}); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 156.0, 79.7, 51.6, 41.8, 28.5, 28.0, 21.1.



(S)-tert-Butyl (2-oxoazepan-3-yl)carbamate (4c). Compound **(4c)** was synthesized using **general procedure C** with Boc-*D*-Lys-OH (123 mg, 0.50 mmol), 4-dimethylaminopyridine (31 mg, 0.25 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (87 μL, 0.50 mmol) and diphenylsilane, 97% (96 μL, 0.50 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc 1:1) to afford the desired product (82 mg, 72% yield) as a white solid. Product in accordance with literature characterization data.²³ **R_f** = 0.21 (hexanes/EtOAc 1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (s, 1H, NH), 5.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, NHBoc), 4.28 (dd, *J* = 10.5, 6.1 Hz, 1H, CHNHBoc), 3.30 – 3.18 (m, 2H, NCH₂), 2.04 (dd, *J* = 29.5, 13.7 Hz, 2H, CH₂), 1.84 – 1.72 (m, 2H, CH₂), 1.59 – 1.49 (m, 1H, CH₂), 1.44 (s, 9H, CH_{Boc}), 1.40 – 1.25 (m, 1H, CH₂); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176.0, 155.3, 79.5, 53.3, 42.2, 32.3, 29.0, 28.5, 28.2.

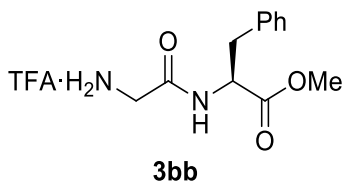
Peptide deprotection: procedures and characterization data



(S)-2-(2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)acetamido)-3-phenylpropanoic acid (3ba). In a flame-dried round bottom flask, (*S*)-Methyl 2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetamido)-3-phenylpropanoate (**3b**) (260 mg, 0.77 mmol) was dissolved in THF (8 mL) and cooled down to

²³ Sudakow, A.; Papke, U.; Lindel, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10223.

0 °C. A solution of lithium hydroxide monohydrate (259 mg, 10.80 mmol) in H₂O (8 mL) was cooled down to 0 °C and added to the first solution. The reaction was allowed to reach room temperature and stirred overnight. A solution of 3 M HCl was added (until pH was acidic). The reaction was diluted in ethyl acetate and brine was added. The mixture was then extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (196 mg, 79 % yield) as a white solid. The crude material was used without purification. Product in accordance with literature characterization data.²⁴ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.14 (m, 5H, ArH), 6.78 (s, 1H, NH), 5.38 (s, 1H, NHBoc), 4.84 (s, 1H, CHNHBoc), 3.86 (dd, *J* = 17.0, 6.0 Hz, 1H, CH₂), 3.67 (dd, *J* = 16.8, 5.2 Hz, 1H, CH₂), 3.18 – 2.84 (m, 2H, CH₂Bn), 1.43 (s, 9H, CH₃Boc); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 170.0, 156.5, 135.9, 129.5, 128.7, 127.2, 80.8, 53.2, 44.1, 37.6, 28.4.



(S)-Methyl 2-(2-aminoacetamido)-3-phenylpropanoate trifluoroacetate salt (3bb). In a flame-dried round bottom flask, **(3b)** (260 mg, 0.77 mmol) was dissolved in DCM (8 mL). Trifluoroacetic acid (591 μL, 7.70 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After completion, (reaction monitored by TLC) the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, followed by azeotropic distillation with toluene to remove residual trifluoroacetic acid, to afford the desired product (268 mg, 99 % yield) as an orange oil. The crude material was used without purification. Product in accordance with literature characterization data.²³ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 2H, NH₂), 7.65 (s, 1H, NH), 7.23 – 7.15 (m, 3H, ArH), 7.08 – 7.06 (m, 2H, ArH), 4.75 (s, 1H, CHNH), 3.80 (m, 1H, CH₂), 3.70 – 3.54 (m, 1H, CH₂), 3.63 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.07 – 3.03 (m, 1H, CH₂Bn), 2.96 – 2.91 (m, 1H, CH₂Bn); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 166.5, 136.0, 129.3, 128.7, 127.2, 54.2, 52.5, 40.9, 37.6.

²⁴ Gamon, L. F.; Nathanael, J. G.; Taggart, B. I.; Henry, F. A.; Bogena, J.; Wille, U. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14924.

Annexe 2 : partie expérimentale du chapitre 4

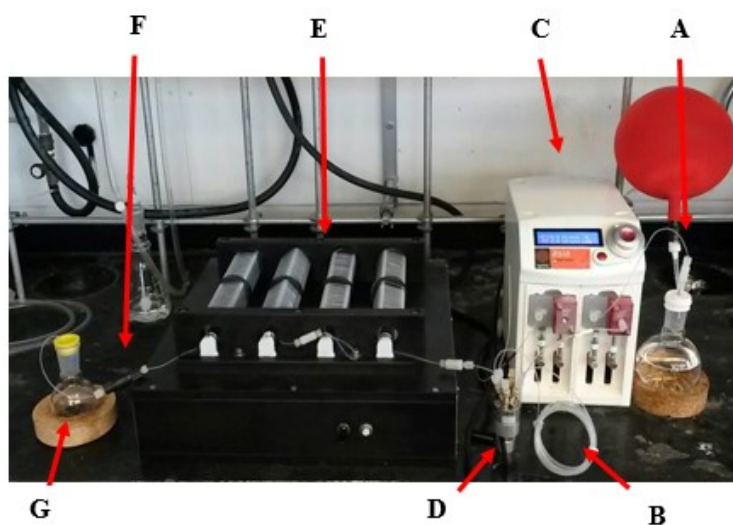
Set-up: photochemical reactor

The photoreactor used was developed by H el ene Lebel, Henri Piras and Marie Borduy.²⁵

General material information for continuous flow set-up

- Syrris Asia pump
- 3 mL injection loop of PFA tubing (1/16'' OD *0.040'' ID*382 cm) purchased from Fischer Scientific.
- Homemade photoreactor comporting :
 - o 4 UV-A lamps (8 Watt) purchased from Luzchem (LZC-UVA)
 - o 4 * 50 ft FEP tubing (1/16''OD*0.031''ID) purchased from Saint-Gobain (Versilon Fluid Performance). Total volume of reactor: 33.6 mL.
- Back pressure regulator (40 psi)

Picture of the set-up (A)



²⁵ Lebel, H.; Piras, H.; Borduy, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1109.

A: Solvent feeding

B: 3 mL injection loop

C: Syrris Asia pump

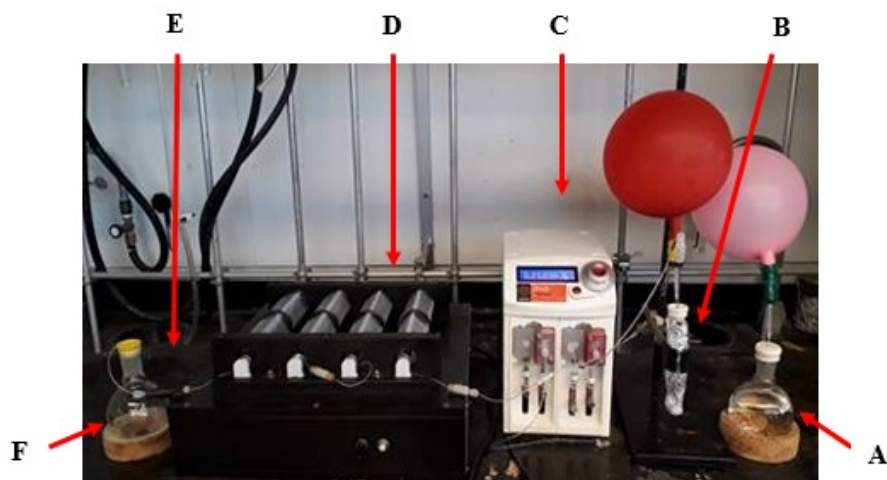
D: 6 way-valve

E: Photoreactor

F: Back pressure regulator (40 psi)

G: Collection flask

Picture of the set-up for large-scale experiment (B)



A: Solvent feeding

B: Reaction mixture

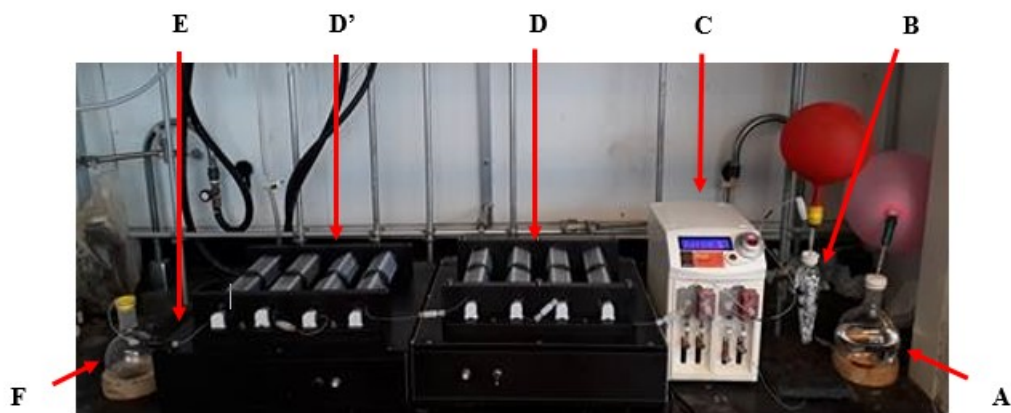
C: Syrris Asia pump

D: Photoreactor

E: Back pressure regulator (40 psi)

F: Collection flask

Picture of the set-up for numbering-out experiment (C)



A: Solvent feeding

D and D': Photoreactors

B: Reaction mixture

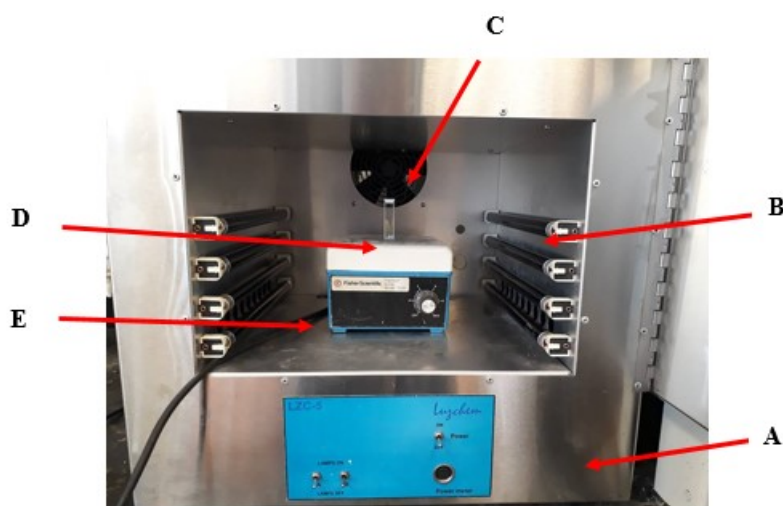
E: Back pressure regulator (40 psi)

C: Syrris Asia pump

F: Collection flask

The photoreactor(s) was (were) covered with a cupboard box inside which is placed an aluminum foil when in use.

Set-up for batch reaction



A: Luzchem oven

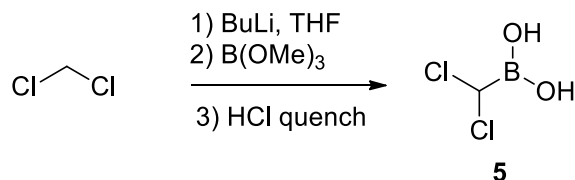
D: Reaction mixture

B: Luzchem lamps

E: Stirring plate

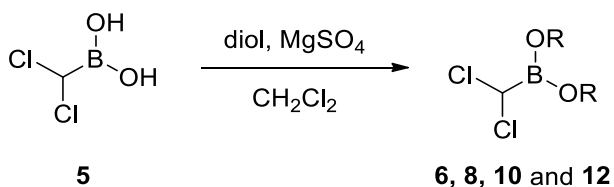
C: Fan

Synthesis of 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**5**)



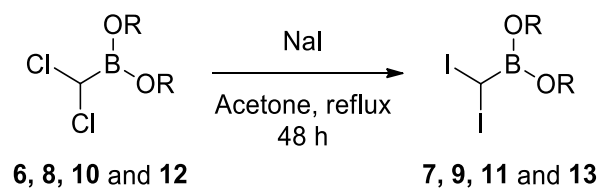
(dichloromethyl)boronic acid (5). In 1 L a flame dried three necked round-bottom flask, was added dry dichloromethane (10.0 mL, 156 mmol, 1.23 equiv) in THF (200 mL). The mixture was cooled at $-100\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOH/liq N_2 bath), then *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 50.7 mL, 127 mmol, 1.00 equiv) was added dropwise *via* an addition funnel over 45 min. The reaction was stirred for 40 min at this temperature, then trimethylborate (15.0 mL, 133 mmol, 1.05 equiv) was added in one portion and the reaction was stirred another 40 min at $-100\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction was quenched with 5N HCl solution (30 mL), the cooling bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was extracted with ether (3 times), organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude boronic acid **5** (21.8 g, 71% w. purity, 96% corrected yield) as a yellow/brownish syrup which was used without purification.

General procedure D: Esterification of compound **5**



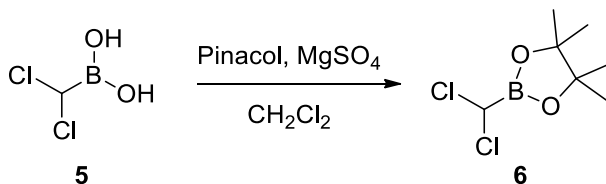
In a flame dried round-bottom flask, was added the crude (dichloromethyl)boronic acid (**5**) (1.00 equiv) in dichloromethane (1.20 M). Anhydrous magnesium sulfate (1.00 equiv) and diol (1.05 equiv) were added to the previous solution. The reaction was stirred at room temperature for 16 h. Then the reaction was diluted with dichloromethane, filtered over a pad of Celite® and concentrated under reduced pressure to afford the desired which was purified by distillation or used without further purification.

General procedure E: Finkelstein reaction



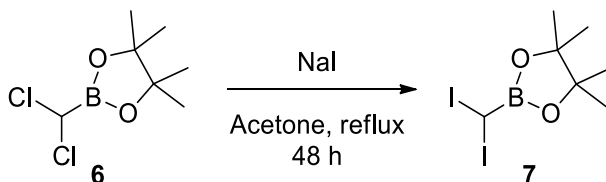
In a flame-dried round bottom flask were added compound **(6),(8), (10)** or **(12)** (1.00 equiv), sodium iodide (2.30 equiv) and dry acetone (0,474 M). The reaction was heated to reflux for 48 h. Then reaction was cooled at room temperature and was filtered through a pad of celite to remove NaCl salts. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane. Then grinded sodium thiosulfate and magnesium sulfate were added to quench the residual iodine. The mixture was shaken until disappearance of the orange color, filtered through a pad of celite and concentrated under reduced pressure to afford the desired product that can be recrystallized or used without further purification.

Synthesis of 2-(diiodomethyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane (**7**)



2-(dichloromethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (6). Compound **(6)** was synthesized using **general procedure D** with crude (dichloromethyl)boronic acid **(5)** (21.8 g, 71% w. purity, 120 mmol), anhydrous magnesium sulfate (14.5 g, 120 mmol) and pinacol (15.1 g, 126 mmol) in dichloromethane (100 mL). The crude was purified by distillation (b.p. 103 °C at 20 mmHg) to afford the desired product (22.8 g, 90% yield) as a colorless liquid. Product in

accordance with literature characterization data.²⁶ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (s, 1H, CHCl_2), 1.33 (s, 12H, CH_{pin}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 86.0, 24.6, the carbon attached to boron was not observed due to quadrupolar relaxation.

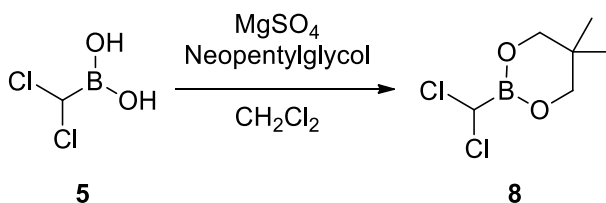


2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (7). Compound (7) was synthesized using **general procedure E** with 2-(dichloromethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (6) (22.8 g, 108 mmol) and sodium iodide (37.3 g, 249 mmol) in dry acetone (230 mL). The desired product (39.2 g, 92% yield) was obtained as a pale yellow crystalline solid. Product in accordance with literature characterization data.² $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.30 (s, 1H, CHI_2), 1.30 (s, 12H, CH_{pin}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 85.5, 24.3, the carbon attached to boron was not observed due to quadrupolar relaxation.

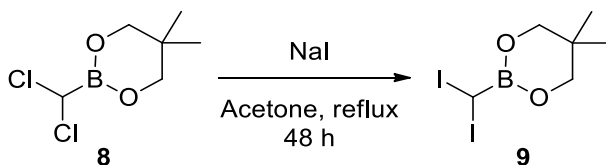
Note: 2-(Diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane can be stored protected from light and under argon for months without significant degradation.

²⁶ Benoit, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1364.

Synthesis of 2-(diiodomethyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane (9)



2-(dichloromethyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane (8). Compound (8) was synthesized using **general procedure D** with crude (dichloromethyl)boronic acid (5) (660 mg, 73% w. purity, 3.74 mmol), anhydrous magnesium sulfate (451 mg, 3.74 mmol) and neopentylglycol (390 mg, 3.74 mmol) in dichloromethane (4 mL). The desired product (676 mg, 92% yield) was obtained as a pale yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.25 (s, 1H, CHCl_2), 3.74 (s, 4H, $2*\text{CH}_2$), 1.02 (s, 6H, $2*\text{CH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 73.0, 32.1, 21.7, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation; $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ 25.3; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2964, 2903, 2878, 1508, 1485, 1436, 1377, 1340, 1304, 1267, 1205, 1152, 1069, 1006, 929, 816, 794, 725, 700, 659, 614, 489; **HRMS** (ESI, Neg): calcd for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BCl}_2\text{O}_2\text{HCOO} [\text{M}+\text{HCOO}]^-$: 240.0248 m/z, found 240.0244 m/z.

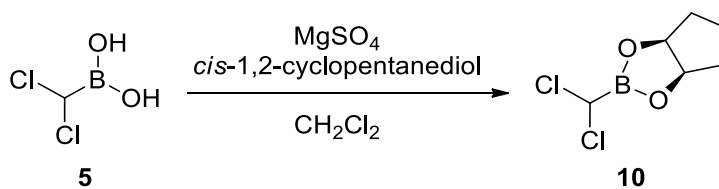


2-(diiodomethyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane (9). Compound (9) was synthesized using **general procedure E** with 2-(dichloromethyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane (8) (676 mg, 3.43 mmol) and sodium iodide (1.18 g, 7.90 mmol) in dry acetone (8 mL). The desired product (1.25 g, 90% purity, 86% yield) was obtained as a dark green liquid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.30 (s, 1H, CHI_2), 3.73 (s, 4H, $2*\text{CH}_2$), 1.02 (s, 6H, $2*\text{CH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 73.0, 32.2, 21.9, the carbon attached to boron was not observed due to quadrupolar relaxation.; $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ 25.7; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2961, 2891,

2874, 1479, 1428, 1375, 1317, 1280, 1262, 1099, 1006, 814, 663; **HRMS** (ESI, Neg): calcd C₆H₁₁BI₂O₂HCOO [M+HCOO]⁻: 423.896 m/z, found 423.8953 m/z.

Note: 2-(diiodomethyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane can be stored protected from light and under argon for months without significant degradation.

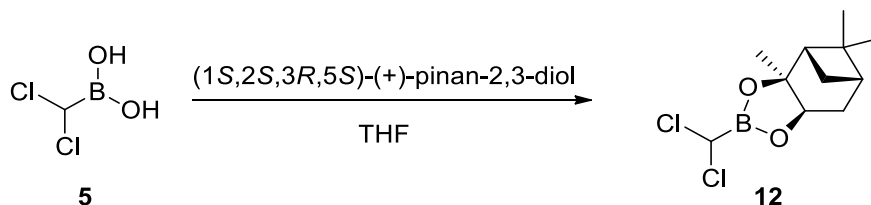
Synthesis of (3*aR*,6*aS*)-2-(dichloromethyl)tetrahydro-3*aH*-cyclopenta[*d*][1,3,2] dioxaborole (10)



(3*aR*,6*aS*)-2-(dichloromethyl)tetrahydro-3*aH*-cyclopenta[*d*][1,3,2]dioxaborole (10).

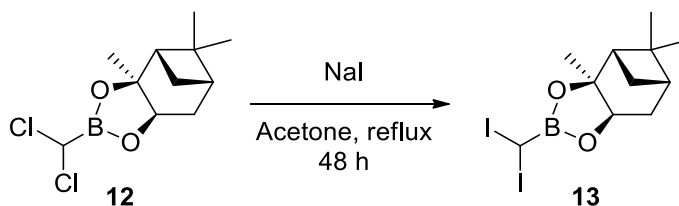
Compound (10) was synthesized using **general procedure D** with crude (dichloromethyl)boronic acid (5) (660 mg, 73% w. purity, 3.74 mmol), anhydrous magnesium sulfate (451 mg, 3.74 mmol) and *cis*-1,2-cyclopentanediol (382 mg, 3.74 mmol) in dichloromethane (4 mL). The desired product (358 mg, 49% yield) was obtained as a pale yellow oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.38 (s, 1H, CHCl₂), 5.05 – 4.99 (m, 2H, 2*CH-O), 2.07 – 1.96 (m, 2H, CH₂), 1.73 – 1.60 (m, 4H, 2*CH₂). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 84.3, 34.5, 21.7, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation; **¹¹B NMR** (128 MHz, CDCl₃) δ 29.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2953, 2923, 2870, 1347, 1315, 1289, 1211, 1113, 1063, 1000, 972, 949, 757, 705, 563, 497; **HRMS** (APCI, Neg): calcd for C₆H₉BCl₂O₂HCOO [M+HCOO]⁻: 238.0091m/z, found 238.0089 m/z.

Synthesis of (3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-2-(diiodomethyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[*d*] [1,3,2]dioxaborole (13)



(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-2-(dichloromethyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[*d*] [1,3,2]dioxaborole (12).

Compound **(12)** was synthesized using **general procedure D** with crude (dichloromethyl)boronic acid **(5)** (1.55 g, 71% w. purity, 8.70 mmol) and (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-(+)-pinan-2,3-diol (1.48 g, 8.70 mmol) in THF (16 mL). MgSO₄ was added during work-up. The desired product (2.22 g, 97% yield) was obtained as a pale yellow oil. Product in accordance with literature characterization data.²⁷ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.40 (s, 1H, CHCl₂), 4.47 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H, CH-O), 2.44 – 2.34 (m, 1H, CH), 2.29 (dtd, *J* = 8.3, 6.1, 2.4 Hz, 1H, CH₂), 2.16 – 2.10 (m, 1H, CH), 1.99 – 1.91 (m, 2H, CH₂), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.21 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂), 0.85 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 88.2, 79.6, 51.3, 39.3, 38.5, 35.2, 28.4, 27.1, 26.4, 24.1, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation.



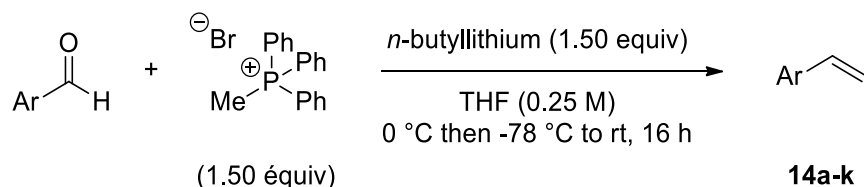
(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-2-(diiodomethyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[*d*] [1,3,2]dioxaborole (13).

Compound **(13)** was synthesized using **general procedure E** with (3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-2-(dichloromethyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[*d*] [1,3,2]dioxaborole **(12)** (2.22 g, 8.44 mmol) and sodium iodide (2.91 g, 19.4 mmol) in dry acetone (18 mL). The crude was recrystallized in the minimum of petroleum ether to afford the desired

product (2.60 g, 69% yield) as a pale yellow crystalline solid. Product in accordance with literature characterization data.²⁶ **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.51 – 4.45 (m, 1H, CH-O), 4.35 (s, 1H, CH₂), 2.43 – 2.33 (m, 1H, CH), 2.33 – 2.25 (m, 1H, CH₂), 2.12 (t, J = 5.4 Hz, 1H, CH), 1.97 – 1.87 (m, 2H, CH₂), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.33 (d, J = 11.2 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 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 C₁₁H₁₇Bl₂O₂HCOO [M+HCOO] : 489.9426 m/z, found 489.9429 m/z.

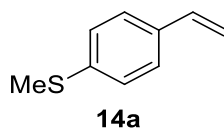
Note: (3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-2-(diiodomethyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[*d*][1,3,2]dioxaborole can be stored protected from light and under argon for months without significant degradation.

General procedure F: Synthesis of styrene derivatives by a Wittig reaction

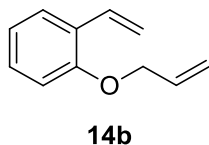


To suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (1.50 equiv) in THF (0.25 M) cooled to 0 °C was added *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (1.50 equiv) dropwise. The solution was stirred for 30 min at 0 °C resulting to a yellow or orange solution. Then, the reaction mixture was cooled to -78 °C and aldehyde (1.00 equiv) was added dropwise. At the end of the addition, the cold bath was removed and the reaction was stirred overnight. The reaction was quenched with NH₄Cl (sat). Diethyl ether was added and the reaction mixture was extracted 3 times with diethyl ether. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel to provide the desired styrene.

Characterization data for styrene derivatives



methyl(4-vinylphenyl)sulfane (14a). Compound (**14a**) was synthesized using **general procedure F** with 4-(methylthio)benzaldehyde (874 μL , 6.57 mmol) methyltriphenylphosphonium bromide (3.52 g, 9.85 mmol) and *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (3.94 mL, 9.85 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (pentane 100%) to afford a yellow oil (845 mg, 86% yield). Product in accordance with literature characterization data.²⁷ **Rf** = 0.26 (hexanes 100%); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.23 – 7.18 (m, 2H, ArH), 6.67 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, **CH_{alkene}**), 5.71 (dd, J = 17.6, 0.8 Hz, 1H, **CH_{alkene}**), 5.21 (dd, J = 10.9, 0.8 Hz, 1H, **CH_{alkene}**), 2.49 (s, 3H, **SCH₃**); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 138.1, 136.3, 134.7, 126.8, 126.8, 113.4, 16.0.

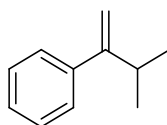


1-(allyloxy)-2-vinylbenzene (14b). Compound (**14b**) was synthesized using **general procedure F** with 2-(allyloxy)benzaldehyde (500 mg, 3.08 mmol), methyltriphenylphosphonium bromide (1.65 g, 4.62 mmol) and *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (1.85 mL, 4.62 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes 100%) to afford a colourless oil (325 mg, 66% yield). Product in accordance with literature characterization data.²⁸ **Rf** = 0.31 (hexanes 100%); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.21 (ddd, J = 8.3, 7.5, 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.10 (dd, J =

²⁷ Mäsing, F.; Mardyukov, A.; Doerenkamp, C.; Eckert, H.; Malkus, U.; Nüsse, H.; Klingauf, J.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12612.

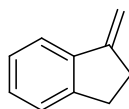
²⁸ Yang, F.; Rauch, K.; Kettelhoit, K.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11285.

17.8, 11.2 Hz, 1H, ArH), 6.96 – 6.91 (m, 1H, ArH), 6.87 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.08 (ddt, $J = 17.3, 10.4, 5.1$ Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.75 (dd, $J = 17.8, 1.5$ Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.43 (dq, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.33 – 5.23 (m, 2H, CH_{alkene}), 4.57 (dt, $J = 5.1, 1.6$ Hz, 2H, OCH₂); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.88, 133.51, 131.78, 128.89, 127.21, 126.65, 121.00, 117.46, 114.53, 112.49, 69.28.



14c

(3-methylbut-1-en-2-yl)benzene (14c). Compound **(14c)** was synthesized using **general procedure F** with isobutyrophenone (1.00 mL, 6.67 mmol), methyltriphenylphosphonium bromide (3.57 g, 10.00 mmol) and *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (4.00 mL, 10.00 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes 100%) to afford a pale yellow liquid (485 mg, 50% yield). Product in accordance with literature characterization data.²⁹ **Rf** = 0.83 (hexanes 100%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.23 (m, 5H, ArH), 5.14 (m, 1H, CH_{alkene}), 5.04 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H, CH_{alkene}), 2.84 (heptd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, CH_{iPr}), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH_{3iPr}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 155.9, 143.0, 128.3, 127.2, 126.8, 110.1, 32.5, 22.2.

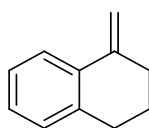


14d

1-methylene-2,3-dihydro-1H-indene (14d). Compound **(14d)** was synthesized using **general procedure F** with 1-indanone (500 mg, 3.78 mmol), methyltriphenylphosphonium bromide (2.03 g, 5.67 mmol) and *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (2.27 mL, 5.67 mmol). The

²⁹ Bert, K.; Noël, T.; Kimpe, W.; Goeman, J. L.; Van Der Eycken, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 8539.

crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes 100%) to afford a pale yellow liquid (301 mg, 61% yield). Product in accordance with literature characterization data.³⁰ **Rf** = 0.70 (hexanes 100%); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51 – 7.50 (m, 1H, ArH), 7.28 – 7.26 (m, 1H, ArH), 7.24 – 7.18 (m, 2H, ArH), 5.46 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.04 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH_{alkene}), 2.99 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 2H, CH_{2Bn}), 2.81 (ddt, *J* = 9.3, 4.8, 2.3 Hz, 2H, CH₂); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 150.7, 146.9, 141.2, 128.4, 126.6, 125.5, 120.8, 102.6, 31.3, 30.2.

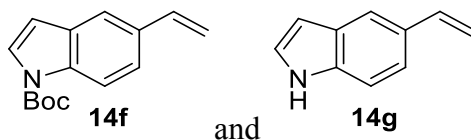


14e

1-methylene-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (14e). Compound (**14e**) was synthesized using **general procedure F** with α -tetralone (0.50 mL, 3.76 mmol), methyltriphenylphosphonium bromide (2.02 g, 5.64 mmol) and *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (2.26 mL, 5.64 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes 100%) to afford a colourless liquid (282 mg, 52% yield). Product in accordance with literature characterization data.³¹ **Rf** = 0.62 (hexanes 100%); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.64 (m, 1H, ArH), 7.17 – 7.09 (m, 3H, ArH), 5.48 (s, 1H, CH_{alkene}), 4.95 (s, 1H, CH_{alkene}), 2.85 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH_{2Bn}), 2.65 – 2.45 (m, 2H, CH₂), 1.89 (dt, *J* = 15.3, 6.2 Hz, 2H, CH₂); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 137.5, 134.9, 129.4, 127.7, 126.0, 124.4, 108.0, 33.4, 30.6, 24.0.

³⁰ Firmansjah, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11340.

³¹ Purohit, V. C.; Allwein, S. P.; Bakale, R. P. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1650.

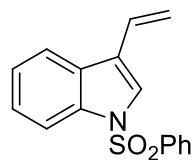


tert-butyl 5-vinyl-1H-indole-1-carboxylate (14f). The Boc-protected aldehyde was synthesized according to a known procedure.³² Compound (**14f**) was synthesized using **general procedure F** with *tert*-butyl 5-formyl-1H-indole-1-carboxylate (1.41 g, 5.75 mmol), methyltriphenylphosphonium bromide (3.08 g, 8.62 mmol) and *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (3.45 mL, 8.62 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to afford a colourless liquid (752 mg, 54% yield). Product in accordance with literature characterization data.³³ **Rf** = 0.42 (hexanes/EtOAc, 90:10); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.57 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H, ArH), 7.41 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.81 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, ArH), 6.55 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.75 (dd, *J* = 17.6, 0.9 Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.21 (dd, *J* = 10.9, 0.8 Hz, 1H, CH_{alkene}), 1.67 (s, 9H, CH_{Boc}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 149.8, 137.3, 132.6, 131.0, 126.5, 122.6, 119.0, 115.2, 112.6, 107.5, 83.9, 28.4.

And **5-vinyl-1H-indole (14g)** as a yellow solid (288 mg, 35%). Product in accordance with literature characterization data.⁸ **Rf** = 0.27 (hexanes/EtOAc, 80:20); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H, NH), 7.65 (s, 1H, ArH), 7.35 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H, ArH), 7.20 (dd, *J* = 3.1, 2.4 Hz, 1H, ArH), 6.89 – 6.80 (m, 1H, ArH), 6.54 (dd, *J* = 3.1, 2.1 Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.70 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.15 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1H, CH_{alkene}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 138.0, 135.8, 130.0, 128.2, 124.8, 120.4, 119.3, 111.2, 111.1, 103.2.

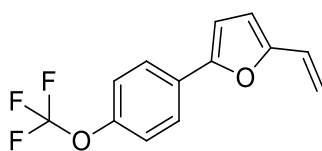
³² Gilligan, P. J. - US2006/63799, **2006**, A1

³³ Seo, H.; Liu, A.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13969.



14h

1-(phenylsulfonyl)-3-vinyl-1H-indole (14h). Compound (**14h**) was synthesized using **general procedure F** with 1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-3-carbaldehyde (500 mg, 1.75 mmol), methyltriphenylphosphonium bromide (939 mg, 2.63 mmol) and *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (1.05 mL, 2.63 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to afford a colourless oil (458 mg, 92% yield). Product in accordance with literature characterization data.³⁴ **Rf** = 0.34 (hexanes/EtOAc, 90:10); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 – 7.98 (m, 1H, ArH), 7.91 – 7.87 (m, 2H, ArH), 7.77 – 7.73 (m, 1H, ArH), 7.61 (s, 1H, ArH), 7.56 – 7.51 (m, 1H, ArH), 7.47 – 7.41 (m, 2H, ArH), 7.36 – 7.32 (m, 1H, ArH), 7.30 – 7.26 (m, 1H, ArH), 6.77 (ddd, *J* = 17.8, 11.3, 0.6 Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.80 (dd, *J* = 17.8, 0.9 Hz, 1H, CH_{alkene}), 5.36 (dd, *J* = 11.3, 1.1 Hz, 1H, CH_{alkene}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 138.2, 135.7, 134.0, 129.5, 129.2, 127.6, 127.0, 125.2, 124.1, 123.8, 121.3, 120.6, 115.7, 113.9.

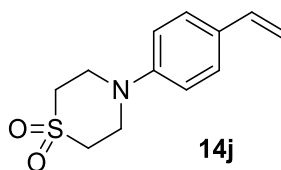


14i

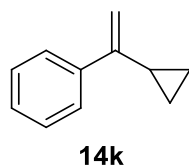
2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-5-vinylfuran (14i). Compound (**14i**) was synthesized using **general procedure F** with 5-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)furan-2-carbaldehyde (512 mg, 2 mmol), methyltriphenylphosphonium bromide (1.07 g, 3.00 mmol) and *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (1.20 mL, 3.00 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (100% hexanes) to afford an orange liquid (292 mg, 62% yield). **Rf** = 0.68 (100% hexanes); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.68 (m, 4H), 7.29 – 7.16 (m,

³⁴ Grierson, D. S.; Vuilhorgne, M.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4439.

5H), 6.64 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 6.53 (dd, $J = 17.5, 11.3$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 5.77 (d, $J = 17.5$ Hz, 2H), 5.22 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H).; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ ; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -57.8; FTIR (cm^{-1}) (neat) : 1638, 1526, 1492, 1250, 1204, 1154, 1107, 1067, 1016, 979, 959, 902, 850, 807, 783, 735, 652, 513; HRMS (ESI, Pos) : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255.0627 m/z , found 255.0633 m/z .



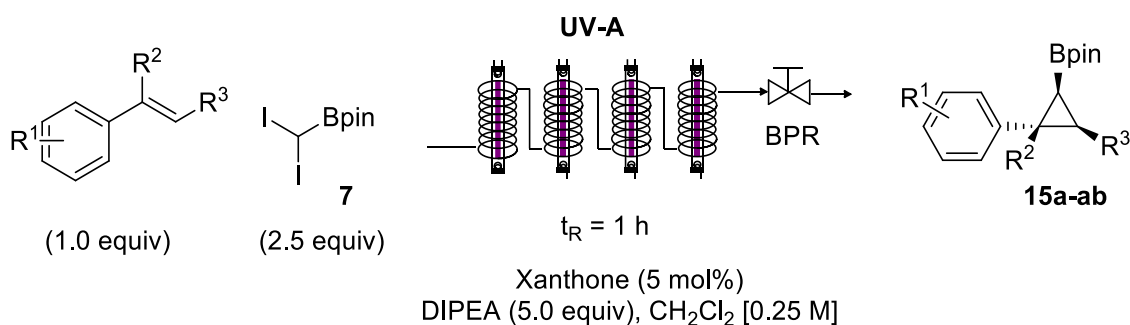
4-(4-vinylphenyl)thiomorpholine 1,1-dioxide (14j). Compound **(14j)** was synthesized using **general procedure F** with 4-(1,1-dioxidothiomorpholino)benzaldehyde (479 mg, 2 mmol), methyltriphenylphosphonium bromide (1.07 g, 3.00 mmol) and *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (1.20 mL, 3.00 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 70:30) to afford a pale yellow powder (292 mg, 62% yield). **Rf** = 0.17 (hexanes/ Et_2O 1:1); **Mp**: 146 - 148 °C ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.29 (m, 2H), 6.92 – 6.76 (m, 2H), 6.64 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 17.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 10.9, 0.8$ Hz, 1H), 3.95 – 3.77 (m, 4H), 3.19 – 3.04 (m, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 147.1, 135.9, 130.5, 127.8, 116.2, 112.2, 50.6, 47.6; FTIR (cm^{-1}) (neat) : 3083, 3038, 2980, 2930, 2841, 1626, 1606, 1515, 1461, 1384, 1311, 1277, 1176, 1123, 1045, 979, 899, 829, 722, 711, 535, 437; HRMS (ESI, Pos) : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 238.0896 m/z , found 238.0897 m/z .



(1-cyclopropylvinyl)benzene (14k). Compound **(14k)** was synthesized using **general procedure F** with cyclopropyl phenyl ketone (1.00 mL, 7.02 mmol),

methyltriphenylphosphonium bromide (3.88 g, 10.9 mmol) and *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (4.39 mL, 10.9 mmol). The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes 100%) to afford a colourless liquid (785 mg, 75% yield). Product in accordance with literature characterization data.³⁵ **Rf** = 0.68 (hexanes 100%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 0.87 – 0.82 (m, 2H), 0.62 – 0.57 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.5, 141.8, 128.3, 127.6, 126.3, 109.2, 15.8, 6.8.

General procedure G: UV-light mediated borocyclopropanation reaction

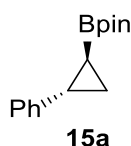


Argon was bubbled through dichloromethane for 20 min. In a flame dried 4 mL vial, were added diiodo reagent (**7**), (**9**) or (**13**) (2.50 equiv), xanthone (5 mol%), dichloromethane (0.25 M), distilled *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) (5.00 equiv) and styrene (1.00 equiv). Then, argon was bubbled through the reaction mixture and the resulting solution was loaded by syringe in a 3 mL sample loop connected to an injection loop. The reaction mixture was then injected into the photoreactor for a residence time of 1 h (flow rate = 560 μL·min⁻¹). The flow reaction was conducted in the homemade photoreactor (33.6 mL) with a Syrris Asia pumping module. The photoreactor was irradiated by UV-A Luzchem lamps (8 Watt). After eluting through the photoreactor, the reaction mixture was quenched with HCl (0.5 M) and then extracted 3 times

³⁵ Li, J.; Chen, J.; Jiao, W.; Wang, G.; Li, Y.; Cheng, X.; Li, G. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 9992.

with dichloromethane. If some I₂CHBpin **7** remained in the reaction mixture, a NaHCO₃ wash (extracted 3 times with dichloromethane) was done. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a red/black oil. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel to provide the desired borocyclopropane.

Characterization data for borocyclopropanes



(±)-4,4,5,5-tetramethyl-2-((1*S*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl)-1,3,2-dioxaborolane (**15a**).

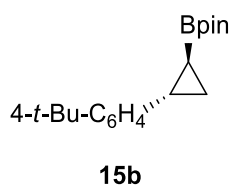
Compound (**15a**) was synthesized using **general procedure G** with styrene (46 μ L, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μ mol). Yield (78%) and diastereoisomeric ratio (3.5:1) were determined by ¹H-NMR analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/Et₂O 95:5) to afford a colourless oil (67 mg, 69% yield) as a mixture of diastereoisomers (3.5:1). Product in accordance with literature characterization data.³⁶ **Rf** = 0.34 (hexanes/Et₂O 95:5); *Major diastereoisomer*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.19 (m, 2H, ArH), 7.15 – 7.11 (m, 1H, ArH), 7.10 – 7.06 (m, 2H, ArH), 2.11 (dt, *J* = 8.1, 5.4, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{pin}), 1.16 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 3.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.01 (ddd, *J* = 9.8, 5.4, 3.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.31 (ddd, *J* = 9.8, 6.8, 5.6 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 128.4, 125.8, 125.7, 83.3, 24.9, 24.8, 22.0, 15.2, 5.9. *Minor diastereoisomer*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.19 (m, 2H, ArH), 7.15 – 7.11 (m, 1H, ArH), 7.10 – 7.06 (m, 2H, ArH), 2.35 (ddd, *J* = 9.9, 7.9, 6.1 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.88 (s, 6H, CH_{pin}), 1.02 (s, 6H, CH_{pin}), 1.10 (ddd, *J* = 9.2, 8.0, 4.8 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.45 (ddd, *J* = 10.1, 9.3, 7.2 Hz,

³⁶ Zhong, C.; Kunii, S.; Kosaka, Y.; Sawamura, M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11440.

^1H , CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups of the major diastereoisomer; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 140.9, 128.9, 127.8, 125.8, 83.0, 24.5, 21.9, 9.0, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation.

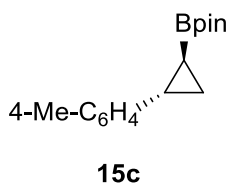
A large scale synthesis (4 mmol scale) using set-up **B** with styrene (460 μL , 4.00 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3.94 g, 10.0 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (3.48 mL, 20.00 mmol) and xanthone (39.2 mg, 0.200 mmol) afforded (**15a**) (687 mg, 70%) as a mixture of diastereoisomers (3.4:1) (77% NMR yield, d.r. 3.4:1) within 1 h 45 residence time.

A large scale synthesis (4 mmol scale) using set-up **C** (numbering-out experiment) with styrene (460 μL , 4.00 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3.94 g, 10.0 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (3.48 mL, 20.00 mmol) and xanthone (39.2 mg, 0.200 mmol) afforded (**15a**) (712 mg, 73%) as a mixture of diastereoisomers (4.5:1) (78% NMR yield, d.r. 3.4:1) within 1 h 25 residence time.



(±)-2-((1*S*,2*S*)-2-(4-(*tert*-butyl)phenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (15b**).** Compound (**15b**) was synthesized using **general procedure G** with 4-*tert*-butylstyrene (73 μL , 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL , 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (84%) and diastereoisomeric ratio (3.7:1) were determined by ^1H -NMR analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 95:5) to afford a colourless oil (87 mg, 72% yield) as a mixture of diastereoisomers (3.8:1). Product in accordance with literature characterization data.² **Rf** = 0.30 (hexanes/ Et_2O 95:5); *Major diastereoisomer*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.06 – 7.02 (m, 2H,

ArH), 2.10 (dt, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.31 (s, 9H, CH_{tBu}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.23 (s, 6H, CH_{pin}), 1.15 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 3.7$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.01 (ddd, $J = 9.8, 5.2, 3.7$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.30 (ddd, $J = 9.8, 6.8, 5.6$ Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 148.6, 140.5, 125.4, 125.3, 83.2, 31.5, 24.9, 24.8, 21.6, 15.1, 5.8. *Minor diastereoisomer*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.22 (m, 3H, ArH), 7.16 – 7.10 (m, 1H, ArH), 2.35 (ddd, $J = 10.1, 7.9, 6.0$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.29 (s, 9H, CH_{tBu}), 1.08 (ddd, $J = 9.1, 7.9, 4.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.01 (s, 6H, CH_{pin}), 0.86 (s, 6H, CH_{pin}), 0.43 (ddd, $J = 10.1, 9.2, 7.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups of the major diastereoisomer; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 148.7, 137.8, 128.7, 124.6, 82.9, 34.4, 24.8, 24.5, 21.3, 8.7, 3.1.

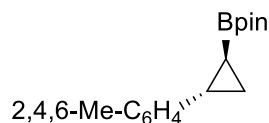


(±)-4,4,5,5-tetramethyl-2-((1*S*,2*S*)-2-(*p*-tolyl)cyclopropyl)-1,3,2-dioxaborolane (15c).

Compound **(15c)** was synthesized using **general procedure G** with 4-methylstyrene (53 μL, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (78%) and diastereoisomeric ratio (4:1) were determined by ¹H-NMR analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/Et₂O 95:5) to afford a colourless oil (72 mg, 70% yield) as a mixture of diastereoisomers (6:1). Product in accordance with literature characterization data.³⁷ **Rf** = 0.39 (hexanes/Et₂O 95:5); *Major diastereoisomer*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.08 (dt, $J = 8.0, 5.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{pin}), 1.13 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 3.6$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.97 (ddd, $J = 9.7, 5.4, 3.6$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.26 (ddd, $J = 9.7, 6.7, 5.6$ Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.4, 135.1, 129.0, 125.7, 83.2, 24.9, 24.8, 21.7, 21.1,

³⁷ Koolman, H. F.; Kantor, S.; Bogdan, A. R.; Wang, Y.; Pan, J. Y.; Djuric, S. W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6591.

14.9, 5.6. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, ArH), 2.28 (s, 3H, CH_3), 1.09 – 1.07 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.03 (s, 6H, CH_{pin}), 0.90 (s, 6H, CH_{pin}), 0.41 (ddd, $J = 10.2, 9.3, 7.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups of the major diastereoisomer and H corresponding to 4-OMe- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$ was not detected due to superposition with the methyle from the methoxy of major diastereoisomer; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 137.8, 135.2, 128.8, 128.4, 83.0, 24.5, 24.5, 21.5, 21.1, 9.1, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation.

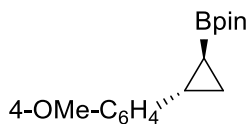


15d

(±)-2-((1*S*,2*S*)-2-mesitylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (15d).

Compound **(15d)** was synthesized using **general procedure G** with 2,4,6-trimethylstyrene, 95% (68 μL , 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL , 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (59%) and diastereoisomeric ratio (1.1:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 95:5) to afford a colourless oil (60 mg, 52% yield) as a mixture of diastereoisomers (1.2:1). **Rf** = 0.35 (hexanes/ Et_2O 95:5); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (s, 2H, ArH), 2.39 (s, 6H, 2* CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3), 1.88 (dd, $J = 13.4, 6.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.28 (s, 12H, CH_{pin}), 1.22 – 1.20 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.90 – 0.86 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.04 (dt, $J = 9.6, 6.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 138.7, 135.8, 135.1, 128.8, 83.3, 24.9, 24.8, 20.9, 20.7, 18.7, 14.2, 4.0. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.75 (s, 2H, ArH), 2.37 (s, 6H, 2* CH_3), 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.08 – 1.98 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.24 – 1.22 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.05 (s, 6H, CH_{pin}), 2.08 – 1.98 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.83 (s, 6H, CH_{pin}), 0.49 (td, $J = 9.3, 6.7$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 136.1, 134.6, 128.6, 82.8, 25.0, 24.3, 20.9, 20.9, 19.2, 13.6, 2.0; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz) δ 33.0; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2976, 2922, 2864, 1612, 1438, 1414,

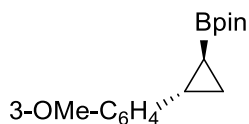
1406, 1370, 1317, 1273, 1218, 1142, 1114, 1008, 995, 970, 961, 849, 758, 701, 671, 657, 578, 565, 447; **HRMS** (APCI, Pos): calcd for C₁₈H₂₅BO₂ [M+H]⁺ : 287.2183 *m/z*, found 287.2177 *m/z*.



15e

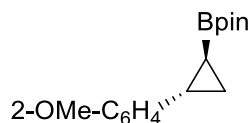
(±)-2-((1*S*,2*S*)-2-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (15e). Compound **(15e)** was synthesized using **general procedure G** with 4-vinylanisole (53 μL, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (78%) and diastereoisomeric ratio (4:1) were determined by ¹H-NMR analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/Et₂O 90:10) to afford a colourless oil (74 mg, 68% yield) as a mixture of diastereoisomers (3.7:1). Product in accordance with literature characterization data.³⁸ **R_f** = 0.15 (hexanes/Et₂O 95:5); *Major diastereoisomer*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.03 – 7.00 (m, 2H, ArH), 6.81 – 6.78 (m, 2H, ArH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.07 (dt, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{pin}) 1.11 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 3.6 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.96 – 0.91 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.22 (ddd, *J* = 9.7, 6.7, 5.6 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.8, 135.4, 126.9, 113.9, 83.2, 55.4, 24.9, 24.8, 21.3, 14.7, 5.2. *Minor diastereoisomer*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22 – 7.17 (m, 2H, ArH), 6.78 – 6.75 (m, 2H, ArH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.33 – 2.26 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.21 (ddd, *J* = 7.2, 6.0, 4.2 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.07 (ddd, *J* = 9.3, 8.1, 4.3 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.04 (s, 6H, CH_{pin}), 0.90 (s, 6H, CH_{pin}), 0.39 (ddd, *J* = 9.9, 9.3, 7.2 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 133.1, 129.9, 113.3, 83.0, 55.5, 25.0, 24.5, 21.1, 9.1, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation.

³⁸ Spencer, J. A.; Jamieson, C.; Talbot, E. P. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3891.



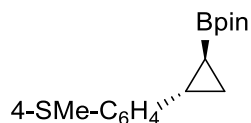
15f

(±)-2-((1*S*,2*S*)-2-(3-methoxyphenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (15f). Compound **(15f)** was synthesized using **general procedure G** with 3-vinylanisole (56 μL , 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL , 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (68%) and diastereoisomeric ratio (3:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 85:15) to afford a colourless oil (67 mg, 61% yield) as a mixture of diastereoisomers (4.2:1). Product in accordance with literature characterization data.¹² **Rf** = 0.19 (hexanes/ Et_2O 95:5); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.17 – 7.13 (m, 1H, ArH), 6.71 – 6.66 (m, 2H, ArH), 6.65 – 6.60 (m, 1H, ArH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.09 (dt, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{pin}), 1.15 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 3.7$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.00 (ddd, $J = 9.7, 5.2, 3.7$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.31 (ddd, $J = 9.8, 6.8, 5.6$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 145.3, 129.3, 118.2, 111.6, 111.0, 83.3, 55.3, 24.9, 24.8, 22.1, 15.2, 5.8. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.14 – 7.10 (m, 2H, ArH), 6.89 – 6.87 (m, 1H, ArH), 6.84 – 6.82 (m, 1H, ArH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.33 (ddd, $J = 10.2, 7.9, 6.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.12 – 1.07 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.03 (s, 6H, CH_{pin}), 0.91 (s, 6H, CH_{pin}), 0.44 (ddd, $J = 10.2, 9.3, 7.3$ Hz, 1H, CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups of the major diastereoisomer; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 142.6, 128.7, 121.4, 114.2, 111.7, 83.0, 55.3, 24.5, 24.3, 22.0, 9.2, 3.5.



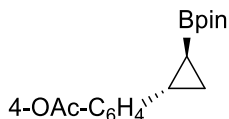
15g

(±)-2-((1*S*,2*S*)-2-(2-methoxyphenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (15g). Compound **(15g)** was synthesized using **general procedure G** with 2-vinylanisole (54 μL , 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL , 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (70%) and diastereoisomeric ratio (5.7:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 90:10) to afford a colourless oil (66 mg, 60% yield) as a mixture of diastereoisomers (6.1:1). Product in accordance with literature characterization data.² **Rf** = 0.18 (hexanes/ Et_2O 95:5); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.16 – 7.10 (m, 1H, ArH), 6.90 – 6.80 (m, 3H, ArH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.37 (dt, $J = 8.1, 5.7$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.26 (s, 6H, CH_{pin}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.12 (ddd, $J = 8.3, 6.7, 3.5$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.95 (ddd, $J = 8.4, 6.0, 3.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.24 (dt, $J = 9.6, 6.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 131.6, 126.6, 125.2, 120.6, 110.4, 83.2, 55.7, 24.8, 16.5, 13.4, 3.4. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.16 – 7.10 (m, 1H, ArH), 6.90 – 6.80 (m, 3H, ArH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 1.06 (ddd, $J = 9.1, 8.0, 4.1$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.99 (s, 6H, CH_{pin}), 0.92 – 0.88 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.84 (s, 6H, CH_{pin}), 0.47 (ddd, $J = 10.1, 9.2, 7.0$ Hz, 1H, CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with one cyclopropane H of the major diastereoisomer. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 129.4, 129.0, 126.9, 119.9, 109.8, 82.7, 55.5, 24.4, 17.1, 8.3, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation.



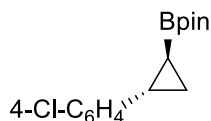
15h

(±)-4,4,5,5-tetramethyl-2-((1S,2S)-2-(4-(methylthio)phenyl)cyclopropyl)-1,3,2-dioxaborolane (15h). Compound **(15h)** was synthesized using **general procedure G** with 4-methylstyrene (53 μ L, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μ mol). Yield (60%) and diastereoisomeric ratio (3:1) were determined by ¹H-NMR analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/Et₂O 80:20) to afford a colourless oil (59 mg, 51% yield) as a mixture of diastereoisomers (3.6:1). Product in accordance with literature characterization data.¹¹ **Rf** = 0.26 (hexanes/Et₂O 90:10); *Major diastereoisomer*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.18 – 7.15 (m, 2H, ArH), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 2.45 (s, 3H, SCH₃), 2.07 (dt, *J* = 8.0, 5.4 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{pin}), 1.14 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 3.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.97 (ddd, *J* = 9.5, 5.2, 3.8 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.26 (ddd, *J* = 9.8, 6.7, 5.7 Hz, 1H, CH_{cPr}). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.9, 135.0, 127.5, 126.4, 83.3, 24.9, 24.8, 21.6, 16.8, 15.1, 5.8. *Minor diastereoisomer*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.19 – 7.18 (m, 2H, ArH), 7.16 (m, 2H, ArH), 2.44 (s, 3H, SCH₃), 2.33 – 2.27 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.11 – 1.06 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.03 (s, 6H, CH_{pin}), 0.90 (s, 6H, CH_{pin}), 0.48 – 0.38 (m, 1H, CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups of the major diastereoisomer; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 135.1, 129.5, 127.1, 83.1, 24.9, 24.5, 21.5, 16.9, 9.2, 3.5; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz) δ 33.1; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2977, 2922, 1727, 1497, 1437, 1419, 1401, 1354, 1319, 1271, 1216, 1165, 1141, 1116, 1098, 1041, 1014, 994, 965, 836, 824, 801, 680, 578, 523; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for C₁₆H₂₄BO₂S [M+H]⁺ : 290.1621 m/z, 290.1611 found m/z.



15i

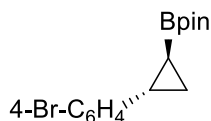
(±)-4-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl)phenyl acetate (**15i**). Compound (**15i**) was synthesized using **general procedure G** with 4-acetoxystyrene (42 μL, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (64%) and diastereoisomeric ratio (2.6:1) were determined by ¹H-NMR analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/Et₂O 50:50) to afford a pale yellow oil (69 mg, 57% yield) as a mixture of diastereoisomers (3.1:1). **R_f** = 0.44 (hexanes/Et₂O 50:50); *Major diastereoisomer*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.10 – 7.05 (m, 2H, ArH), 6.96 – 6.93 (m, 2H, ArH), 2.27 (s, 3H, OAc), 2.10 (dt, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{pin}), 1.15 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 3.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.01 – 0.94 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.27 (ddd, *J* = 9.8, 6.8, 5.6 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 148.6, 141.1, 126.8, 121.4, 83.3, 24.9, 24.8, 21.5, 21.2, 15.0, 6.0; *Minor diastereoisomer*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (s, 2H, ArH), 6.94 – 6.90 (m, 2H, ArH), 2.36 – 2.30 (m, 1H, CH_{cPr}), 2.27 (s, 3H, OAc), 1.12 – 1.07 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.03 (s, 6H, CH_{pin}), 0.90 (s, 6H, CH_{pin}), 0.48 – 0.39 (m, 1H, CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups of the major diastereoisomer; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 148.9, 138.5, 129.9, 120.8, 83.1, 24.9, 24.5, 24.3, 21.3, 9.2, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz) δ 33.2; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2978, 2931, 1764, 1510, 1422, 1409, 1370, 1321, 1214, 1192, 1166, 1141, 1116, 1010, 966, 906, 846, 800, 673, 626, 520; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₁₇H₂₅BO₄ [M+H]⁺ : 303.1762 *m/z*, found 303.1759 *m/z*.



15j

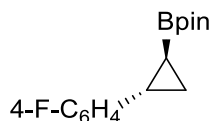
(±)-2-((1*S*,2*S*)-2-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

(15j). Compound **(15j)** was synthesized using **general procedure G** with 4-chlorostyrene (51 μL , 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL , 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (69%) and diastereoisomeric ratio (3:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 95:5) to afford a colourless oil (66 mg, 59% yield) as a mixture of diastereoisomers (3.2:1). Product in accordance with literature characterization data.¹⁰ **Rf** = 0.32 (hexanes/ Et_2O 95:5); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.18 (m, 2H, ArH), 7.03 – 6.97 (m, 2H, ArH), 2.07 (dt, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{pin}), 1.16 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 3.7$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.96 (ddd, $J = 9.8, 5.2, 3.8$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.25 (ddd, $J = 9.8, 6.8, 5.6$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 142.1, 131.2, 128.4, 127.2, 83.4, 24.9, 24.8, 21.5, 15.1, 6.1. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.18 (m, 2H, ArH), 7.03 – 6.97 (m, 2H, ArH), 2.29 (ddd, $J = 10.0, 7.8, 6.0$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.13 – 1.08 (ddd, $J = 9.3, 8.1, 4.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.04 (s, 6H, CH_{pin}), 0.91 (s, 6H, CH_{pin}), 0.45 (ddd, $J = 10.0, 9.5, 7.3$ Hz, 1H, CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups of the major diastereoisomer; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 139.5, 131.4, 130.3, 127.8, 83.2, 24.9, 24.5, 21.4, 9.4, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation.



15k

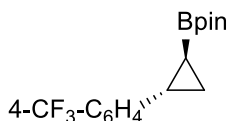
(±)-2-((1S,2S)-2-(4-bromophenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (15k). Compound **(15k)** was synthesized using **general procedure G** with 4-bromostyrene (52 μL , 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL , 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (73%) and diastereoisomeric ratio (2.8:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 95:5) to afford a colourless oil (81 mg, 63% yield) as a mixture of diastereoisomers (3.3:1). Product in accordance with literature characterization data.¹⁰ **Rf** = 0.43 (hexanes/ Et_2O 95:5); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.31 (m, 2H, ArH), 6.98 – 6.90 (m, 2H, ArH), 2.05 (dt, J = 8.1, 5.5 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{pin}), 1.16 (ddd, J = 8.1, 6.9, 3.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.96 (ddd, J = 9.6, 5.2, 3.8 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.26 (ddd, J = 9.8, 6.8, 5.6 Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 142.6, 131.3, 127.6, 119.1, 83.4, 24.9, 24.8, 21.5, 15.1, 6.0. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.31 (m, 2H, ArH), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ArH), 2.28 (ddd, J = 9.6, 7.9, 6.2 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.12 (ddd, J = 4.5, 8.0, 9.6 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.04 (s, 6H, CH_{pin}), 0.91 (s, 6H, CH_{pin}), 0.45 (ddd, J = 10.0, 9.3, 7.3 Hz, 1H, CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups of the major diastereoisomer; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 140.1, 130.7, 119.5, 83.2, 24.9, 24.5, 21.4, 9.3, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation.



15I

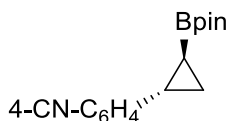
(±)-2-((1*S*,2*S*)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

(15I). Compound **(15I)** was synthesized using **general procedure G** with 4-fluorostyrene (48 μL , 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL , 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (68%) and diastereoisomeric ratio (3.7:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 95:5) to afford a colourless oil (60 mg, 57% yield) as a mixture of diastereoisomers (4:1). Product in accordance with literature characterization data.² **Rf** = 0.32 (hexanes/ Et_2O 95:5); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.05 – 7.00 (m, 2H, ArH), 6.94 – 6.90 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 2H, ArH), 2.08 (dt, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{pin}), 1.14 (ddd, $J = 6.6, 6.1, 3.0$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.97 – 0.92 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.23 (ddd, $J = 9.8, 6.8, 5.6$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 162.2, 160.3, 139.0, 139.0, 127.3, 127.2, 115.2, 115.0, 83.4, 24.9, 24.8, 21.3, 14.9, 5.7. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.20 (m, 2H, ArH), 6.91 – 6.87 (m, 2H, ArH), 2.34 – 2.27 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.22 (ddd, $J = 7.1, 6.0, 4.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.10 (ddd, $J = 9.4, 8.0, 4.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.03 (s, 6H, CH_{pin}), 0.90 (s, 6H, CH_{pin}), 0.42 (ddd, $J = 10.0, 9.3, 7.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 162.4, 160.5, 136.6, 136.6, 130.5, 130.4, 114.5, 114.4, 83.1, 24.9, 24.5, 21.2, 9.2, 3.4.



15m

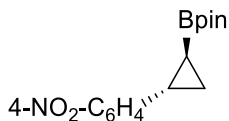
(±)-4,4,5,5-tetramethyl-2-((1*S*,2*S*)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)-1,3,2-dioxaborolane (**15m**). Compound (**15m**) was synthesized using **general procedure G** with 4-(trifluoromethyl)styrene (59 μ L, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μ mol). Yield (67%) and diastereoisomeric ratio (2.5:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 95:5) to afford a colourless oil (70 mg, 56% yield) as a mixture of diastereoisomers (2.1:1). Product in accordance with literature characterization data.¹² **Rf** = 0.31 (hexanes/ Et_2O 95:5); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (m, 2H, ArH), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 2.14 (dt, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.34 – 1.28 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.26 (s, 6H, CH_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{pin}), 1.04 (ddd, $J = 9.4, 5.2, 4.0$ Hz 1H, CH_{cPr}), 0.34 (ddd, $J = 9.8, 6.9, 5.5$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 148.0, 129.2, 125.9, 125.3 (q, $J = 3.6$ Hz), 83.5, 24.9, 24.8, 21.8, 15.6, 6.8. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (m, 2H, ArH), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 2.42 – 2.34 (dt, $J = 9.9, 7.1$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.44 – 1.36 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.17 (ddd, $J = 9.2, 7.9, 4.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.01 (s, 6H, CH_{pin}), 0.87 (s, 6H, CH_{pin}), 0.51 (td, $J = 9.9, 9.3, 7.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 145.3, 129.0, 127.9 (q, $J = 32.1$ Hz), 124.6 (q, $J = 3.6$ Hz), 83.2, 24.5, 23.9, 23.1, 9.5, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation.



15n

(±)-4-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl)benzonitrile

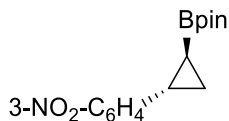
(15n). Compound **(15n)** was synthesized using **general procedure G** with 4-cyanostyrene (52 mg, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μ mol). Yield (62%) and diastereoisomeric ratio (2:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 85:15) to afford a colourless oil (56 mg, 52% yield) as a mixture of diastereoisomers (3.2:1). **Rf** = 0.33 (hexanes/ Et_2O 90:10); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ArH), 2.11 (dt, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.28 – 1.26 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.24 (s, 6H, CH_{pin}), 1.08 – 1.03 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.35 (ddd, J = 9.9, 7.0, 5.5 Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 149.7, 132.2, 126.3, 119.3, 109.1, 83.6, 24.9, 24.8, 22.1, 16.1, 7.7. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH), 2.35 (ddd, J = 10.3, 7.6, 6.5 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.21 – 1.18 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.02 (s, 6H, CH_{pin}), 0.90 (s, 6H, CH_{pin}), 0.55 (ddd, J = 10.1, 9.4, 7.4 Hz, 1H, CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups of the major diastereoisomer; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 147.1, 131.6, 129.6, 119.5, 109.4, 83.3, 24.9, 24.5, 22.2, 9.9, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz) δ 32.8; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2978, 2931, 2226, 1608, 1508, 1439, 1423, 1408, 1359, 1324, 1273, 1219, 1140, 1116, 1095, 1045, 966, 915, 858, 839, 804, 696, 671, 656, 555; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 269.1706 m/z , found 269.1696 m/z .



15o

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

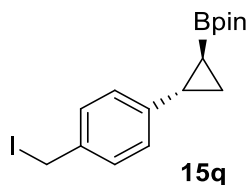
(15o). Compound **(15o)** was synthesized using **general procedure G** with 4-nitrostyrene (51 μL , 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL , 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (69%) and diastereoisomeric ratio (1.3:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 80:20) to afford a yellow oil (70 mg, 61% yield) as a mixture of diastereoisomers (1.2:1). **Rf** = 0.17 (hexanes/ Et_2O 90:10); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11 – 8.08 (m, 4H, **ArH**), 2.18 (dt, $J = 8.0, 5.3$ Hz, 1H, **CH_{cPr}**), 1.32 – 1.28 (m, 1H, **CH_{cPr}**), 1.26 (s, 6H, **CH_{pin}**), 1.25 (s, 6H, **CH_{pin}**), 1.10 (ddd, $J = 9.2, 4.9, 4.0$ Hz, 1H, **CH_{cPr}**), 0.41 (ddd, $J = 9.9, 7.1, 5.5$ Hz, 1H, **CH_{cPr}**); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 152.1, 146.0, 126.1, 123.7, 83.6, 24.8, 24.5, 22.0, 16.4, 8.0. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.40 (m, 2H, **ArH**), 7.22 – 7.13 (m, 2H, **ArH**), 2.44 – 2.35 (m, 1H, **CH_{cPr}**), 1.38 – 1.32 (m, 1H, **CH_{cPr}**), 1.03 (s, 6H, **CH_{pin}**), 0.89 (s, 6H, **CH_{pin}**), 0.65 – 0.53 (m, 1H, **CH_{cPr}**), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups of the major diastereoisomer; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 149.5, 146.2, 129.5, 123.0, 83.4, 24.9, 22.1, 10.5, 5.1; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz) δ 32.1; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2978, 2933, 1599, 1816, 1439, 1408, 1371, 1359, 1222, 1166, 1141, 1111, 967, 917, 855, 765, 697, 679, 516; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.1594 m/z , found 289.1592 m/z .



15p

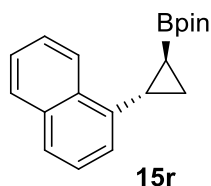
(±)-4,4,5,5-tetramethyl-2-((1*S*,2*S*)-2-(3-nitrophenyl)cyclopropyl)-1,3,2-dioxaborolane

(15p). Compound **(15p)** was synthesized using **general procedure G** with 3-nitrostyrene (58 μL , 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL , 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (58%) and diastereoisomeric ratio (1.8:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 95:5) to afford a pale yellow oil (57 mg, 49% yield) as a mixture of diastereoisomers (1.9:1). **Rf** = 0.20 (hexanes/ Et_2O 95:5); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 – 7.96 (m, 1H, ArH), 7.93 – 7.96 (m, 1H, ArH), 7.41 – 7.35 (m, 2H, ArH), 2.19 (dt, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.26 (s, 6H, CH_{pin}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.10 – 1.05 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.36 (ddd, $J = 9.9, 7.0, 5.5$ Hz, 1H, CH_{cPr}), ddd corresponding to one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 148.5, 146.0, 132.0, 129.2, 120.8, 120.7, 83.6, 24.9, 21.6, 15.4, 6.9. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13 – 8.11 (m, 1H, ArH), 8.01 – 7.99 (m, 1H, ArH), 7.63 – 7.60 (m, 1H, ArH), 7.41 – 7.39 (m, 1H, ArH), 2.41 (ddd, $J = 10.0, 7.8, 6.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.33 (ddd, $J = 7.2, 6.0, 4.5$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.02 (s, 6H, CH_{pin}), 0.88 (s, 6H, CH_{pin}), 0.54 (td, $J = 9.7, 7.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups of the major diastereoisomer; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 148.0, 143.4, 135.6, 128.5, 123.6, 120.9, 83.3, 24.5, 21.8, 10.1, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz) δ 32.9; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3073, 2978, 2930, 2869, 1579, 1528, 1438, 1411, 1346, 1323, 1274, 1220, 1141, 1115, 970, 855, 835, 803, 737, 680, 578; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 290.1558 m/z , found 290.1569 m/z .



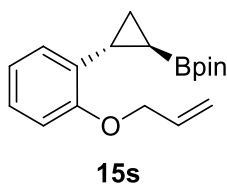
(±)-2-((1*S*,2*S*)-2-(4-(iodomethyl)phenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**15q**). Compound (**15q**) was synthesized using **general procedure G** with 4-vinylbenzyl chloride (56 μ L, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μ mol). The crude mixture contained a mixture of chlorinated and iodinated products (45:55 ratio). The crude was submitted to a Filkenstein reaction with sodium iodide (50.9 mg, 340 μ mol) in dry acetone (2.65 mL) at reflux for 48 h. Then, reaction was cooled at room temperature and filtered through a pad of celite to remove NaCl salts. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane. Then grinded sodium thiosulfate and magnesium sulfate were added to quench the residual iodine. The reaction mixture was filtered over a pad of celite and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/Et₂O 80:20) to afford a colourless oil (106 mg, 69% yield) as a mixture of diastereoisomers (2.8:1). **R_f** = 0.27 (hexanes/Et₂O 95:5); *Major diastereoisomer*: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 4.44 (s, 2H, CH₂I), 2.07 (dt, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.23 (s, 6H, CH_{pin}), 1.16 (ddd, J = 8.0, 7.0, 3.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.01 – 0.96 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.29 (ddd, J = 9.8, 6.8, 5.6 Hz, 1H, CH_{cPr}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 136.6, 128.8, 126.2, 83.4 ArH, 24.9, 24.8, 21.9, 15.3, 6.4, the carbon directly attached to the boron atom was not detected, likely due to quadrupolar relaxation. *Minor diastereoisomer*: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 4.44 (s, 2H, CH₂I), 2.30 (ddd, J = 9.7, 7.7, 6.1 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.12 – 1.06 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.02 (s, 6H, CH_{pin}), 0.90 (s, 6H, CH_{pin}), 0.45 (ddd, J = 9.9, 9.3, 7.3 Hz, 1H, CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with the methyl groups of the major diastereoisomer;; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 140.9, 136.8, 129.4, 128.3, 83.2, 25.0, 24.6, 21.7, 9.1, 6.5, the carbon directly attached to the boron atom was not detected, likely due to quadrupolar relaxation; **¹¹B NMR** (CDCl₃, 128 MHz) δ 33.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2976, 2929,

1610, 1514, 1469, 1437, 1411, 1390, 1370, 1355, 1322, 1273, 1220, 1143, 1114, 950, 913, 859, 800, 663, 569; **HRMS** (APPI, Pos): calcd for C₁₆H₂₃BIO₂ [M+H]⁺ : 384.0867 *m/z*, 384.0882 found *m/z*.

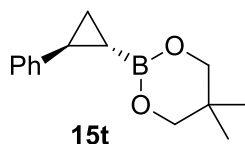


(±)-4,4,5,5-tetramethyl-2-((1*S*,2*S*)-2-(naphthalen-1-yl)cyclopropyl)-1,3,2-dioxaborolane (15r). Compound **(15r)** was synthesized using **general procedure G** with 1-vinylnaphthalene (59 μL, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (58%) and diastereoisomeric ratio (2.6:1) were determined by ¹H-NMR analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/Et₂O 95:5) to afford the major diastereoisomer as a colourless oil (46 mg, 39% yield). Product in accordance with literature characterization data.¹⁰ **Rf** = 0.43 (hexanes/Et₂O 95:5); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.58 – 7.53 (m, 1H, ArH), 7.52 – 7.47 (m, 1H, ArH), 7.40 – 7.35 (m, 1H, ArH), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, ArH), 2.61 (dt, *J* = 8.1, 6.0 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.32 (s, 12H, CH_{pin}), 1.29 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.12 (ddd, *J* = 9.2, 5.6, 3.4 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.39 (dt, *J* = 9.7, 6.2 Hz, 1H, CH_{cPr}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.9, 133.6, 133.5, 128.6, 126.8, 125.9, 125.7, 125.6, 124.5, 123.6, 83.4, 24.9, 24.9, 20.0, 12.6, 2.5. And the minor diastereoisomer as a colourless oil (23 mg, 20% yield). **Rf** = 0.33 (hexanes/Et₂O 95:5); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.53 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.45 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.41 – 7.34 (m, 2H, ArH), 2.74 – 2.64 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.44 – 1.38 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.29 – 1.25 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.72 (s, 6H, CH_{pin}), 0.47 (s, 6H, CH_{pin}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with one of the methyl groups; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 137.1, 134.0, 133.6, 128.3, 126.7, 126.1, 125.7, 125.5, 125.4, 125.0, 82.7, 24.6, 24.0, 20.1, 9.2, the carbon directly attached to the boron atom was not detected

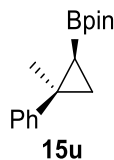
due to quadrupolar relaxation; ^{11}B NMR (CDCl_3 , 128 MHz) δ 32.3; FTIR (cm^{-1}) (neat): 3068, 3045, 2977, 2929, 1728, 1596, 1510, 1468, 1439, 1409, 1370, 1324, 1223, 1165, 1143, 1114, 970, 854, 797, 778, 710, 685, 670; HRMS (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 294.1900 m/z , found 294.1889 m/z .



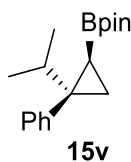
(±)-2-((1*R*,2*R*)-2-(2-(allyloxy)phenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (15s). Compound **(15s)** was synthesized using **general procedure G** with 1-(allyloxy)-2-vinylbenzene (64 mg, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL , 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (69%) and diastereoisomeric ratio (7.7:1) were determined by ^1H -NMR analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 85:15) to afford a colourless oil (74 mg, 62% yield) as a mixture of diastereoisomers (7:1). **Rf** = 0.33 (hexanes/ Et_2O 90:10); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.86 (dddd, J = 13.1, 9.0, 7.9, 1.4 Hz, 3H, ArH), 6.09 (ddt, J = 17.3, 10.5, 5.0 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 5.46 (dq, J = 17.3, 1.7 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 5.25 (dq, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{alkene}}$), 4.56 (dt, J = 5.0, 1.6 Hz, 2H, OCH_2), 2.42 (dt, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}) 1.15 – 1.09 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.04 (ddd, J = 9.3, 5.6, 3.5 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.19 (ddd, J = 9.6, 6.7, 5.8 Hz, 1H, CH_{cPr}); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 133.9, 132.0, 126.5, 125.4, 120.8, 116.9, 111.8, 83.2, 69.1, 24.9, 24.8, 16.7, 12.9, 4.1; ^{11}B NMR (CDCl_3 , 128 MHz) δ 33.4; FTIR (cm^{-1}) (neat): 3072, 2977, 2930, 2866, 1601, 1584, 1494, 1450, 1416, 1352, 1318, 1272, 1244, 1216, 1142, 1023, 994, 925, 860, 839, 748, 671; HRMS (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301.197 m/z , found 301.1961 m/z .



(±)-5,5-dimethyl-2-((1*S*,2*S*)-2-phenylcyclopropyl)-1,3,2-dioxaborinane (**15t**). Compound (**15t**) was synthesized using **general procedure G** with styrene (46 μ L, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane (**9**) (422 mg, 90% purity, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μ mol). Yield (57%) and diastereoisomeric ratio (3.2:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 85:25) to afford a colourless oil (44 mg, 48% yield) as a mixture of diastereoisomers (3.2:1). Product in accordance with literature characterization data. **Rf** = 0.39 (hexanes/ Et_2O 70:30); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.21 (m, 2H, ArH), 7.13 – 7.06 (m, 3H, ArH), 3.59 (s, 4H, 2* CH_2), 2.03 (dt, J = 8.1, 5.4 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.10 (ddd, J = 7.9, 7.0, 3.4 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.96 (s, 6H, 2* CH_3), 0.95 – 0.92 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.19 (ddd, J = 9.7, 6.8, 5.6 Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ . 144.1, 128.3, 125.8, 125.5, 72.2, 32.0, 22.0, 21.7, 14.9, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation; *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.21 (m, 2H, ArH), 7.13 – 7.06 (m, 3H, ArH), 3.39 (d, J = 11.5 Hz, 2H, CH_2), 3.31 (d, J = 11.0 Hz, 2H, CH_2), 2.29 (ddd, J = 10.3, 7.8, 6.0 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.21 – 1.17 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.06 – 1.01 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.63 (s, 6H, 2* CH_3), 0.43 – 0.31 (m, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 141.5, 128.7, 127.8, 125.6, 72.0, 31.5, 22.0, 21.7, 8.7, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz) δ 29.3; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3062, 3025, 3001, 2960, 2930, 2884, 1727, 1604; 1497, 1459, 1416, 1396, 1368, 1340, 1287, 1255, 1230, 1195, 1089, 1030, 928, 891, 813, 764, 722, 696, 663; **HRMS** (APCI, Pos): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.1587 m/z , found 230.1583 m/z .

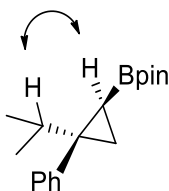


(±)-4,4,5,5-tetramethyl-2-((1*S*,2*S*)-2-methyl-2-phenylcyclopropyl)-1,3,2-dioxaborolane (15u). Compound (15u) was synthesized using **general procedure G** with α -methylstyrene (52 μ L, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μ mol). Yield (72%) and diastereoisomeric ratio (1.3:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 95:5) to afford a colourless oil (64 mg, 62% yield) as a mixture of diastereoisomers (1.3:1). Product in accordance with literature characterization data.¹² **Rf** = 0.50 (hexanes/ Et_2O 95:5); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.11 (m, 5H, ArH), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.28 (s, 6H, CH_{pin}), 1.26 (s, 6H, CH_{pin}), 1.18 (dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.01 (dd, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.36 (dd, $J = 9.6, 7.3$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 148.2, 128.2, 127.1, 125.7, 83.3, 26.9, 25.3, 24.7, 23.1, 20.4, 10.2. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.11 (m, 5H, ArH), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.37 (dd, $J = 6.7, 3.8$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.04 (s, 6H, CH_{pin}), 0.89 (dd, $J = 9.1, 3.7$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.82 (s, 6H, CH_{pin}), 0.27 (dd, $J = 9.1, 6.9$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 145.1, 129.1, 128.0, 126.0, 82.8, 29.6, 28.1, 25.0, 24.4, 17.3, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation.

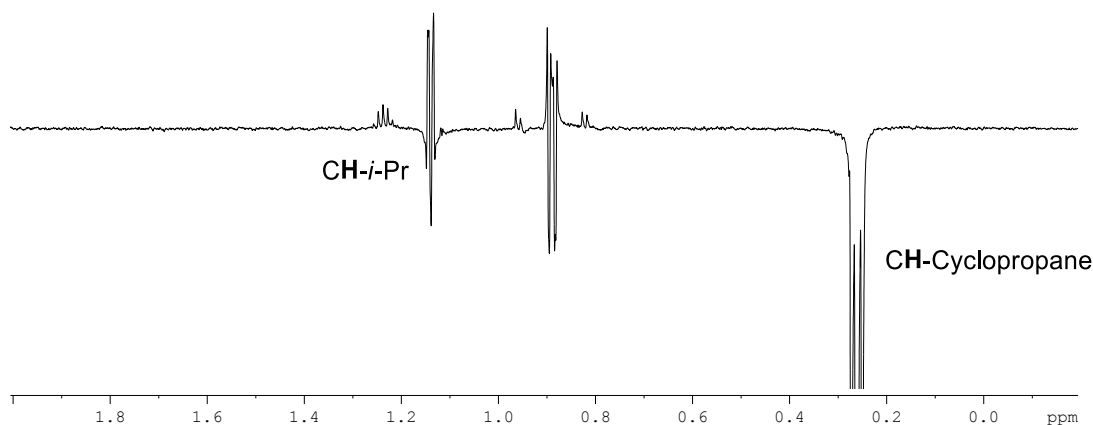


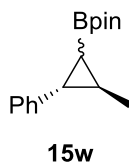
(±)-2-((1*S*,2*S*)-2-isopropyl-2-phenylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (15v). Compound (15v) was synthesized using **general procedure G** with (3-methylbut-1-en-2-yl) (59 mg, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0

μmol). Yield (46%) was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. Diastereoisomeric ratio could not be determined on the crude mixture. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 95:5) to afford a colourless oil (46 mg, 40% yield) as a mixture of diastereoisomers (15:1). A NOE NMR experiment confirmed that phenyl ring and boron are in a *cis* relationship. **Rf** = 0.45 (hexanes/ Et_2O 95:5); **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.13 (m, 5H, ArH), 1.25 – 1.18 (m, 1H, $\text{CH}_{i\text{Pr}}$), 1.12 (dd, $J = 6.7, 3.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{c\text{Pr}}$), 1.09 (s, 6H, CH_{pin}), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_{3i\text{Pr}}$), 0.88 (s, 6H, CH_{pin}), 0.87 – 0.84 (m, 1H, $\text{CH}_{c\text{Pr}}$), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_{3i\text{Pr}}$), 0.24 (dd, $J = 9.1, 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_{c\text{Pr}}$); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 141.2, 131.9, 127.3, 126.1, 82.8, 39.6, 38.3, 25.1, 24.6, 20.5, 20.0, 16.9, 8.0; **$^{11}\text{B NMR}$** (CDCl_3 , 128 MHz) δ 32.5; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3059, 3024, 2976, 2960, 2930, 2872, 1602, 1496, 1431, 1403, 1389, 1320, 1291, 1245, 1212, 1196, 1143, 1114, 1076, 1025, 980, 961, 922, 861, 839, 817, 761, 701, 671, 578, 554; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.2213 m/z , found 286.2202 m/z .

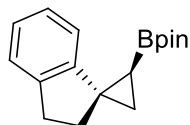


15v
 1D-NOESY



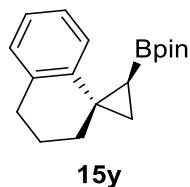


(±)-4,4,5,5-tetramethyl-2-((1*S*,2*R*,3*R*)-2-methyl-3-phenylcyclopropyl)-1,3,2-dioxaborolane (**15w**). Compound (**15w**) was synthesized using **general procedure G** with trans-β-methylstyrene (52 μL, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (26%) and diastereoisomeric ratio (1:1) were determined by ¹H-NMR analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/Et₂O 95:5) to afford a colourless oil (26 mg, 25% yield) as a mixture of diastereoisomers (1:1). **R_f** = 0.45 (hexanes/Et₂O 95:5); *Mixture of diastereoisomers*: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.17 (m, 6H, ArH), 7.14 – 7.08 (m, 2H, ArH), 7.07 – 7.04 (m, 2H, ArH), 2.03 (dd, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H, *trans*, CH_{*cPr*}), 1.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, *cis*, CH_{*cPr*}), 1.71 – 1.64 (m, 1H, *trans*, CH_{*cPr*}), 1.39 (tt, *J* = 14.8, 4.7 Hz, 1H, *cis*, CH_{*cPr*}), 1.28 (m, 3H, *cis*, CH₃), 1.27 (s, 6H, *trans*, CH_{*pin*}), 1.24 (s, 6H, *trans*, CH_{*pin*}), 1.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, *trans*, CH₃), 1.02 (s, 6H, *cis*, CH_{*pin*}), 0.89 (s, 6H, *cis*, CH_{*pin*}), 0.45 (dd, *J* = 9.8, 6.2 Hz, 1H, *cis*, CH_{*cPr*}), 0.21 (dd, *J* = 10.3, 6.7 Hz, 1H, *trans*, CH_{*cPr*}); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 144.0, 141.2, 128.7, 128.4, 127.8, 125.7, 125.6, 125.4, 83.3, 83.0, 30.8, 30.2, 25.3, 25.0, 24.7, 24.5, 24.3, 19.8, 17.4, 16.0, 12.8, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation; **¹¹B NMR** (CDCl₃, 128 MHz) δ 32.8; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2978, 2952, 2928, 2870, 1604, 1499, 1435, 1388, 1379, 1320, 1273, 1219, 1144, 1100, 967, 859, 739, 697; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₆H₂₃BO₂Na [M+Na]⁺ : 281.1683 *m/z*, found 281.1682 *m/z*.

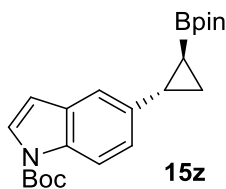


15x

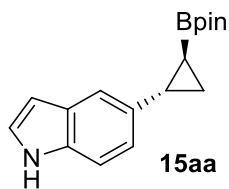
(±)-2-((1*S*,2*S*)-2',3'-dihydrospiro[cyclopropane-1,1'-inden]-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**4v**). Compound (**4v**) was synthesized using **general procedure G** with 1-methylene-2,3-dihydro-1*H*-indene (52 mg, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μ mol). Yield (70%) was determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. Diastereoisomeric ratio could not be determined on the crude mixture. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 95:5) to afford a colourless oil (62 mg, 57% yield) as a mixture of diastereoisomers (1.4:1). **Rf** = 0.37 (hexanes/ Et_2O 95:5); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.04 (m, 3H, ArH), 6.70 – 6.68 (m, 1H, ArH), 3.06 – 2.94 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 2.31 (ddd, $J = 13.1, 6.3, 4.4$ Hz, 1H, CH_2), 2.17 (ddd, $J = 13.2, 8.7, 5.6$ Hz, 1H, CH_2), 1.25 (s, 12H, CH_{pin}), 1.23 – 1.21 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.20 – 1.16 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.49 – 0.45 (m, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 148.4, 143.9, 126.6, 125.9, 124.2, 118.4, 83.2, 38.2, 32.6, 30.9, 25.2, 24.8, 21.8, 11.1. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.04 (m, 3H, ArH), 6.70 – 6.68 (m, 1H, ArH), 3.11 (dt, $J = 16.5, 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 2.90 (ddd, $J = 15.6, 9.0, 2.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 2.39 – 2.33 (m, 1H, CH_2), 1.96 (ddd, $J = 12.2, 8.5, 2.9$ Hz, 1H, CH_2), 1.41 (dd, $J = 8.0, 4.1$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.24 – 1.23 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.15 (s, 6H, CH_{pin}), 1.12 (s, 6H, CH_{pin}), 0.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 145.8, 145.0, 125.8, 125.5, 124.0, 121.9, 83.3, 34.1, 33.5, 30.7, 25.2, 24.9, 18.1, 13.9; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz) δ 32.3; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3066, 297, 2934, 2857, 1606, 1480, 1451, 1431, 1406, 1370, 1358, 1318, 1271, 1235, 1213, 1141, 1113, 1088, 1064, 1026, 970, 952, 853, 753, 722, 697, 669, 578, 437; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270.1900 m/z , found 270.1891 m/z .



(±)-2-((1*S*,2*S*)-3',4'-dihydro-2'H-spiro[cyclopropane-1,1'-naphthalen]-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**15y**). Compound (**15y**) was synthesized using **general procedure G** with 1-methylene-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (58 mg, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μ mol). Yield (82%) and diastereoisomeric ratio (1:2.1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 95:5) to afford a colourless oil (80 mg, 71% yield) as a mixture of diastereoisomers (1:2.6). **Rf** = 0.45 (hexanes/ Et_2O 95:5); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.09 – 6.97 (m, 3H, ArH), 6.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 2.91 – 2.84 (m, 2H, CH_2Bn), 1.91 – 1.81 (m, 4H, 2* CH_2), 1.34 (dd, J = 9.7, 4.0 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.25 (d, J = 3.4 Hz, 12H, CH_{pin}), 1.09 (dd, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.41 (dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 142.1, 137.5, 128.9, 126.1, 124.9, 121.7, 83.3, 31.6, 30.9, 25.2, 24.7, 24.7, 22.6, 22.5, 15.2. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.09 – 6.97 (m, 3H, ArH), 6.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 2.95 – 2.89 (m, 1H, CH_2Bn), 2.84 – 2.81 (m, 1H, CH_2Bn), 2.13 – 1.99 (m, 2H, CH_2), 1.86 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.64 (dd, J = 7.3, 4.5 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.01 (dd, J = 9.5, 4.5 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.97 (d, J = 2.1 Hz, 12H, CH_{pin}), 0.24 (dd, J = 9.5, 7.5 Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 139.4, 138.9, 128.2, 125.4, 124.8, 83.1, 37.0, 29.9, 27.3, 26.1, 25.9, 24.8, 22.4, 16.8; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz) δ 32.7; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3062, 2976, 2928, 2859, 1491, 1454, 1431, 1406, 1370, 1354, 1243, 1215, 1142, 1112, 1098, 1059, 961, 849, 753, 723, 702, 672, 579, 521, 456; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 284.2057 m/z , found 284.2052 m/z .

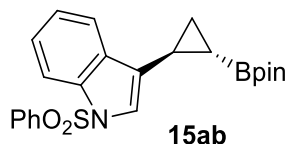


(±)-*tert*-butyl 5-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**15z**). Compound (**15z**) was synthesized using **general procedure G** with *tert*-butyl 5-vinyl-1*H*-indole-1-carboxylate (87 mg, 0.36 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (352 mg, 0.89 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (311 μ L, 1.79 mmol) and xanthone (3.51 mg, 17.9 μ mol). Yield (82%) and diastereoisomeric ratio (3:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 85:15) to afford a colourless oil (98 mg, 72% yield) as a mixture of diastereoisomers (3.4:1). **Rf** = 0.22 (hexanes/ Et_2O 90:10); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H, ArH), 7.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.05 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H, ArH), 6.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, ArH), 2.21 (dt, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.66 (s, 9H, CH_{Boc}), 1.26 (s, 6H, CH_{pin}), 1.25 (s, 6H, CH_{pin}), 1.19 – 1.15 (m, 1H, CH_{cPr}), 1.03 (ddd, $J = 9.2, 5.3, 3.7$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.32 (ddd, $J = 9.7, 6.6, 5.8$ Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 149.9, 135.0, 130.8, 126.9, 126.2, 122.6, 118.0, 115.0, 107.2, 83.6, 83.2, 28.3, 24.9, 24.9, 22.1, 15.0, 5.6. *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 8.36 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 2H, ArH), 7.74 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.7$ Hz, 2H, ArH), 7.41 – 7.37 (m, 1H, ArH), 2.43 (ddd, $J = 9.9, 7.9, 6.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.66 (s, 9H, CH_{Boc}), 1.13 (dd, $J = 6.6, 2.6$ Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.99 (s, 6H, CH_{pin}), 0.83 (s, 6H, CH_{pin}), 0.46 (td, $J = 9.4, 7.2$ Hz, 1H, CH_{cPr}), one of the H of the cyclopropane ring was not detected due to superposition with one of the methyl groups; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 137.7, 126.0, 125.9, 124.1, 120.5, 118.1, 114.35, 107.3, 83.5, 83.0, 25.0, 24.5, 21.9, 9.49, 3.5; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz) δ 33.8; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2977, 2929, 2871, 1731, 1666, 1609, 1475, 1459, 1436, 1414, 1370, 1321, 1285, 1253, 1219, 1163, 1143, 1131, 1083, 1040, 1023, 948, 858, 765, 756, 724, 671; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{BNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.2377 m/z , found 383.2372 m/z .

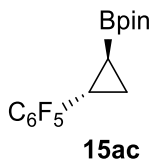


(±)-5-((1*S*,2*S*)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl)-1*H*-indole

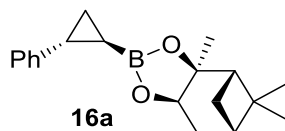
(15aa). Compound **(15aa)** was synthesized using **general procedure G** with 5-vinyl-1*H*-indole (54 mg, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μ mol). Yield (77%) and diastereoisomeric ratio (3:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 80:20) to afford a colourless oil (75 mg, 66% yield) as a mixture of diastereoisomers (4.2:1). **Rf** = 0.19 (hexanes/ Et_2O 80:20); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (bs, 1H, **NH**), 7.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H, **ArH**), 7.28 – 7.23 (m, 1H, **ArH**), 7.19 – 7.15 (m, 1H, **ArH**), 6.96 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H, **ArH**), 6.46 (ddd, J = 3.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H, **ArH**), 2.25 (dt, J = 8.1, 5.5 Hz, 1H, **CH_{cPr}**), 1.27 (s, 6H, **CH_{pin}**), 1.26 (s, 6H, **CH_{pin}**), 1.15 (ddd, J = 8.0, 6.7, 3.6 Hz, 1H, **CH_{cPr}**), 1.04 (ddd, J = 9.1, 5.3, 3.6 Hz, 1H, **CH_{cPr}**), 0.32 (ddd, J = 9.7, 6.6, 5.7 Hz, 1H, **CH_{cPr}**); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 134.5, 128.1, 124.5, 120.8, 117.8, 110.9, 102.3, 83.2, 24.9, 24.8, 22.4, 14.8, 5.1; *Minor diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H, **NH**), 7.51 (s, 1H, **ArH**), 7.28 (s, 1H, **ArH**), 7.27 (s, 1H, **ArH**), 7.25 (s, 1H, **ArH**), 7.15 – 7.13 (m, 1H, **ArH**), 2.47 (ddd, J = 9.9, 8.1, 6.3 Hz, 1H, **CH_{cPr}**), 1.31 (d, J = 3.1 Hz, 1H, **CH_{cPr}**), 1.12 – 1.09 (m, 1H, **CH_{cPr}**), 0.98 (s, 6H, **CH_{pin}**), 0.79 (s, 6H, **CH_{pin}**), 0.44 (qd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H, **CH_{cPr}**); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 134.6, 132.2, 127.8, 124.1, 120.3, 110.2, 102.4, 82.9, 24.6, 24.5, 22.1, 9.3; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz) δ 33.8; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3412, 3352, 2976, 2929, 1734, 1580, 1437, 1413, 1318, 1216, 1142, 1112, 1008, 969, 947, 857, 796, 765, 724, 671; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 283.1853 m/z , found 283.1856 m/z .



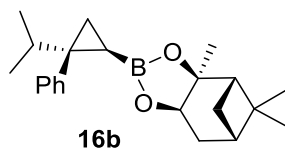
(±)-1-(phenylsulfonyl)-3-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl-1H-indole (15ab). Compound **(15ab)** was synthesized using **general procedure G** with 1-(phenylsulfonyl)-3-vinyl-1H-indole (54 mg, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**7**) (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μ mol). Yield (62%) and diastereoisomeric ratio (2.2:1) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 85:15) to afford a colourless oil (87 mg, 51% yield) as a mixture of diastereoisomers (1.2:1). $\text{Rf} = 0.18$ (hexanes/ Et_2O 90:10); *Mixture of diastereoisomers*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 – 7.94 (m, 1H, *trans*, ArH), 7.95 – 7.93 (m, 1H, *cis*, ArH), 7.93 – 7.91 (m, 1H, *trans*, ArH), 7.95 – 7.93 (m, 1H, *trans*, ArH), 7.92 – 7.90 (m, 1H, *cis*, ArH), 7.85 – 7.83 (m, 1H, *cis*, ArH), 7.66 – 7.65 (m, 1H, *cis*, ArH), 7.59 – 7.57 (m, 1H, *trans*, ArH), 7.52 – 7.50 (m, 1H, *trans*, ArH), 7.50 – 7.49 (m, 1H, *cis*, ArH), 7.45 – 7.43 (m, 1H, *trans*, ArH), 7.43 – 7.39 (m, 2H, *cis*, ArH), 7.33 – 7.32 (m, 1H, *trans*, ArH), 7.30 – 7.28 (m, 1H, *trans*, ArH), 7.28 – 7.26 (m, 1H, *cis*, ArH), 7.26 – 7.24 (m, 1H, *cis*, ArH), 7.24 – 7.22 (m, 1H, *trans*, ArH), 7.22 – 7.21 (m, 1H, *cis*, ArH), 7.21 – 7.20 (m, 1H, *trans*, ArH), 2.19 – 2.12 (m, 1H, *cis*, CH_{cPr}), 2.09 – 2.03 (m, 1H, *trans*, CH_{cPr}), 1.27 (s, 12H, *trans*, CH_{pin}), 1.18 – 1.15 (m, 1H, *trans*, CH_{cPr}), 1.15 – 1.11 (m, 2H, *cis*, CH_{cPr}), 0.97 – 0.92 (m, 1H, *trans*, CH_{cPr}), 0.86 (s, 6H, *cis*, CH_{pin}), 0.61 (s, 6H, *cis*, CH_{pin}), 0.46 (td, $J = 9.4, 7.1$ Hz, 1H, *cis*, CH_{cPr}); 0.25 (ddd, $J = 9.7, 6.5, 5.8$ Hz, 1H, *trans*, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 138.8, 138.4, 135.5, 135.2, 133.8, 133.7, 132.4, 131.6, 129.3, 129.3, 127.0, 126.8, 125.9, 124.9, 124.7, 123.7, 123.3, 123.1, 121.5, 120.2, 119.8, 113.8, 113.5, 83.4, 83.0, 24.9, 24.8, 24.7, 24.2, 12.7, 12.6, 11.8, 9.1, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadrupolar relaxation; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz) δ 33.5; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3119, 3067, 2976, 2926, 2857, 1446, 1418, 1368, 1322, 1275, 1215, 1173, 1143, 1123, 1092, 1018, 979, 920, 857, 765, 743, 720, 685, 595, 571, 552; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BNO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423.1785 m/z , found 423.1796 m/z .



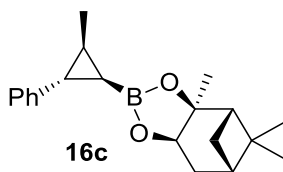
(±)-2-((1*S*,2*S*)-2-(4-fluorophenyl)cyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (15ac). Compound **(15ac)** was synthesized using **general procedure G** with 2,3,4,5,6-pentafluorostrene, (55.2 μL, 0.40 mmol), 2-(diiodomethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (394 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL, 2.00 mmol) and xanthone (3.92 mg, 20.0 μmol). Yield (32%) and diastereoisomeric ratio (5:1) were determined by ¹H-NMR analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/Et₂O 95:5) to afford a colourless oil (21 mg, 15% yield) as a mixture of diastereoisomers (5:1). **R_f** = 0.59 (hexanes/Et₂O 95:5); *Major diastereoisomer*: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 2.02 (dt, *J* = 8.2, 5.8 Hz, 1H), 1.34 – 1.32 (m, 1H), 1.25 (s, 12H), 1.19 – 1.15 (m, 1H), 0.48 (ddd, *J* = 9.9, 6.9, 6.2 Hz, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 83.7, 24.8, 24.8, 11.5, 11.4, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadropolar relaxation.; **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -144.25 (dd, *J* = 21.8, 7.4 Hz), -158.55 (t, *J* = 21.0 Hz), -163.67 (td, *J* = 21.4, 7.1 Hz). *Minor diastereoisomer*: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.43 – 1.38 (m, 1H), 1.12 (s, 6H), 1.02 (s, 6H), 0.92 (m, 1H), 0.56 – 0.51 (m, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 83.3, 24.6, 11.5, 11.4, the carbon directly attached to the boron atom was not detected due to quadropolar relaxation; **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -140.32 (dd, *J* = 22.4, 7.7 Hz), -158.41 (t, *J* = 20.8 Hz), -164.65 (td, *J* = 21.4, 6.9 Hz); **¹¹B NMR** (CDCl₃, 128 MHz) δ 33.0; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) : 2980, 2932, 2875, 1730, 1654, 1521, 1496, 1441, 1417, 1372, 1224, 1143, 969, 915, 882, 856, 681, 672; **HRMS** (APCI, Pos) : calcd for C₁₅H₁₇BF₅O₂ [M+H]⁺ : 334.1273 *m/z*, found 334.12760 *m/z*.



(±)-(3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-3*a*,5,5-trimethyl-2-((1*R*,2*R*)-2-phenylcyclopropyl)hexahydro-4,6-methanobenzo[*d*][1,3,2]dioxaborole (**16a**). Compound (**16a**) was synthesized using **general procedure G** with styrene (46 μL , 0.40 mmol), (3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-2-(diiodomethyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[*d*] [1,3,2]dioxaborole (**13**) (446 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL , 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (89%) and *trans/cis* ratio (3:1) (diastereomeric ratio for *trans* (1:1) and diastereomeric ratio for *cis* (1:1)) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/ Et_2O 95:5) to afford a colourless oil (107 mg, 90% yield) as a mixture of diastereoisomers (*trans/cis*) (4.7:1). **Rf** = 0.40 (hexanes/ Et_2O 95:5); *Major diastereoisomer*: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.20 (m, 2H, ArH), 7.15 – 7.08 (m, 3H, ArH), 4.27 (dt, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H, CH-O), 2.33 (dddd, J = 12.9, 8.7, 4.4, 2.3 Hz, 1H, CH_{cPr}), 2.24 – 2.19 (m, 1H, CH), 2.15 – 2.09 (m, 1H, CH_2), 2.06 – 2.01 (m, 1H, CH), 1.94 – 1.89 (m, 1H, CH_2), 1.86 – 1.81 (m, 1H, CH_2), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 1.29 (d, J = 2.6 Hz, 3H, CH_3), 1.19 – 1.13 (m, 2H, CH_{cPr} & CH_2), 1.06 – 1.00 (m, 1H, CH_{cPr}), 0.84 (s, 3H, CH_3), 0.33 (dddd, J = 9.8, 6.7, 5.6, 1.1 Hz, 1H, CH_{cPr}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 144.0, 143.5, 143.5, 129.6, 129.0, 128.7, 128.4, 128.4, 128.4, 127.9, 127.8, 126.4, 125.8, 125.8, 125.7, 125.7, 86.7, 85.7, 85.7, 85.7, 85.5, 78.6, 77.9, 77.6, 77.5, 51.5, 51.5, 51.2, 51.1, 39.6, 39.5, 39.4, 39.4, 39.3, 38.7, 38.5, 38.3, 38.1, 38.0, 35.7, 35.4, 35.1, 28.7, 28.7, 28.5, 28.4, 27.2, 27.1, 26.5, 26.4, 26.2, 26.1, 24.1, 24.0, 22.3, 22.0, 21.7, 15.3, 15.0, 9.4, 9.1, 5.4; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl_3 , 128 MHz) δ 32.3; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3064, 3025, 2984, 2969, 2917, 2870, 1605, 1442, 1418, 1367, 1284, 1202, 1078, 1031, 921, 879, 835, 758, 697, 66; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 297.2020 m/z , found 297.2019 m/z .



(±)- (3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-2-((1*R*,2*S*)-2-isopropyl-2-phenylcyclopropyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[*d*][1,3,2]dioxaborole (**16b**). Compound (**16b**) was synthesized using **general procedure G** with (3-methylbut-1-en-2-yl) (59 mg, 0.40 mmol), (3*aS*,4*S*,6*S*,7*aR*)-2-(diiodomethyl)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[*d*][1,3,2]dioxaborole (**13**) (446 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μ L, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μ mol). Yield (63%) and *trans/cis* ratio (> 20:1) (diastereomeric ratio for *trans* (1:1) and diastereomeric ratio for *cis* (1:1)) were determined by $^1\text{H-NMR}$ analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/Et₂O 98:2) to afford a colourless oil (87 mg, 64% yield) as a mixture of diastereoisomers (*trans/cis*) (> 20:1). **R_f** = 0.67 (hexanes/Et₂O 95:5); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.13 (m, 5H, ArH), 3.92 (ddd, *J* = 93.8, 8.8, 2.1 Hz, 1H, CH-O), 2.39 – 2.25 (m, 1H, CH), 2.16 – 1.98 (m, 2H, CH₂), 1.94 – 1.84 (m, 2H, CH₂), 1.80 – 1.76 (m, 1H, CH), 1.72 – 1.60 (m, 1H, CH), 1.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H, CH₃), 1.22 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, CH₃), 1.15 – 1.11 (m, 1H, CH), 0.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H, CH₃), 0.91 – 0.87 (m, 2H, CH_{*cPr*}), 0.82 (dd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 3H, CH₃), 0.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H, CH₃), 0.27 (dt, *J* = 9.0, 7.2 Hz, 1H, CH_{*cPr*}); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl₃) δ 141.2, 141.1, 131.9, 131.8, 127.4, 127.3, 126.2, 126.1, 86.7, 85.6, 85.2, 78.6, 77.6, 51.5, 51.3, 51.2, 39.7, 39.6, 39.6, 39.5, 39.4, 38.5, 38.4, 38.2, 38.2, 38.1, 35.5, 35.4, 35.3, 28.7, 28.4, 28.3, 27.2, 27.1, 26.5, 26.4, 26.2, 24.1, 24.1, 24.0, 20.5, 20.4, 20.1, 20.0, 17.3, 17.2, 7.8; $^{11}\text{B NMR}$ (CDCl₃, 128 MHz) δ 31.50; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2985, 2956, 2918, 2970, 1495, 1445, 1433, 1405, 1376, 1365, 1330, 1282, 1239, 1189, 1122, 1077, 1055, 1030, 938, 922, 883, 844, 761, 701, 669, 555; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₂₂H₃₁BO₂Na [M+Na]⁺ : 361.2309 *m/z*, found 361.2321 *m/z*.

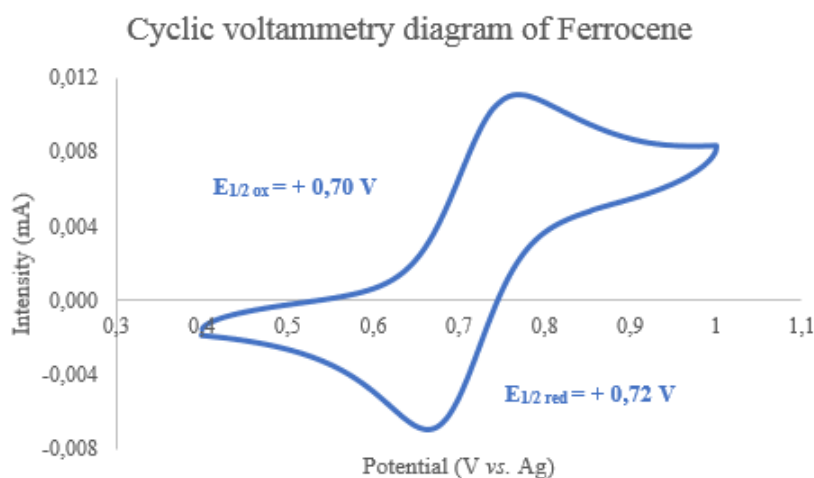


(±)- (3a*S*,4*S*,6*S*)-3a,5,5-trimethyl-2-((1*R*,2*S*,3*S*)-2-methyl-3-phenylcyclopropyl)hexahydro-4,6-methanobenzo[*d*][1,3,2]dioxaborole (**16c**). Compound (**16c**) was synthesized using **general procedure G** with *trans*-β-methylstyrene (52 μL, 0.40 mmol), (3a*S*,4*S*,6*S*,7a*R*)-2-(diiodomethyl)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[*d*] [1,3,2]dioxaborole (**13**) (446 mg, 1.00 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (348 μL, 2.00 mmol) and xanthone (4 mg, 20.0 μmol). Yield (48%) and *trans/cis* ratio (1:1) (diastereomeric ratio for *trans* (1:1) and diastereomeric ratio for *cis* (1:1)) were determined by ¹H-NMR analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/Et₂O 95:5) to afford a pale yellow oil (58 mg, 47% yield) as a mixture of diastereoisomers (1:1). *R_f* = 0.36 (hexanes/Et₂O 95:5); *Mixture of diastereoisomers* : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.17 (m, 6H, ArH), 7.13 – 7.05 (m, 4H, ArH), 4.37 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H, CH-O), 4.28 (ddd, *J* = 8.6, 6.6, 1.9 Hz, 1H, CH-O), 4.01 (ddd, *J* = 34.4, 8.8, 2.1 Hz, 1H, CH-O), 2.39 – 2.31 (m, 2H, CH_{*cPr*}), 2.29 – 2.23 (m, 1H, CH), 2.20 – 2.14 (m, 1H, CH), 2.10 – 2.05 (m, 2H, CH₂), 2.05 – 1.99 (m, 1H, CH), 1.95 – 1.88 (m, 4H, 2*CH₂), 1.87 – 1.80 (m, 2H, CH₂), 1.76 – 1.68 (m, 1H, CH), 1.67 – 1.60 (m, 1H, CH_{*cPr*}), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.24 (dd, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 3H, CH₃), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.13 (d, *J* = 9.7 Hz, 3H, CH₃), 0.85 (s, 6H, 2*CH₃), 0.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H, CH₃), 0.59 (dd, *J* = 15.8, 10.4 Hz, 1H, CH_{*cPr*}), 0.47 (ddd, *J* = 9.8, 6.2, 2.4 Hz, 1H, CH_{*cPr*}), 0.25 (dt, *J* = 10.2, 6.3 Hz, 1H, CH_{*cPr*}); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.0, 144.0, 143.9, 141.2, 141.1, 129.6, 128.7, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 127.8, 127.8, 126.4, 125.7, 125.6, 125.6, 125.4, 86.7, 85.8, 85.6, 85.4, 78.7, 77.9, 77.8, 77.6, 77.5, 57.0, 51.5, 51.4, 51.2, 51.1, 39.8, 39.7, 39.5, 39.4, 39.4, 38.5, 38.3, 38.2, 38.1, 38.0, 35.9, 35.7, 35.4, 35.4, 35.1, 30.9, 30.7, 30.4, 30.4, 29.8, 29.0, 28.9, 28.7, 28.5, 28.4, 27.2, 27.2, 27.1, 26.7, 26.6, 26.4, 26.1, 26.1, 24.1, 24.1, 24.1, 24.0, 24.0, 19.9, 19.8, 17.8, 17.5, 16.1, 16.1, 12.6; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz) δ 31.5; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2968, 2919, 2870, 1604, 1498, 1431, 1407, 1389, 1330, 1283, 1240, 1225, 1203, 1122, 1077, 1032, 878, 739, 697; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₂₀H₂₈BO₂ [M+H]⁺ : 310.2213 *m/z*, found 310.2214 *m/z*.

Cyclic voltammetry experiments

Cyclic voltammetry experiments were performed on a VMP-3 BioLogic potentiostat with a platinum working electrode, a platinum wire counter electrode and a silver wire quasi-reference electrode (AgQRE) referenced to SCE using ferrocene (Fc) as an internal standard (+ 0,38 V vs. SCE).³⁹ The measurements were carried out under nitrogen using a solution of sample with a concentration of 1.0 mM in degassed acetonitrile containing [N(Bu)₄]PF₆ as a supporting electrolyte (0.10 M). Each solution was degassed by purging with nitrogen for 10 min before measurements. Each measurement was conducted with a scan rate of 100 mV/s at room temperature under nitrogen atmosphere without stirring. The half-peak potentials ($E_{1/2}$) were determined as the voltage at half the current of the local maximum current (I_{\max}) (for oxidation) or of the local minimum current (I_{\min}) (for reduction) using EC-Lab V10.40 as a processing software.

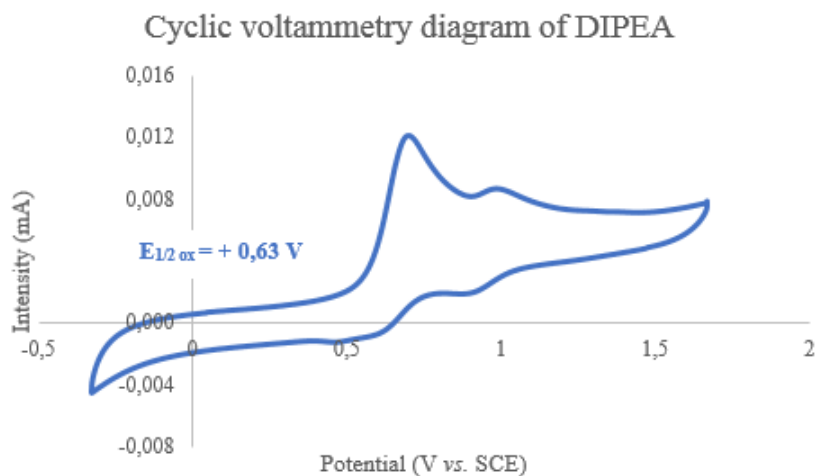
Ferrocene



The $E_{1/2}(\text{Fc}^+/\text{Fc})$ was determined to be + **0,71 V vs. Ag**.

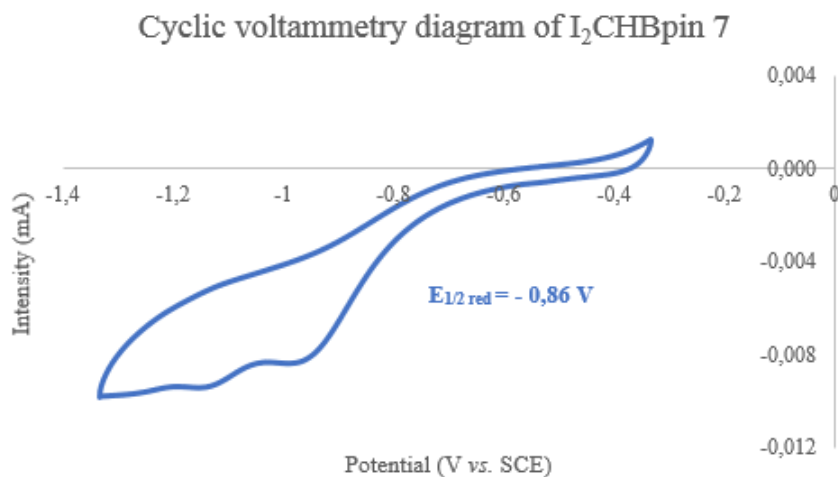
³⁹ Pavlishchuk, V. V.; Addison, A. W. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 298, 97.

Hünig's base (DIPEA)



The measured half-peak oxidation potential was +0,96 V vs. Ag, which gives after corrections + **0,63 V** vs. SCE.

I₂CHBpin 7



The measured half-peak reduction potential was -0,53 V vs. Ag which gives after corrections - **0,86 V** vs. SCE.

Stern-Volmer experiments

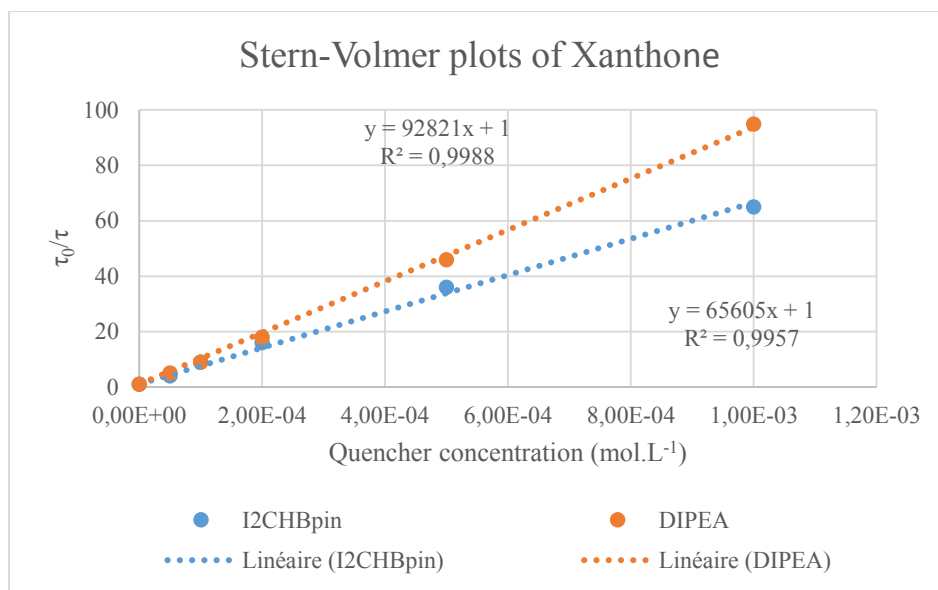
Emission lifetime measurements were taken at ambient temperature using an Edinburgh LP920 Laser Flash Photolysis/Transient absorption spectrometer and a Continuum Surelite SLI-10 Nd:YAG laser with Horizon OPO (optical parametric oscillator). Measurements were fitted to single exponential decay.

Stern-Volmer fluorescence quenching studies were carried out using a 1.25×10^{-4} M solution of xanthone and variable concentrations of either DIPEA or I₂CHBpin ranging from 0 to 1.00×10^{-3} M in degassed acetonitrile. The solutions were irradiated at 340 nm and the phosphorescence was measured at 590 nm.

Stern-Volmer constants were determined using Stern-Volmer equation (dynamic quenching):

$$\frac{I_0}{I} = \frac{\tau_0}{\tau} = kq * \tau_0 * [Q] = K_{sv} * [Q]$$

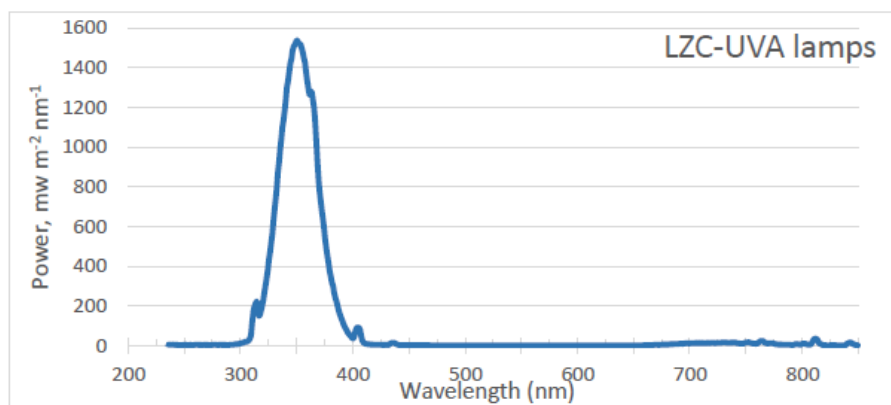
where I_0 is the phosphorescence intensity without quencher, I is the intensity in the presence of quencher, τ_0 is the lifetime without quencher, τ is the lifetime in the presence of quencher, kq is the bimolecular quenching constant and K_{sv} is the Stern-Volmer constant.



Under these conditions, DIPEA quenched photoexcited xanthone with a Stern-Volmer constant of 92821 M^{-1} and a bimolecular quenching constant of $1.31 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ and I_2CHBpin quenched photoexcited xanthone with a Stern-Volmer constant of 65605 M^{-1} and a bimolecular quenching constant of $9.28 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Both bimolecular quenching constant are in the 10^{10} range, meaning that electron transfers are controlled by diffusion and therefore really efficient. Electron transfers from DIPEA to excited xanthone and from excited xanthone to I_2CHBpin are possible. As 5 equivalents of DIPEA are used compared to 2.5 equivalents of I_2CHBpin and $k_q(\text{DIPEA}) > k_q(\text{I}_2\text{CHBpin})$, excited xanthone should react faster with DIPEA. Nevertheless, both photoinduced electron transfers occur.

Specifications of UV-A lamps

UVA-lamps were purchased from Luzchem.⁴⁰



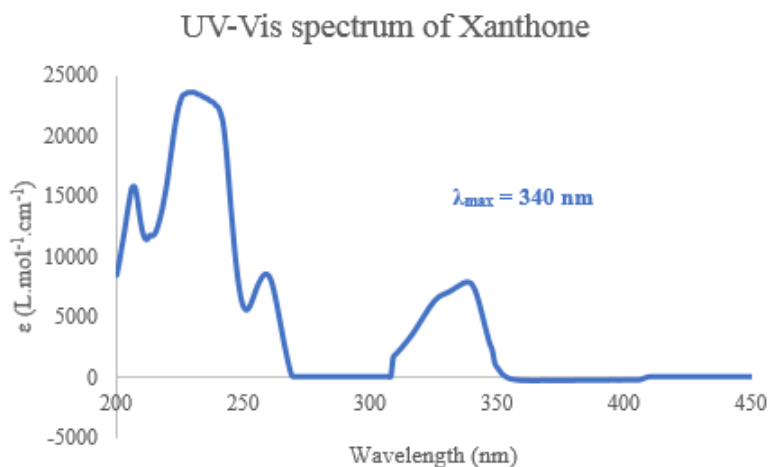
Region	Range, nm	Dose $\text{mw} \cdot \text{m}^{-2}$	% energy
UVA	315-400	63,590	94%
UVB	280-315	1,130	2%
UVC	235-280	200	<1%
Visible	400-700	1,220	2%
NIR	700-850	1,520	2%

⁴⁰ <https://www.luzchem.com>

Absorbance UV-Vis spectra

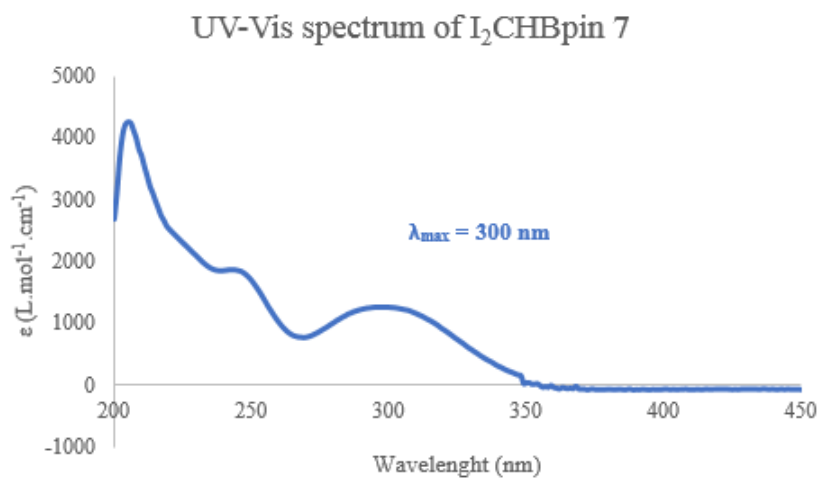
Absorbance UV-Vis spectra were recorded with Varian Cary 5000 UV-Vis-NIR spectrophotometer in a quartz cuvette.

Xanthone



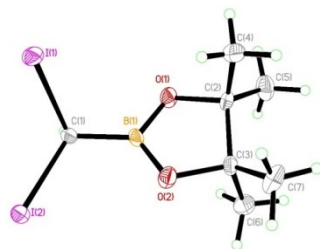
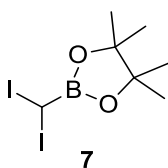
UV-visible absorption spectrum of xanthone in acetonitrile ($1,25 \cdot 10^{-4} \text{ M}$)

I₂CHBpin 7



UV-visible absorption spectrum of I₂CHBpin in acetonitrile ($1,2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$)

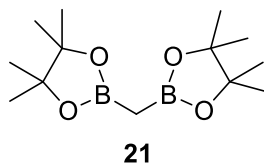
X-Ray data of compound (7)



Identification code	7
Empirical formula	C ₇ H ₁₃ BO ₂ I ₂
Formula weight	393.78
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	6.8628(7)
b/Å	19.7443(19)
c/Å	9.1054(8)
α/°	90
β/°	111.017(3)
γ/°	90
Volume/Å ³	1151.71(19)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	2.271
μ/mm ⁻¹	28.576
F(000)	728.0
Crystal size/mm ³	0.24 × 0.08 × 0.08
Radiation	GaKα (λ = 1.34139)
2θ range for data collection/°	9.856 to 121.378
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -23 ≤ k ≤ 25, -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected	20147
Independent reflections	2603 [R _{int} = 0.0600, R _{sigma} = 0.0320]
Data/restraints/parameters	2603/0/113
Goodness-of-fit on F ²	1.488
Final R indexes [I ≥ 2σ (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 Å ⁻³	2.83/-1.58

Annexe 3 : partie expérimentale du chapitre 5

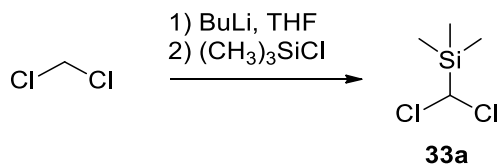
Synthesis of *bis*-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methane (21)



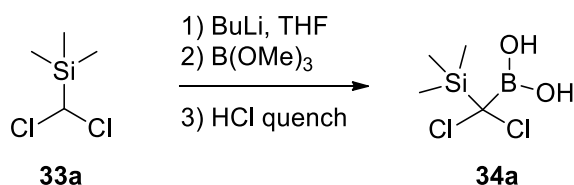
***bis*-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methane (21).** In a flame dried round bottom flask, were added copper iodide (11.0 mg, 57.5 μmol , 0.1 equiv), lithium *tert*-butoxide (115 mg, 1.44 mmol, 2.5 equiv) and *bis*-(pinacolato)diboron (292 mg, 1.15 mmol, 2 equiv). The flask was backfilled with argon. Dimethylformamide (1.73 mL) and dibromomethane (40.0 μL , 575 μmol , 1 equiv) were added under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 40 ° C for 24 h. Upon completion, the reaction mixture was diluted with diethyl ether and filtered through a short plug of Celite®. The filtrate was washed with water, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified on silica gel (hexanes/ Et_2O , 80:20) to afford the desired product (83.4 mg, 54 %) as a white solid. Product in accordance with literature characterization data.⁴¹ **R_f** = 0.56 (hexanes/ Et_2O 1:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 24H, CH_{pin}), 0.34 (s, 2H, CH_2); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 83.1, 24.9, the carbon attached to boron was not observed due to quadrupolar relaxation.

⁴¹ Sun, C. ; Potter, B. ; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6534.

Synthesis of (diiodo(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)trimethylsilane (18a)



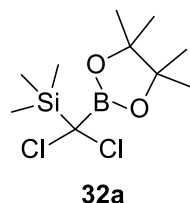
(dichloromethyl)trimethylsilane (33a). In a flame dried 100-mL threenecked round-bottom flask, was added dry dichloromethane (1.0 mL, 15.6 mmol, 1.23 equiv) in THF (20.0 mL). The mixture was cooled at $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH/liqN₂ bath), then *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (5.07 mL, 12.7 mmol, 1.00 equiv) was added dropwise *via* an addition funnel. The reaction was stirred for 40 min at this temperature, then chlorotrimethylsilane (1.69 mL, 13.3 mmol, 1.05 equiv) was added in one portion and the reaction was stirred another 40 min at $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ then 1 h at room temperature. Water was added and the reaction was extracted with ether (3 times), organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (1.51 g, 76%) as a colourless liquid. Product in accordance with the literature data.⁴² **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (s, 1H, CHCl₂), 0.23 (s, 9H, 3*CH₃); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 63.8, -4.0.



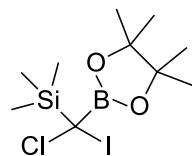
(dichloro(trimethylsilyl)methyl)boronic acid (34a). In a flame dried 10-mL threenecked round-bottom flask, was added (dichloromethyl)trimethylsilane (**33a**) (207 mg, 1.32 mmol, 1.23 equiv) in THF (1.69 mL). The mixture was cooled at $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (EtOH/liqN₂ bath), then *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (428 μL , 1.07 mmol, 1.00 equiv) was added dropwise

⁴² Yoon, K.; Son, D. Y. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 545-546, 185.

via an addition funnel. The reaction was stirred for 40 min at this temperature, then trimethyl borate (127 μL , 1.12 mmol, 1.05 equiv) was added in one portion and the reaction was stirred another 40 min at $-100\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction was quenched with 5N HCl solution (490 μL), 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 under reduced pressure to provide the crude boronic acid (227 mg, 89 %) as a colourless/whitish oil which was used without purification. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.10 (s, 2H, $\text{B}(\text{OH})_2$), 0.27 (s, 9H, $3*\text{CH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ -2.11, the carbon attached to the boron was not observed due to quadrupolar relaxation; $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ 29.1; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3549, 2961, 2903, 1413, 1284, 1252, 847, 727.



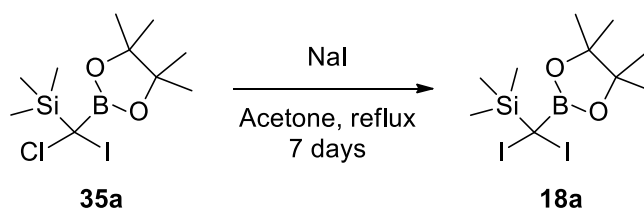
(dichloro(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)trimethylsilane (32a). Compound **(32a)** was synthesized using **general procedure D** with (dichloro(trimethylsilyl)methyl)boronic acid **(35a)** (1.30 g, 6.49 mmol, 1.00 equiv), anhydrous magnesium sulfate (781 mg, 6.49 mmol, 1.00 equiv) and pinacol (813 mg, 6.81 mmol, 1.05 equiv) in dichloromethane (5.38 mL). The desired product (1.75 g, 95%) was obtained as a white solid. The product can be purified by recrystallization in hexanes if needed or used without further purification. **Mp**: $58 - 60\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (s, 12H, CH_{pin}), 0.26 (s, 9H, $3*\text{CH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 85.6, 24.7, -3.5, the carbon attached to the boron was not observed due to quadrupolar relaxation; $^{11}\text{B NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ 30.7; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2988, 2927, 1738, 1698, 1393, 1373, 1344, 1320, 1270, 1252, 1144, 974, 848, 719.



35a

(chloroiodo(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)trimethylsilane (35a).

Compound **(35a)** was synthesized using **general procedure E** with (dichloro(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)trimethylsilane (**32a**) (1.03 g, 3.64 mmol, 1 equiv), and sodium iodide (1.25 g, 8.37 mmol, 2.3 equiv) in dry acetone (7.67 mL). The desired product (1.34 g, 98%) was obtained as a bright yellow solid. **Mp**: 66 – 68 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (s, 12H, **CH_{pin}**), 0.29 (s, 9H, 3***CH₃**); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 85.2, 24.5, 24.4, -2.3, the carbon attached to the boron was not observed due to quadrupolar relaxation; **¹¹B NMR** (160 MHz, CDCl₃) δ 31.9; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2982, 2935, 2899, 1469, 1373, 1339, 1311, 1268, 1249, 1141, 970, 846, 708, 576; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₀H₂₁BIClO₂SiNH₄ [M+NH₄]⁺: 392.0475 *m/z*, found 392.0488 *m/z*.



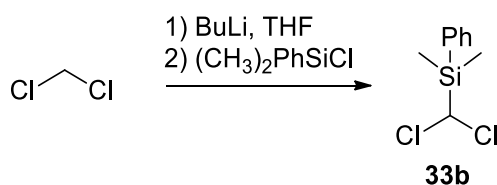
35a

18a

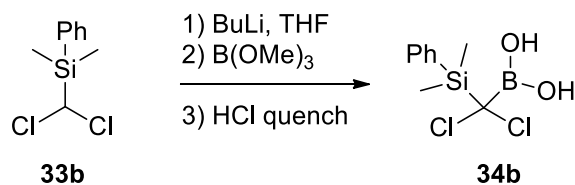
(diiodo(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)trimethylsilane (18a). In a flame-dried vial were added (chloroiodo(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)trimethylsilane (**35a**) (5.26 g, 14 mmol, 1 equiv), sodium iodide (9.05 g, 60.4 mmol, 4.3 equiv) and dry acetone (30 mL). The reaction was heated to reflux until completion (7 days). Then reaction was cooled at room temperature and was filtered through a pad of Celite® to remove salts. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane and magnesium sulfate was added to dry the solution. Then grinded sodium thiosulfate was added to quench the residual iodine. The mixture was shaken until disappearance of the orange color, filtered through a pad of Celite® and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (6.55 g, 96 %) as a pale yellow solid. The product can be

recrystallized in acetone if needed or used without further purification. **Mp**: 114 – 116 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (s, 12H, CH_{pin}), 0.31 (s, 9H, 3*CH₃); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 85.3, 24.4, -1.1, the carbon attached to the boron was not observed due to quadrupolar relaxation; **¹¹B NMR** (160 MHz, CDCl₃) δ 31.8; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2979, 2962, 2930, 2898, 1467, 1372, 1330, 1304, 1266, 1248, 1141, 969, 846, 733, 698, 619, 543 ; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₀H₂₂BI₂O₂Si [M+H]⁺: 466.9566 *m/z*, found 466.9566 *m/z*.

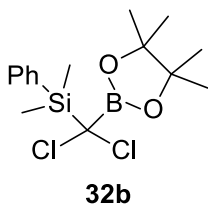
Synthesis of (dichloro(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)dimethyl(phenyl)silane (32b)



(dichloromethyl)dimethyl(phenyl)silane (33b). In a flame dried 100-mL threenecked round-bottom flask, was added dry dichloromethane (450 μL, 7.02 mmol, 1.23 equiv) in THF (20.0 mL). The mixture was cooled at -100 °C (EtOH/liqN₂ bath), then *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (2.28 mL, 5.71 mmol, 1.00 equiv) was added dropwise *via* an addition funnel. The reaction was stirred for 40 min at this temperature, then chloro(dimethyl)phenylsilane (1.01 mL, 5.99 mmol, 1.05 equiv) was added in one portion and the reaction was stirred another 40 min at -100 °C then 1 h at room temperature. Water was added and the reaction was extracted with ether (3 times), organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (898 mg, 90% wt. purity, 65%) as a dark brown liquid. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.60 (m, 2H, ArH), 7.44 – 7.38 (m, 3H, ArH), 5.40 (s, 1H, CHCl₂), 0.54 (s, 6H, 2*CH₃); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 134.6, 130.5, 128.1, 62.9, -5.6; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2962, 1428, 1258, 1085, 1027, 792, 736, 697, 654, 575, 467.



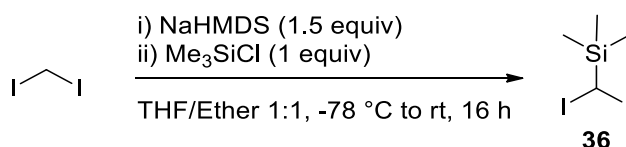
(dichloro(dimethyl(phenyl)silyl)methyl)boronic acid (34b). In a flame dried 10-mL three necked round-bottom flask, was added (dichloromethyl)dimethyl(phenyl)silane (**33b**) (937 mg, 85% wt. purity, 3.63 mmol, 1.23 equiv) in THF (4.66 mL). The mixture was cooled at $-100\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOH/liqN₂ bath), then *n*-butyllithium, 2.5 M solution in hexanes (1.18 mL, 2.95 mmol, 1.00 equiv) was added dropwise *via* an addition funnel. The reaction was stirred for 40 min at this temperature, then trimethyl borate (349 μL , 3.10 mmol, 1.05 equiv) was added in one portion and the reaction was stirred another 40 min at $-100\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction was quenched with 5N HCl solution (1.60 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 under reduced pressure to provide the crude boronic acid (1.07 g, 55% wt. purity, 42 %) as a pale yellow syrup which was used without purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 – 7.62 (m, 2H, ArH), 7.41 – 7.36 (m, 3H, ArH), 4.81 (s, 2H, B(OH)₂), 0.62 (s, 6H, 2*CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 135.0, 130.6, 128.1, -5.3, the carbon attached to the boron was not observed due to quadrupolar relaxation; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 29.1; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3565, 2961, 1427, 1256, 1026, 831, 783, 735, 696, 653, 567, 468; HRMS (ESI, Pos): calcd for C₉H₁₄BCl₂O₂Si [M+H]⁺ : 285.0047 *m/z*, found 285.0054 *m/z*.



(dichloro(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)dimethyl(phenyl)silane (32b). Compound (**32b**) was synthesized using **general procedure D** with (dichloro(dimethyl(phenyl)silyl)methyl)boronic acid (**34b**) (1.07 g, 55% wt. purity, 2.24 mmol,

1.00 equiv), anhydrous magnesium sulfate (269 mg, 2.24 mmol, 1.00 equiv) and pinacol (280 mg, 2.35 mmol, 1.05 equiv) in dichloromethane (1.86 mL). The desired product (1.04 g, 85% wt. purity, 97%) was obtained as a yellow/pale orange oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.68 (m, 2H, ArH), 7.41 – 7.36 (m, 3H, ArH), 1.22 (s, 12H, CH_{pin}), 0.59 (s, 6H, 2* CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 135.3, 130.2, 127.7, 85.5, 24.6, -4.9, the carbon attached to the boron was not observed due to quadrupolar relaxation; $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ 30.8; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3072, 2979, 2963, 1428, 1373, 1351, 1324, 1259, 1141, 1093, 1037, 973, 847, 803, 737, 699, 654, 468; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BCl}_2\text{O}_2\text{SiNH}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 362.128 m/z , found 362.1282 m/z .

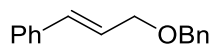
Synthesis of (diiodomethyl)trimethylsilane (36)



(diiodomethyl)trimethylsilane (36). A solution of diiodomethane (1.21 mL, 15.0 mmol, 1.5 equiv) in tetrahydrofuran (2 mL) was added dropwise to a solution of sodium bis(trimethylsilyl)amide (2.75 g, 15.0 mmol, 15 equiv) in tetrahydrofuran (21.1 mL) and diethyl ether (21.1 mL) at -78°C in the dark. The mixture was stirred for 20 min. Then chlorotrimethylsilane (1.27 mL, 10.0 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred and allowed to warm to room temperature over 18 h. Water was added and the mixture was extracted with hexanes. The combined organics were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (100% hexane) to afford the desired product (1.85 g, 54 %) as a yellow liquid. Product in accordance with the literature data.⁴³ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.44 (s, 1H, CH_2), 0.25 (s, 9H, 3* CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ -2.0, -34.1.

⁴³ Takai, K.; Kunisada, Y.; Tachibana, Y.; Yamaji, N.; Nakatani, E. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **2004**, *77*, 1581.

Preparation of starting material (37)



37

(E)-3-(benzyloxy)prop-1-en-1-ylbenzene (37). In a flame-dried round bottom flask was added sodium hydride (60% in mineral oil dispersion) (232 mg, 5.81 mmol, 1.3 equiv) in dry THF (17.9 mL). The mixture was cooled down to 0 °C (ice/water bath) and cinnamyl alcohol (577 μ L, 4.47 mmol, 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 down to 0 °C and benzyl bromide (797 μ L, 6.71 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise. The cooling bath was removed and the reaction was stirred at room temperature for 18 h. The reaction was quenched with aqueous ammonium chloride. The reaction was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 90:10) to afford the desired product (796 mg, 79 %) as a pale yellow oil. Product in accordance with the literature data.⁴⁴ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.22 (m, 10H, ArH), 6.64 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH_{alkene}), 6.34 (dt, J = 15.9, 6.0 Hz, 1H, CH_{alkene}), 4.58 (s, 2H, CH_{2Bn}), 4.24 – 4.17 (m, 2H, CH_{2allyl}); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 136.9, 132.7, 128.7, 128.6, 128.0, 127.8, 126.6, 126.2, 72.3, 70.9.

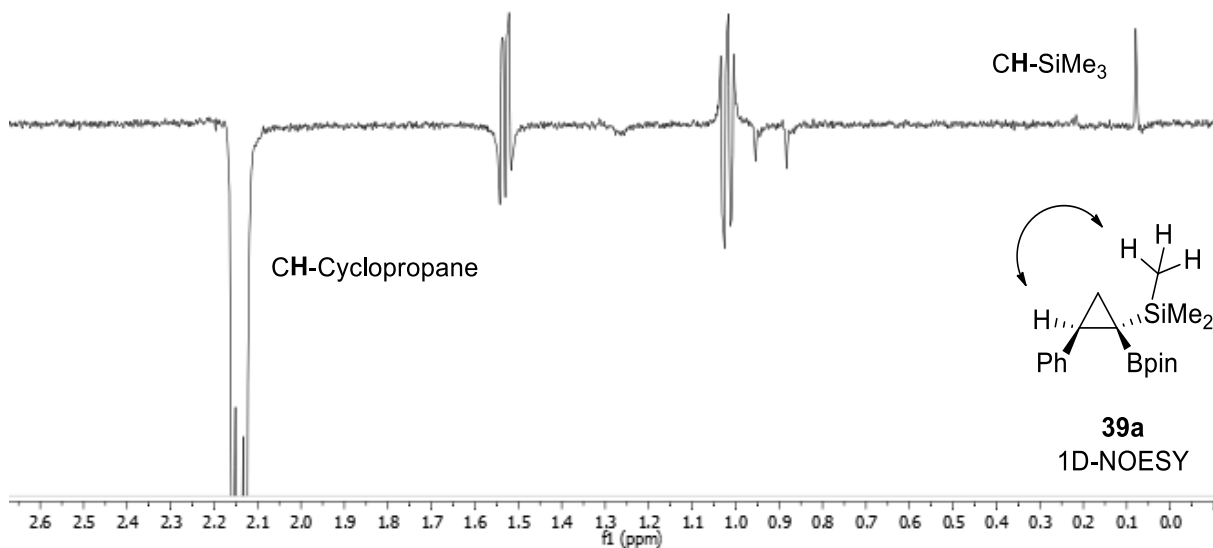
⁴⁴ Li, C.; Li, M.; Li, J.; Liao, J.; Wu, W.; Jiang, H.J. *Org. Chem.* **2017**, *82*, 10912.

Synthesis of trimethyl((1*R*,2*S*)-2-phenyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl) silane (39a)



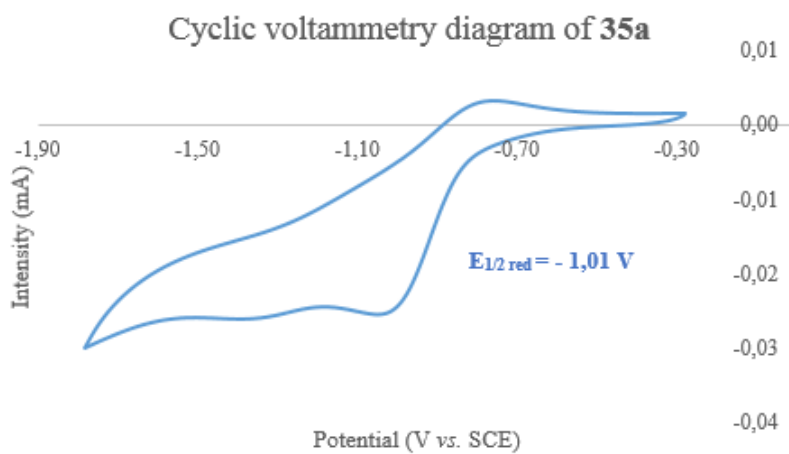
trimethyl((1*R*,2*S*)-2-phenyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclopropyl) silane (39a). In a flame dried vial were added eosin Y (2.77 mg, 4.00 μ mol, 2 mol%), sodium bisulfite (104 mg, 1.00 mmol, 5.0 equiv), (diiodo(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)trimethylsilane (**18a**) (233 mg, 0,50 mmol, 2,5 equiv), styrene (20.8 μ L, 0.20 mmol, 1.0 equiv) and distilled *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) (174 μ L, 1.00 mmol, 5.0 equiv) in degassed acetonitrile (800 μ L). The reaction mixture was degassed for 5min with argon and then stirred and irradiated with white LEDs for 16h. The reaction mixture was filtered over a short silica pad, eluted with dichloromethane. Then HCl (0.5 M) was added and the reaction mixture was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Yield (78%) and diastereoisomeric ratio (10:1) were determined by ¹H-NMR analysis of the crude mixture using triphenylmethane as internal standard. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether 100%) to afford the desired product as a colourless oil. The product still contained some unknown impurities so the isolated yield could not be calculated but the product could be characterized. **R_f** = 0.11 (100% hexanes); *Major diastereoisomer*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22 – 7.20 (m, 3H, ArH), 7.13 – 7.09 (m, 2H, ArH), 2.12 (dd, *J* = 7.0, 5.0 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.50 (dd, *J* = 4.9, 3.7 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.99 (dd, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 1H, CH_{cPr}), 0.93 (s, 6H, CH_{pin}), 0.86 (s, 6H, CH_{pin}), 0.05 (s, 9H, 3*CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.5, 128.8, 127.9, 125.8, 82.7, 25.0, 24.6, -2.2, the carbon attached to the boron was not observed due to quadrupolar relaxation; *Minor diastereoisomer*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22 – 7.20 (m, 3H, ArH), 7.13 – 7.09 (m, 2H, ArH), 2.50 (dd, *J* = 7.0, 5.8 Hz, 1H, CH_{cPr}), 1.23 (s, 6H, CH_{pin}), 1.22 (s, 6H, CH_{pin}), 1.15 (dd, *J* = 5.3, 3.1 Hz, 1H, CH_{cPr}), -0.29 (s, 9H, 3*CH₃), one of the H of the cyclopropane ring was not detected; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 130.4, 129.6, 128.4, 127.8, 126.4, 84.1, 25.2, 24.7, -0.1, the carbon attached to the boron was not observed due to

quadrupolar relaxation; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ 32.7; FTIR (cm^{-1}) (neat): 2977, 955, 2898, 1603, 1496, 1360, 1331, 1302, 1247, 1145, 1118, 959, 880, 849, 838, 759, 696; HRMS (ESI, Pos): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{BO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 317.2102 m/z , found 317.2117 m/z .



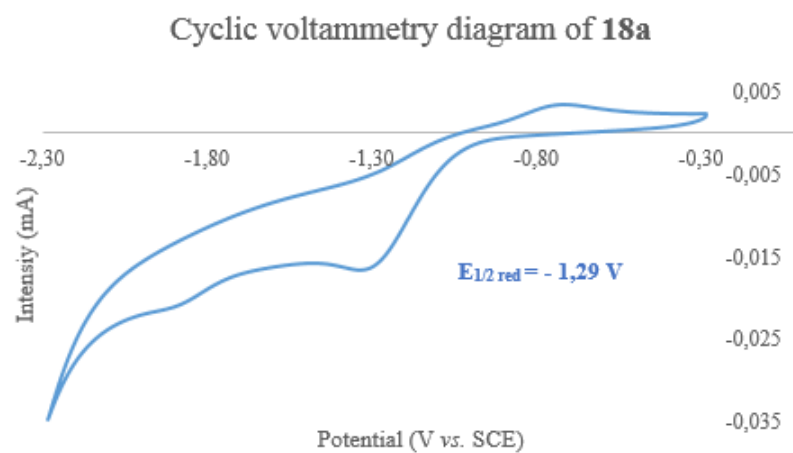
Cyclic voltammetry

Compound 35a



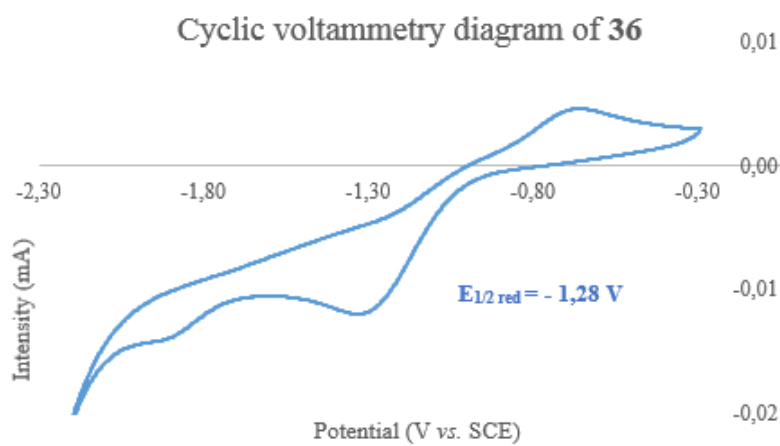
The obtained half-peak reduction potential after corrections is $-1,01 \text{ V vs. SCE}$.

Compound 18a



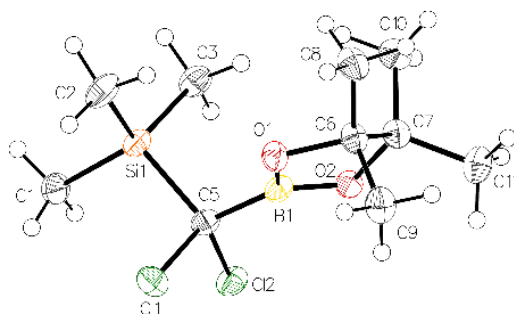
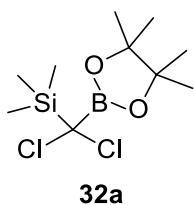
The obtained half-peak reduction potential after corrections is – **1,29 V vs. SCE**.

Compound 36



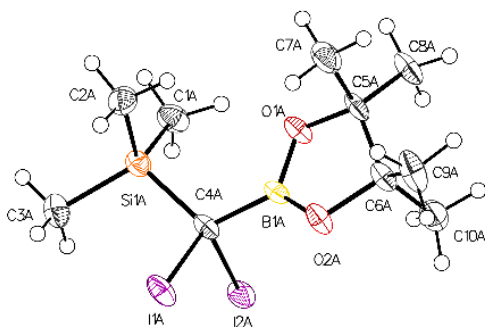
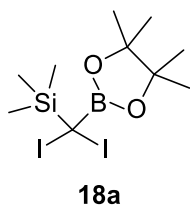
The obtained half-peak reduction potential after corrections is – **1,28 V vs. SCE**.

X-Ray data of compound (32a)



Identification code	32a
Empirical formula	C ₁₀ H ₂₁ BCl ₂ O ₂ Si
Formula weight	283.07
Temperature/K	100
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	6.8104(3)
b/Å	9.3126(5)
c/Å	11.8721(6)
α/°	91.862(2)
β/°	92.466(2)
γ/°	93.666(2)
Volume/Å ³	750.25(6)
Z	2
ρ _{calc} /cm ³	1.253
μ/mm ⁻¹	4.535
F(000)	300.0
Crystal size/mm ³	0.17 × 0.08 × 0.06
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection/°	7.458 to 144.712
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -11 ≤ k ≤ 10, 0 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	2858
Independent reflections	2858 [R _{int} = ?, R _{sigma} = 0.0200]
Data/restraints/parameters	2858/0/153
Goodness-of-fit on F ²	1.184
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0553, wR ₂ = 0.1657
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0664, wR ₂ = 0.2346
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	1.09/-0.92

X-Ray data of compound (18a)



Identification code	18a
Empirical formula	C ₁₀ H ₂₁ BI ₂ O ₂ Si
Formula weight	465.97
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	9.5930(3)
b/Å	11.5750(4)
c/Å	29.6853(11)
α/°	90
β/°	96.9800(10)
γ/°	90
Volume/Å ³	3271.80(19)
Z	8
ρ _{calc} /g/cm ³	1.892
μ/mm ⁻¹	30.792
F(000)	1776.0
Crystal size/mm ³	0.45 × 0.11 × 0.099
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection/°	5.998 to 143.374
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, -35 ≤ l ≤ 31
Reflections collected	121912
Independent reflections	6343 [R _{int} = 0.0505, R _{sigma} = 0.0153]
Data/restraints/parameters	6343/0/303
Goodness-of-fit on F ²	1.132
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0317, wR ₂ = 0.0914
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0322, wR ₂ = 0.0928
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	1.50/-0.81