

Sommaire

Sommaire	7
-----------------------	----------

Introduction. Le fluor en chimie organique. L'utilité des fluorures allyliques en chimie médicinale.....	13
---	-----------

I. Généralités sur le fluor	14
--	-----------

II. Utilité des fluorés allyliques en chimie médicinale.	23
--	-----------

III. Projets de thèse.	28
------------------------------------	-----------

Chapitre I. Synthèse de Fluorures Allyliques Fonctionnalisés.....	29
--	-----------

I. État de l'Art : Méthodes de synthèse de fluorés allyliques.....	31
---	-----------

1. Utilisation de « building blocks » fluorés.....	32
--	----

2. Méthodes de fluorations nucléophiles	37
---	----

3. Méthodes de fluorations électrophiles.....	46
---	----

4. Le Selectfluor, un agent de fluoration puissant	53
--	----

II. Résultats et discussions.	58
---	-----------

1. Introduction	58
-----------------------	----

2. Influence de la quantité de Selectfluor et de la température.....	59
--	----

3. Influence de l'agent de fluoration.....	61
--	----

4. Influence du groupement silylé	62
---	----

5. Influence de la nature de l'amide aminée sur la diastéréosélectivité	63
---	----

6. Étendue de la réaction.....	64
--------------------------------	----

7. Impact sur le ratio diastéroisomérique.....	66
--	----

8. Mécanisme proposé pour la réaction de fluoration électrophile déconjugante. ...	69
--	----

III. Conclusion.....	72
-----------------------------	-----------

IV. Produits synthétisés au cours du chapitre 1.....	73
---	-----------

Chapitre II. Réactivité des Fluorures Allyliques par Métathèse Croisée et application à la synthèse d'analogues fluorés de la Symbioramide.....75

I.	Introduction sur les réactions de métathèse	77
9.	La métathèse croisée.....	80
II.	État de l'Art : Métathèse des fluorures allyliques.....	82
1.	Réactions de métathèses cyclisantes (RCM).....	83
2.	Réactions de Métathèses Croisées	84
III.	Réactivité des α-fluoroenamides par métathèse croisée	89
1.	Influence de la nature du catalyseur	89
2.	Influence de la charge catalytique	91
3.	Cinétique de la réaction	91
4.	Mécanisme proposé	92
5.	Exemplification de la réaction.....	93
6.	Synthèse de motifs fluoroallylsilanes	96
IV.	Application à la synthèse de dérivés fluorés de sphingosines.....	100
1.	Intérêt thérapeutique des céramides et des sphingosines.....	100
2.	Les céramides et sphingosines fluorées.....	101
3.	Rétrosynthèse de dérivés fluorés de la symbioramide.....	103
4.	Synthèse de dérivés fluorés de la symbioramide.....	104
5.	Rétrosynthèse corrigée des dérivés fluorés de la Symbioramide	106
6.	Synthèse des fluorosymbioramides et hydrofluorosymbioramides.....	107
V.	Conclusion.....	118
VI.	Produits synthétisés au cours du chapitre 2.....	120

Chapitre III. Réactivité des Fluorures Allyliques Fonctionnalisés par Catalyse aux Métaux de Transition.123

I.	Introduction : Les γ-aminobutenamides en chimie médicale.	125
II.	État de l'Art : Méthodes de synthèse de motifs γ-aminobutenamides.	129
1.	Méthodes stœchiométriques	129
2.	Méthodes catalytiques	133

III. Le fluor allylique en tant que groupe partant	141
IV. Aminations catalysées au palladium et platine.....	144
1. Études préliminaires	144
2. Influence de la nature du solvant.....	146
3. Influence de la nature du catalyseur	147
4. Influence de divers nucléophiles aminés	148
5. Influence de la nature du catalyseur sur les dérivés d'acides aminés.....	148
6. Influence de divers nucléophiles aminés sur les dérivés d'acides aminés	150
7. Stéréosélectivité de la réaction	151
8. Influence de la nature de la chaîne amide.....	152
9. Influence du nucléophile aminé.....	152
10. Mécanisme proposé	154
V. Extension de la méthodologie en intramoléculaire.....	165
1. Retrosynthèse.....	175
2. Accès aux cycles à 5 chaînons.....	176
3. Accès aux cycles à 6 chaînons.....	177
4. Accès aux cycles à 7 chaînons.....	178
5. Synthèses existantes de la coniceine.	181
6. Rétrosynthèse envisagée	185
7. Synthèse de la coniceine.....	186
8. Application à la synthèse de l'indolizidine 167B.....	187
VI. Conclusion.....	190
VIII. Produits synthétisés au cours du chapitre 3.....	192
Conclusion et Perspectives	194
I. Conclusion.....	196
II. Perspectives.....	200
Experimental section	204
I. General Methods and Materials	206

1.	Solvents and reagents	206
2.	Purifications.....	206
3.	Analysis	206
II.	General procedures	208
III.	Characterizations	211
1.	Chapitre I : Composés fluorés allyliques.....	211
2.	Chapitre II : Métathèses croisées.....	223
3.	Chapitre II : Fluorosymbioramides.....	244
4.	Chapitre III : γ -aminocarbonyles α,β insaturés.....	257
5.	Chapitre III : Aminations intramoléculaires	274
IV.	Liste des produits synthétisés	284

Liste des abréviations

acac : Acétoacétate

ACN : Acétonitrile

Ar : Aryle

ATR : Attenuated total reflectance

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle

Bn : Benzyle

Boc : tert-Butoxycarbone

Bu : Butyle

Cat. : Catalyseur

COD : Cycloocta-1,5-diène

Cy : Cyclohexyle

DABCO : 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane

DAST : Diethylaminosulfur trifluoride

dba : Dibenzylidèneacétone

DEAD : azodicarboxylate de diéthyle

DIPEA : N,N-Diisopropylethylamine

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DPEPhos : bis[(2-diphénylphosphino)phényle]éther

dppb : 1,1'-bis(diphénylphosphino)butane

dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

EDCI : 1-éthyle-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide

e.e. : excès énantiomérique

Et : Éthyle

éq. : équivalent

ESI : Electrospray ionization

FT-IR : Infrarouge à transformée de Fourier

G (I) : Catalyseur de Grubbs de première génération

G (II) : Catalyseur de Grubbs de deuxième génération

HG (I) : Catalyseur de Hoveyda-Grubbs de première génération

HG (II) : Catalyseur de Hoveyda-Grubbs de deuxième génération

HMDS : hexaméthylidisilazane

HMPA : hexaméthylphosphoramide

HMPT : hexaméthylphosphorotriamide

HOBt : Hydroxybenzotriazole

HRMS : High resolution mass spectra

Me : Méthyle

NFSI : N-fluorobenzène sulfonimide

PET : Tomographie par émission de positon

Ph : Phényle

Phth : Phtalimide

Quant. : quantitatif

Red-Al : bis(2-méthoxyéthoxy)aluminiumhydruure de sodium

RCM : Métathèse cyclisante

r.d. : ratio diastéréoisomérique

Rf : Rapport frontal

RMN : Résonance magnétique nucléaire

ROMP : Ring Opening Metathesis
Polymerization

SegPhos : Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-
benzodioxole

t.a. : Température ambiante

TBAF : Fluorure de tétra-n-butylammonium

TBAT : difluorodiphénylcilicate de
tétrabutylammonium

TBDPS : tert-butyle diphénylsilane

TBS : tert-butyldiméthylsilane

TEDA : 1,4 diazabicyclo[2.2.2]octane

TFA : Acide 0000000

TFAA : Anhydride trifluoroacétique

TFFH : Tetramethylfluoroformamidinium
Hexafluorophosphate

THF : Tétrahydrofurane

TMS : Tétraméthylsilane

TRPV1 : transient receptor potential
vanilloide 1

Ts : Tosyle

Introduction.

Le fluor en chimie organique.

**L'utilité des fluorures allyliques en
chimie médicinale.**

I. Généralités sur le fluor

La chimie du fluor est une chimie ancienne qui prend racine à la fin du 19^{ème} siècle avec les travaux de Swarts sur la synthèse de composés fluorocarbonés¹. Il fut le seul à s'attacher à la synthèse de tels composés jusque dans les années 30. Le domaine a dès lors subi un accroissement régulier pour atteindre 50 milliards de dollars de chiffre d'affaires en 1992 aux États-Unis.

Cet engouement pour les molécules fluorées contraste fortement avec celles présentes dans la nature. Aujourd'hui, plusieurs milliers de composés naturels organohalogénés ont été identifiés. Parmi eux, seulement une vingtaine comporte un fluor^{2,3}, même si de nouveaux sont découverts chaque année (Figure 1).

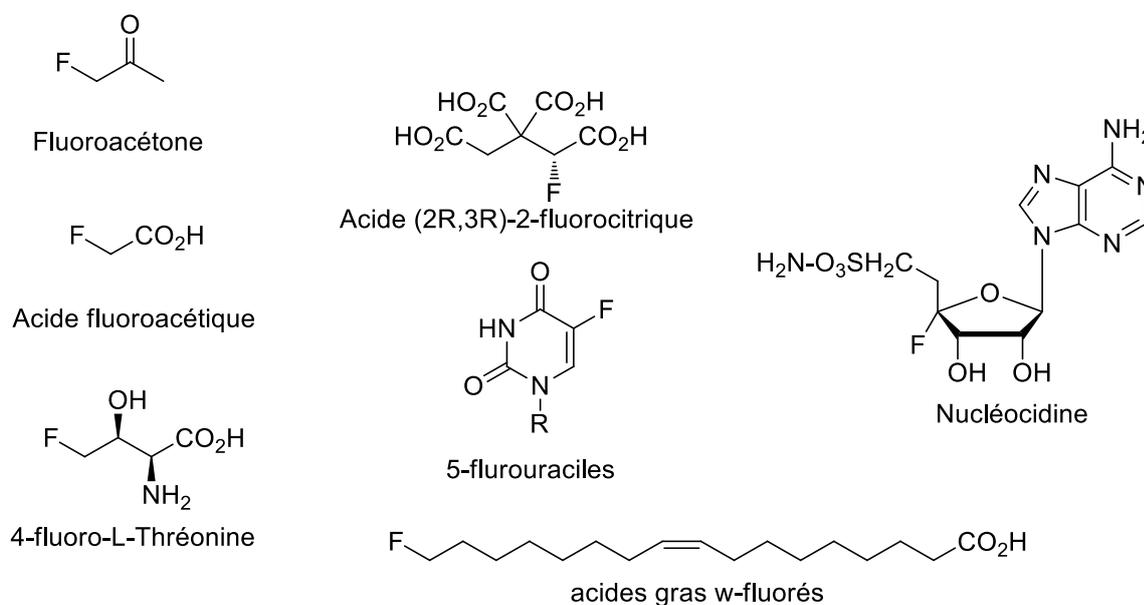


Figure 1

Dans cette vingtaine, près de la moitié (8) sont des homologues d'acides gras fluorés provenant de la même plante. Cette faible représentation de molécules naturelles contenant du fluor pourrait provenir de la faible disponibilité de cet élément. En effet, bien qu'il soit le 13^{ème} élément le plus abondant de la croûte terrestre, la majorité se trouve sous forme de minéraux

¹ F. Swarts. *Bull. Acad. Roy. Belg.* **1892**, 24, 474

² O'Hagan, D.; B. Harper, D. *J. Fluor. Chem.* **1999**, 100 (1-2), 127

³ Walker, M. C.; Chang, M. C. Y. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (18), 6527

insolubles². À titre de comparaison, la concentration de fluor dans l'eau de mer est d'environ 1,3 ppm lorsque celle du chlore est de 19000 ppm.

En chimie pharmaceutique, il a fallu attendre les années 50 pour voir émerger des composés contenant du fluor. Une nouvelle classe d'anesthésiques voit le jour, le Fluothanet, et remplace ceux jusqu'ici utilisés, l'éther diéthylique et le chloroéthane avec les risques qui leurs étaient propres⁴.

Les stéroïdes corticoïdiens furent les premiers médicaments commercialisés et développés en faisant appel à une modification des propriétés d'un composé biologiquement actif par ajout de fluor. Devant ce succès, cette approche a connu un intérêt très important. À tel point qu'aujourd'hui, entre 20 et 40% des produits agrochimiques sur le marché possèdent au moins un atome de fluor dans leur structure⁵.

Deux exemples frappants : 9 α -fluorohydrocortisone (anti-inflammatoire)⁶ et 5-fluorouracile (anticancéreux)⁷ mis sur le marché dans les années 50, sont des exemples de composés où un seul atome de fluor a été intégré à un composé naturel, leurs propriétés pharmacologiques s'en sont trouvées drastiquement améliorées.

Depuis, l'incorporation d'un atome de Fluor lors des phases de « drug discovery » est devenue un outil fondamental pour l'optimisation des propriétés pharmacologiques des composés pharmaceutiques et agrochimiques. Aujourd'hui, chaque programme de développement pharmaceutique envisage à un moment ou à un autre l'apport du fluor lors des phases de « drug discovery ».

Deux des médicaments à plus haut revenu en 2006 dans le monde, le Lipitor de Pfizer/Astellas (14,4 milliards de dollars par an) et l'Advair de GlaxoSmithKline (6,1 milliards de dollars par an) comportent respectivement 1 et 3 atomes de fluor (Figure 2).⁸

⁴ Banks, R. E.; Lowe, K. C. *Anaesthetics Review*, ed, Paper 15.; Halpern, D. F., Ed.; UMIST Chemsolve: Manchester, **1994**

⁵ Reddy, D. S.; Shibata, N.; Horikawa, T.; Suzuki, S.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Chem. - An Asian J.* **2009**, 4 (9), 1411

⁶ Fried, J.; Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75 (9), 2273

⁷ Heidelberg, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duschinsky, R.; Schnitzer, R. J.; Plevin, E.; Scheiner, J. *Nature* **1957**, 179 (4561), 663

⁸ *MedAdNews 200 – World's Best-Selling Medicines*, MedAdNews, July **2007**.

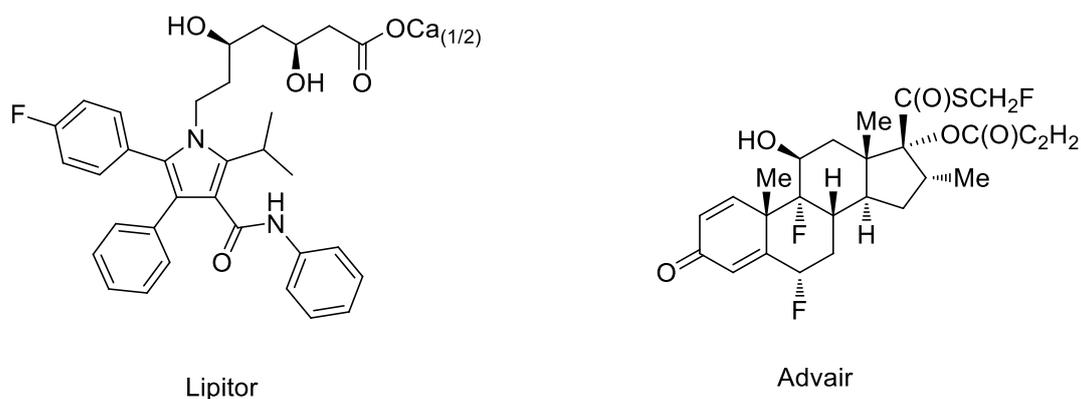


Figure 2

Généralement, l'atome de fluor est incorporé à la place d'un groupement hydroxyle ou d'un atome d'hydrogène. La plupart du temps, entre 1 et 3 atomes de fluor remplacent ces motifs. C'est le cas par exemple de l'Efavirenz, traitement pour le VIH qui contient le motif $-CF_3$ ⁹, les acides shikimiques fluorés des antibactériens contenant les motifs $-CHF$ et $-CF_2$ ¹⁰ ou encore un analogue fluoré de l'épitholone B, un anticancéreux contenant un motif CF_3 .¹¹

Quelques composés contiennent même entre 6 et 9 atomes de fluor. Le torcetrapib de Pfizer, inhibiteur de la protéine de transfert des esters de cholestérol possède trois groupements $-CF_3$ ¹² ou le sitagliptin de Merck, un antidiabétique de type 2 comporte 3 atomes de fluor et un groupement $-CF_3$ ¹³.

Afin de pouvoir incorporer des atomes de fluor à souhait sur des molécules biologiquement actives, il est nécessaire de développer des méthodes robustes et efficaces de fluoration. De nombreux motifs sont encore difficiles à atteindre de manière rapide, c'est pourquoi il y a

⁹ Tan, L.; Chen, C. Y.; Tillyer, R. D.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1999**, 38 (5), 711

¹⁰ Humphreys, J. L.; Lowes, D. J.; Wesson, K. A.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron* **2006**, 62 (21), 5099

¹¹ Chou, T.-C.; Dong, H.; Rivkin, A.; Yoshimura, F.; Gabarda, A. E.; Cho, Y. S.; Tong, W. P.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42 (39), 4762

¹² Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Hubbs, S. E.; Scott, J. M.; Scott, R. W. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10 (3), 472

¹³ Kim, D.; Wang, L.; Beconi, M.; Eiermann, G. J.; Fisher, M. H.; He, H.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; Marsilio, F.; Mccann, M. E.; Patel, R. A.; Petrov, A.; Scapin, G.; Patel, S. B.; Roy, R. S.; Wu, J. K.; Wyvratt, M. J.; Zhang, B. B.; Zhu, L.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, 48(1), 141

aujourd'hui une forte demande de *building-blocks* fluorés variés et de méthodes de fluoration directes permettant d'accéder à une diversité de substrats.^{14,15,16,17,18,19,20,21,22,23}

Tableau 1

Élément.	H	C	O	F	Cl	Br
Électronégativité ²⁴	2.20	2.55	3.44	3.98	3.16	2.96
Rayon de Van der Waals (Å) ²⁵	1.20	1.70	1.52	1.47	1.75	1.85
Potentiel d'ionisation (kcal/mol) ²⁴	313.9	259.9	314.3	402.2	299.3	272.7
Affinité électronique (kcal/mol) ²⁴	17.42	29.16	3.73	78.52	83.40	77.63
Longueur de liaison X-CH ₃ (Å) ²⁴	1.087	1.535 (CH ₃)	1.425 (OH)	1.382	1.785	1.933
Énergie de dissociation X-CH ₃ (kcal/mol) ²⁶	103.1	88.0	90.2	108.1	81.1	67.9

Le Tableau 1 montre une comparaison de divers éléments avec le fluor. L'atome de fluor est l'élément le plus électro-négatif du tableau périodique, celle-ci s'apparente à celle de l'oxygène. Sa taille est similaire à l'hydrogène (environ 20% plus gros) et quasiment identique à celle de l'oxygène. En comparaison avec les autres halogènes, le brome et le chlore sont environ 1,5 fois plus gros que l'atome d'hydrogène. Leur taille s'apparente plus à celle du carbone. La

¹⁴ Uneyama, K. *Organofluorine Chemistry*; Blackwell Publishing: Oxford, **2006**

¹⁵ Soloshonok, V. A.; Mikami, K.; Yamazaki, T. *Current Fluoroorganic Chemistry: New Synthetic Directions, Technologies, Materials, and Biological Applications*; ACS Symposium series 949, American Chemical Society: Washington, D. C., **2006**

¹⁶ Percy, J. M. *Science of Synthesis*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2006**; Vol. 34

¹⁷ Soloshonok, V. A. *Fluorine-Containing Synthons*; ACS Symposium series 911, American Chemical Society: Washington, D. C., **2005**

¹⁸ Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*; Wiley-VCH Verlag, GmbH: Stuttgart, **2004**

¹⁹ Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*; Springer Verlag: Stuttgart, **2000**

²⁰ Soloshonok, V. A. *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoroorganic Compounds - Stereochemical Challenges and Biomedical Targets*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1999**

²¹ Kitazume, T.; Yamazaki, T. *Experimental Methods in Organic Fluorine Chemistry*; Kodansha, Gordon and Breach Science Publisher: Tokyo, **1998**

²² Hudlicky, M.; Pavlath, A. E. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II - A critical Review*; Society, A. C., Ed.; Washington, D. C., **1995**

²³ Kukhar', V. P.; Soloshonok, V. A. *Fluoro-containing Amino Acids - Synthesis and Properties*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1995**

²⁴ Lide, D. R. *Handbook of Chemistry and Physics*, 86th edn.; CRC Press: New York, **2005**.

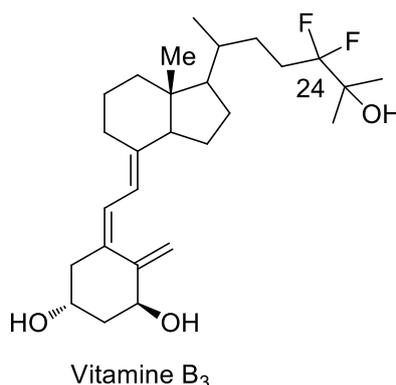
²⁵ Bondi, A. J. *Phys. Chem.* **1964**, 68 (3), 441.

²⁶ Dean, J. A. *Lange's Handbook of Chemistry*, 15th edn.; McGraw-Hill: New York, **1999**

liaison C-F est plus longue que la liaison C-H, mais plus petite qu'une autre liaison carbone-halogène. Elle est de taille similaire à une liaison C-O.

i. Effet « block ».

La liaison C-F est aussi plus forte que la liaison C-H. De ce fait le remplacement d'un hydrogène bien choisi par un fluor peut totalement bloquer le catabolisme de molécules, notamment les processus métaboliques d'hydroxylations de liaisons C-H mis en jeu par les cytochromes P-450. Cet effet « block » est très largement utilisé afin d'augmenter la stabilité métabolique *in vivo*.



L'hydroxylation de la chaîne latérale de la vitamine D₃ en position 24 est une étape cruciale de désactivation de la molécule, juste avant excrétion (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Deux fluors ont donc été introduits à cette position bloquant effectivement le métabolisme du composé. De plus, le composé difluoré démontre une activité supérieure à son homologue non fluoré.^{27,28,29}

ii. Effet électronique.

La très forte électronégativité de l'atome de fluor a un impact important sur les groupements fonctionnels environnants, induisant des changements dans leurs densités électroniques. Ceci a pour effet de généralement réduire leur pKa et d'augmenter leur caractère acide de Lewis.^{30,31} De très forts changements sont observés dans le cas des acides carboxyliques, alcools, et amines. Ainsi l'ajout d'un atome de fluor peut fortement jouer sur l'affinité d'un composé pour

²⁷ DeLuca, H. F.; Schnoes, H. K. *Annu. Rep. Med. Chem* **1984**, *19*, 179

²⁸ Kobayashi, Y.; Taguchi, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn* **1985**, *43*, 1073

²⁹ Okamoto, S.; Tanaka, Y.; DeLuca, H. F.; Kobayashi, Y.; Ikekawa, N. *Am. J. Physiol.* **1983**, *244*, E159

³⁰ Bush, I. E.; Mahesh, V. B. *Biochem. J.* **1964**, *93* (2), 236

³¹ Wettstein, A. *Chemistry of fluorosteroids and their hormonal properties*; Elsevier Excerpta Medica: Amsterdam, **1972**

un site enzymatique, sur les activités biologiques et les paramètres pharmacocinétiques. Par exemple, le pKa de l'acide acétique est de 4,76 alors que celui de l'acide fluoroacétique décroît à 2,59 et celui de l'acide trifluoroacétique à 0,50³². Cet effet est notable même lorsque le fluor est introduit en β de l'acide. L'effet est également important sur les alcools, la valeur du pKa de l'isopropanol à 17,1 alors que celle de l'hexafluoropropanol est de 9,3.

iii. Effet stérique

L'analyse des valeurs des effets conformationnels A (Figure 3) nous montre que l'ajout d'un atome de fluor sur un méthyle en axial augmente sa préférence axiale, en d'autres termes le groupement CH₂F est considéré plus petit stériquement que le groupement CH₃. Un deuxième fluor rend le groupement en équatorial moins stable.³³

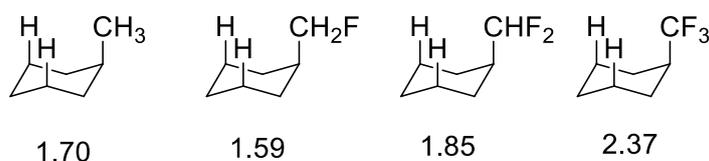


Figure 3

iv. Effet sur la lipophilie

Le fluor joue également un rôle sur la lipophilie de la molécule dans laquelle il intervient. De manière générale, l'ajout d'un atome de fluor tend à augmenter cette lipophilie (même si ce n'est pas toujours le cas) notamment pour les composés présentant un fluor aromatique (augmentation du paramètre de Hansch).^{34,35} Par exemple le fluorobenzène est légèrement plus lipophile que le benzène, et le trifluorotoluène est 57% plus lipophile que le toluène (

³² Abraham, M. H.; Grellier, P. L.; Prior, D. V.; Duce, P. P.; Morris, J. J.; Taylor, P. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1989**, 2, 699

³³ Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1991**

³⁴ Hansch, C.; Leo, A.; Hoekman, D. H. *Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*; American Chemical Society: Washington, D. C., **1995**

³⁵ Hansch, C.; Leo, A.; Hoekman, D. H. *Exploring QSAR: Hydrophobic, electronic, and steric constants*; American Chemical Society: Washington, D. C., **1995**

Tableau 2^{34,35}).

Tableau 2^{34,35}.

C ₆ H ₅ X	π _X	C ₆ H ₅ X	π _X
X = F	0.14	OCH ₃	-0.02
X = Cl	0.71	OCF ₃	1.04
X = OH	-0.67	CH ₃ C(O)-	-1.27
X = CH ₃	0.56	CF ₃ C(O)-	0.08
X = CF ₃	0.88		

L'ajout d'un -CF₃ sur un cycle aromatique abaisse fortement la densité électronique des groupes environnants, ainsi réduisant la capacité de groupes fonctionnels polaires à faire des liaisons hydrogène avec des molécules d'eau. Ceci résulte en une baisse de l'hydrophilie donc à un accroissement de la lipophilie. À l'inverse, l'ajout d'un atome de fluor à des chaînes aliphatiques fait décroître la lipophilie, par exemple, le pentane est plus lipophile que le 1-fluoropentane³⁶.

v. *Bioisostère*

De nombreux peptides, qu'ils soient synthétiques ou naturels possèdent de bonnes activités biologiques contre toute une variété de cibles. Leur principale faiblesse provient du fait qu'en tant que peptides, leurs liaisons amides sont très facilement rompues *in vivo*. Dû à ses effets électroniques, le fluor a la possibilité de mimer une liaison peptidique et d'en garder les caractéristiques.

vi. *Effet donneur de liaison hydrogène*

Le fluor possède trois doublets non liants qu'il peut mettre en jeu avec des atomes déficients en électrons, notamment des hydrogènes acides portés par des hétéroéléments. Par exemple, étant donné l'acidité accrue du 4-trifluorométhylphénol par rapport au phénol, le groupe hydroxyle formerait une liaison hydrogène avec un -CF₃ voisin (Figure 4).

³⁶ Hansch, C.; Leo, A. *Substituants Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, **1979**

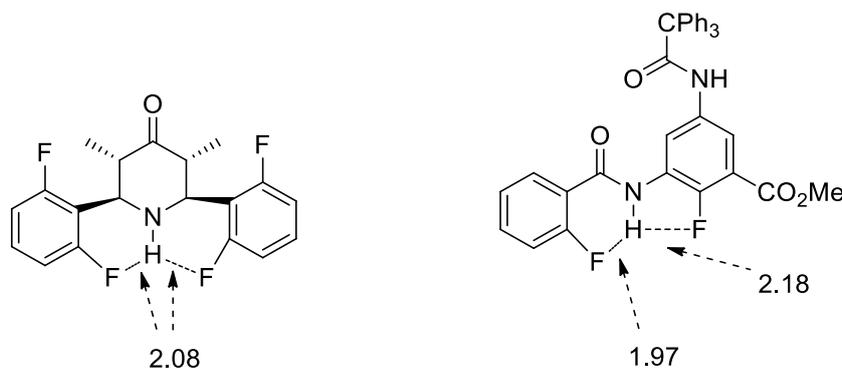


Figure 4

Il existe un effet similaire très intéressant entre un amide ou une amine portant un hydrogène et le fluor, d'autant plus dans le cas d'un amide du fait de l'acidité de l'hydrogène^{37,38,39}. Les structures cristallines des composés Figure 4 nous montrent la force de telles liaisons. Les distances de ces liaisons sont plus courtes que la somme des rayons de Van der Waals des atomes correspondants. Il faut également noter que ces liaisons induisent des effets conformationnels particuliers empêchant la libre rotation des cycles aromatiques produisant ainsi des rotamères.

vii. Effets conformationnels

Le fluor peut jouer un rôle majeur sur la conformation moléculaire. Son influence stérique est considérée comme étant marginale. Cependant, ses propriétés stéréoélectroniques et électrostatiques peuvent avoir un effet important. Ces effets conformationnels induits par l'atome de fluor ont par exemple été utilisés en organocatalyse afin d'accéder à des designs moléculaires par des phénomènes de préorganisation⁴⁰.

Au sein des systèmes aliphatiques, une forte préférence a été notée pour les groupements vicinaux de s'aligner de façon gauche par rapport au fluor. Cet effet a été utilisé en chimie médicinale notamment⁴¹.

³⁷ Pham, M.; Gdaniec, M.; Polonski, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63 (11), 3731

³⁸ Li, C.; Ren, S. F.; Hou, J. L.; Yi, H. P.; Zhu, S. Z.; Jiang, X. K.; Li, Z. T. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, 44 (35), 5725

³⁹ W. Banks, J.; S. Batsanov, A.; A. K. Howard, J.; O'Hagan, D.; S. Rzepa, H.; Martin-Santamaria, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 11, 2409

⁴⁰ Zimmer, L. E.; Sparr, C.; Gilmour, R. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, 50 (50), 11860

⁴¹ Buissonneaud, D. Y.; van Mourik, T.; O'Hagan, D. *Tetrahedron* **2010**, 66 (12), 2196

Parmi les effets conformationnels notoires, l'interaction fluor-amide est intéressante. L'introduction d'un atome de fluor en α d'un groupe amide dans une conformation totalement différente.

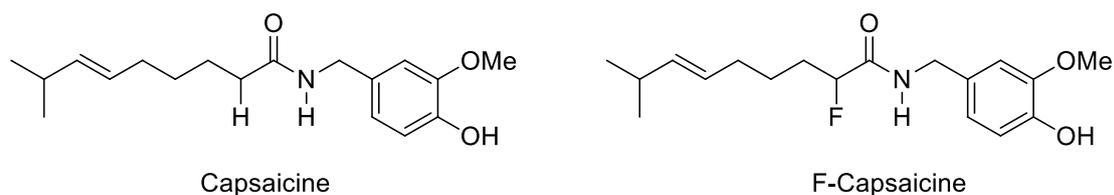


Figure 5

La Capsaicine, un composé trouvé dans le poivre, en est le parfait exemple (Figure 5). C'est un agoniste de la famille de récepteurs ionotropiques (TRPV1)⁴². Chacun des énantiomères ont été préparés de façons optiquement pures et leurs activités évaluées sur les récepteurs TRVP1.⁴³

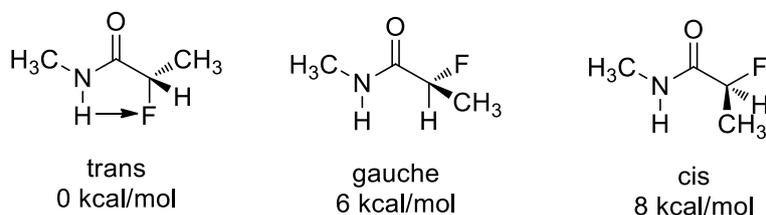


Figure 6

Il était prédit par calcul des énergies des rotamères (Figure 6) que la conformation *trans* serait la plus stable par rapport à la conformation *gauche* et *cis*.

⁴² Winkler, M.; Moraux, T.; Khairy, H. A.; Scott, R. H.; Slawin, A. M. Z.; O'Hagan, D. *ChemBioChem* **2009**, *10* (5), 823

⁴³ Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315

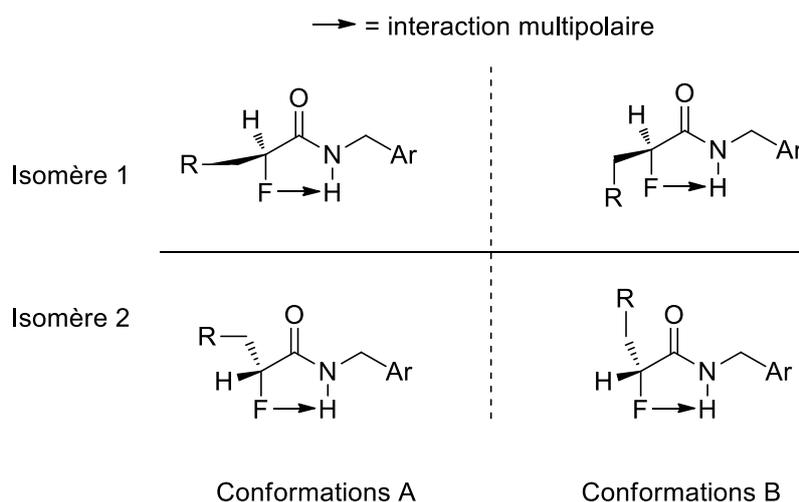


Figure 7

En pratique, les deux énantiomères ont eu des activités similaires, tendant à montrer que la conformation liant le récepteur est la conformation A, qui permet d'étendre la chaîne latérale dans le même plan que l'amide et le cycle aromatique (Figure 7).

II. Utilité des fluorés allyliques en chimie médicinale.

Toutes ces propriétés ont fait du fluor un élément extrêmement important en chimie pharmaceutique et en agrochimie notamment. Pour toutes ces raisons, des méthodes efficaces de synthèse de composés fluorés ont rapidement vu le jour.

Parmi les 28 principes actifs comportant un ou plusieurs atomes de fluors dans la liste des 200 les plus vendus sur le marché américain, 71% présentent un motif fluoroaryle (Ar-F) et 14% présentent un motif trifluorométhyle aryle (Ar-CF₃)⁴⁴. Ceci a sans doute été permis par les nombreuses méthodes d'ajout de ces deux groupes sur des aryles décrites dans la littérature.

Les fluorures allyliques sont peu représentés, même s'ils sont présents dans certains composés pharmaceutiques, pesticides, insecticides ou prostanoides synthétiques. Il est possible que le manque de représentants d'autres types de motifs fluorés provienne du faible nombre de méthodes pour les synthétiser.

⁴⁴ Vitaku, E.; Ilardi, E. A.; Njarðarson, J. T. Top 200 Pharmaceutical Products by US Retail Sales in **2011**

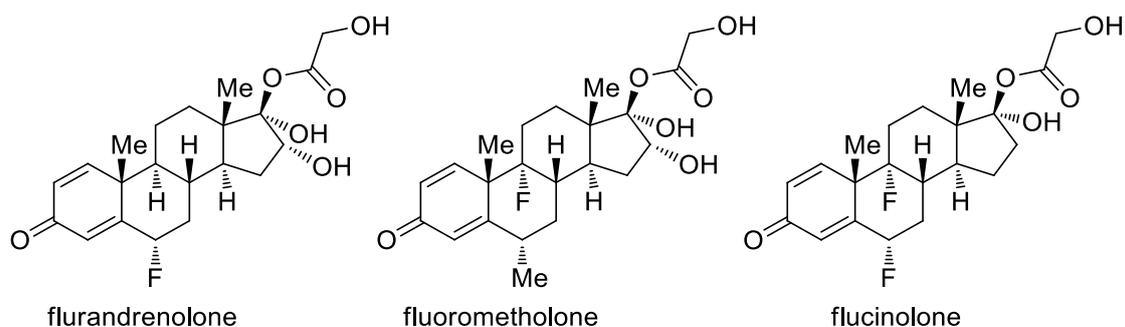


Figure 8

Parmi ces derniers se trouvent de nouveaux puissants agents anti-inflammatoires tels la flurandrenolone, utiles pour les inflammations cutanées, la fluorometholone, utilisée dans le traitement de l'acné ou encore de la conjonctivite, ou la flucinolone, utilisée en cas de démangeaisons cutanées, ou d'otites (Figure 8). Ils ont tous également trouvé une activité pour le traitement du psoriasis⁴⁵. Comme le montre cet exemple, l'atome de fluor peut aisément être déplacé sur la molécule cible afin d'en affiner les propriétés pharmacocinétiques ou biologiques.

Le composé GW 587270⁴⁶ (Figure 9) fait partie de la classe de composés Sordarin qui est une nouvelle classe de fongicides faisant intervenir un mode d'action inédit. Il est intéressant de noter que ce composé possède non seulement une activité nettement supérieure à celui de ses concurrents non fluorés, mais qu'il est également parmi ceux qui possèdent la cytotoxicité la plus faible, en faisant un des « lead-candidate » de la série de composés. Plus intéressant, il possède une activité contre un nouveau pathogène résistant aux fongicides classiques à l'inverse de ses concurrents ne présentant pas de fluorure allylique.

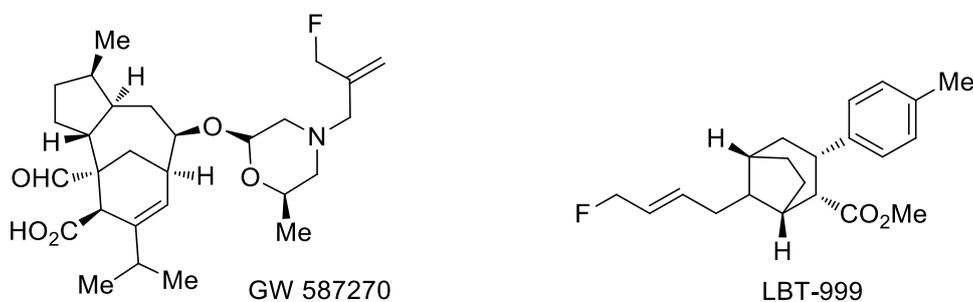


Figure 9

⁴⁵ Khan, M. O. F.; Lee, H. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (12), 5131

⁴⁶ Herreros, E.; Almela, M. J.; Lozano, S.; Gomez, F.; Heras, D. E. L. A. S.; Gargallo-viola, D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45* (11), 3132

LBT-999⁴⁷ (Figure 9) est un dérivé de la cocaïne faisant partie d'une nouvelle génération de transporteurs à dopamine. Sa structure même, plus particulièrement la position de son fluorure allylique en fait un candidat de choix pour l'étude de ce type de transporteurs en utilisant la tomographie par émission de positrons (PET) par marquage au fluor-18. Ceci en fait actuellement l'un des produits radiopharmaceutiques les plus attractifs pour la PET⁴⁸. Il est d'ailleurs actuellement utilisé en phase clinique dans l'étude et la compréhension de la maladie de Parkinson et son évolution.

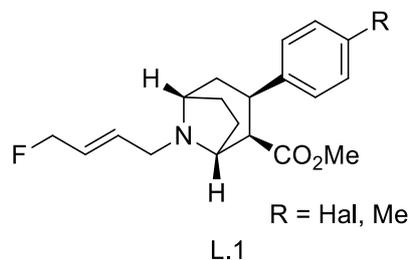


Figure 10

De structure similaire, le composé **L.1** (Figure 10) est aussi étudié dans le cadre de la PET en tant que nouvelle classe de composé d'investigation pour les transporteurs à dopamine⁴⁹ du fait de l'affinité de ce type de composés pour cette protéine transmembranaire ainsi que la possibilité d'incorporer le fluor-18 en dernière étape de synthèse.

⁴⁷ Peyronneau, M. A.; Saba, W.; Dollé, F.; Goutal, S.; Coulon, C.; Bottlaender, M.; Valette, H. *Nucl. Med. Biol.* **2012**, *39* (3), 347

⁴⁸ Dollé, F.; Hinnen, F.; Emond, P.; Mavel, S.; Mincheva, Z.; Saba, W.; Schöllhorn-Peyronneau, M.-A.; Valette, H.; Garreau, L.; Chalon, S.; Halldin, C.; Helfenbein, J.; Legaillard, J.; Madelmont, J.-C.; Deloye, J.-B.; Bottlaender, M.; Guilloteau, D. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 687

⁴⁹ Stehouwer, J. S.; Daniel, L. M.; Chen, P.; Voll, R. J.; Williams, L.; Plott, S. J.; Votaw, J. R.; Owens, M. J.; Howell, L.; Goodman, M. M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (15), 5549

Hormis ces classes de composés, alcaloïdes, molécules aromatiques, stéroïdes, etc, une autre classe pourrait être intéressante pour l'utilisation du motif fluorure allylique. Les peptidomimétiques sont une classe de composés très présente parmi les composés pharmaceutiques mis sur le marché, mais peu représentées lorsque l'on s'intéresse plus particulièrement aux composés fluorés⁵⁰.

La façon la plus courante d'accéder à ces peptides fluorés est par l'utilisation d'acides aminés fluorés. Cette méthode a permis au groupe de Kumar de montrer qu'une activité antimicrobienne supérieure était obtenue dans le cas de peptides fluorés, ici via l'utilisation d'une hexafluoroleucine (Figure 11). L'incorporation d'un tel acide aminé a résulté en l'amélioration de l'activité mais également en une résistance accrue de leur dégradation par les protéases.⁵¹

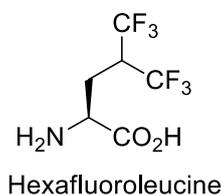


Figure 11

De fait, la majorité des composés peptidomimétiques fluorés trouvés dans la littérature font intervenir le motif trifluorométhyl ou difluorométhylcétène. On peut citer par exemple le cas des trifluorométhylcétones (TFMC, Figure 12), décrites comme inhibiteurs d'ésterases, métalloprotéases. Abeles et Tailor⁵² ont été les premiers à rapporter l'utilisation de TFMC comme inhibiteurs de sérine protéases. Leurs activités sont 10 à 100 fois plus importantes que l'aldéhyde non fluoré correspondant, et même 1000 fois plus actives que les cétones méthyliques

⁵⁰ Zhou, Y. Wang, J. Gu, Z. Wang, S. Zhu, W. Aceña, J. L. Soloshonok, V. A. Izawa, K. Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422. / Kim, D. Wang, L. Beconi, M. Eiermann, G. J. Fisher, M. H. He, H. Hickey, G. J. Kowalchick, J. E. Leiting, B. Lyons, K. Marsilio, F. McCann, M. E. Patel, R. A. Petrov, A. Scapin, G. Patel, S. B. Roy, R. S. Wu, J. K. Wyratt, M. J. Zhang, B. B. Zhu, L. Thornberry, N. A. Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 141.

⁵¹ Meng, H. Kumar, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15621.

⁵² Edwards, P. D. Bernstein, P. R. *Med. Res. Rev.* **1994**, 14,127

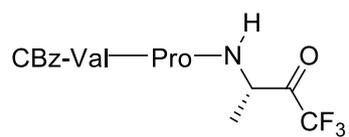


Figure 12

Cependant, bien que de nombreuses molécules fluorées appartenant à cette classe existent, aucun exemple de peptidomimétique comportant un motif fluorure allylique n'a été rapporté et il serait intéressant d'étudier l'apport d'un tel groupe à la classe des peptidomimétiques pour l'activité et la stabilité métabolique.

III. Projets de thèse.

Nous avons vu que les fluorures allyliques sont peu représentés dans l'industrie pharmaceutique par rapport aux autres motifs fluorés. Afin de répondre à cette problématique, nous souhaitons développer un accès rapide et robuste à des motifs fluorures allyliques hautement fonctionnalisés.

Les travaux présentés dans cette thèse se scindent en trois axes distincts. Premièrement, ils visent à développer de nouvelles méthodes d'accès à des synthons fluorés allyliques de type **A** (Schéma 1). Le but ultérieur étant d'appliquer ces méthodes à des synthèses de molécules plus complexes. Elles devront donc présenter des caractères bien spécifiques : des conditions réactionnelles robustes permettant de produire des produits fluorés en grande quantité de façon fiable et reproductible ; des conditions réactionnelles douces pouvant être appliquées à une très grande variété de substrats.

Afin d'accéder à une plus grande variété moléculaire, le second chapitre de cette thèse s'attardera à développer des méthodes de dérivatisations de la double liaison, notamment par réactions de métathèses croisées vers des composés de type **B**. Ces méthodes seront appliquées à la synthèse de composés d'intérêts biologiques et synthétiques.

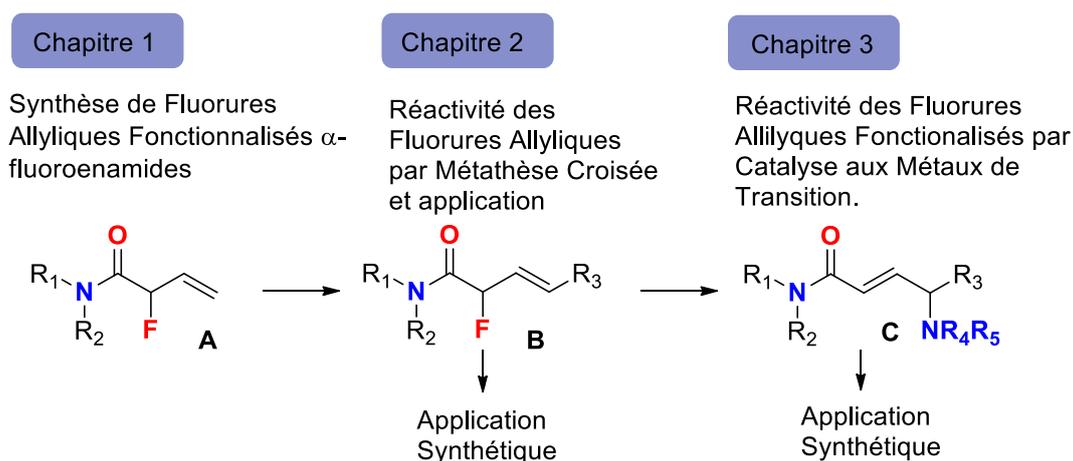


Schéma 1

Dans la grande majorité des recherches faites sur le fluor, celui-ci est utilisé pour sa capacité à moduler les propriétés biologiques et pharmacocinétiques des composés dans lesquels il intervient. Dans la troisième partie de cette thèse, les produits issus de la réaction de métathèse croisée seront les substrats de départ de la réaction de substitution allylique catalysée de type **C** par des métaux de transitions (Pd, Pt). Une application synthétique sera également proposée.

Chapitre I.
Synthèse de Fluorures Allyliques
Fonctionnalisés.

I. État de l'Art : Méthodes de synthèse de fluorés allyliques

De nombreuses méthodes de fluoration directe existent pour accéder à des dérivés fluorés allyliques. Qu'elles soient nucléophiles, électrophiles, catalytiques, chacune d'elles possède des avantages et des inconvénients. L'accès à ce type de motif peut également se faire grâce à l'utilisation de « building blocks » déjà fluorés. Cette approche a l'avantage de se défaire de la difficulté d'utilisation de certains agents de fluoration, mais aussi des problèmes liés aux différentes sélectivités (régio, stéréo, chimio) (Schéma 2).

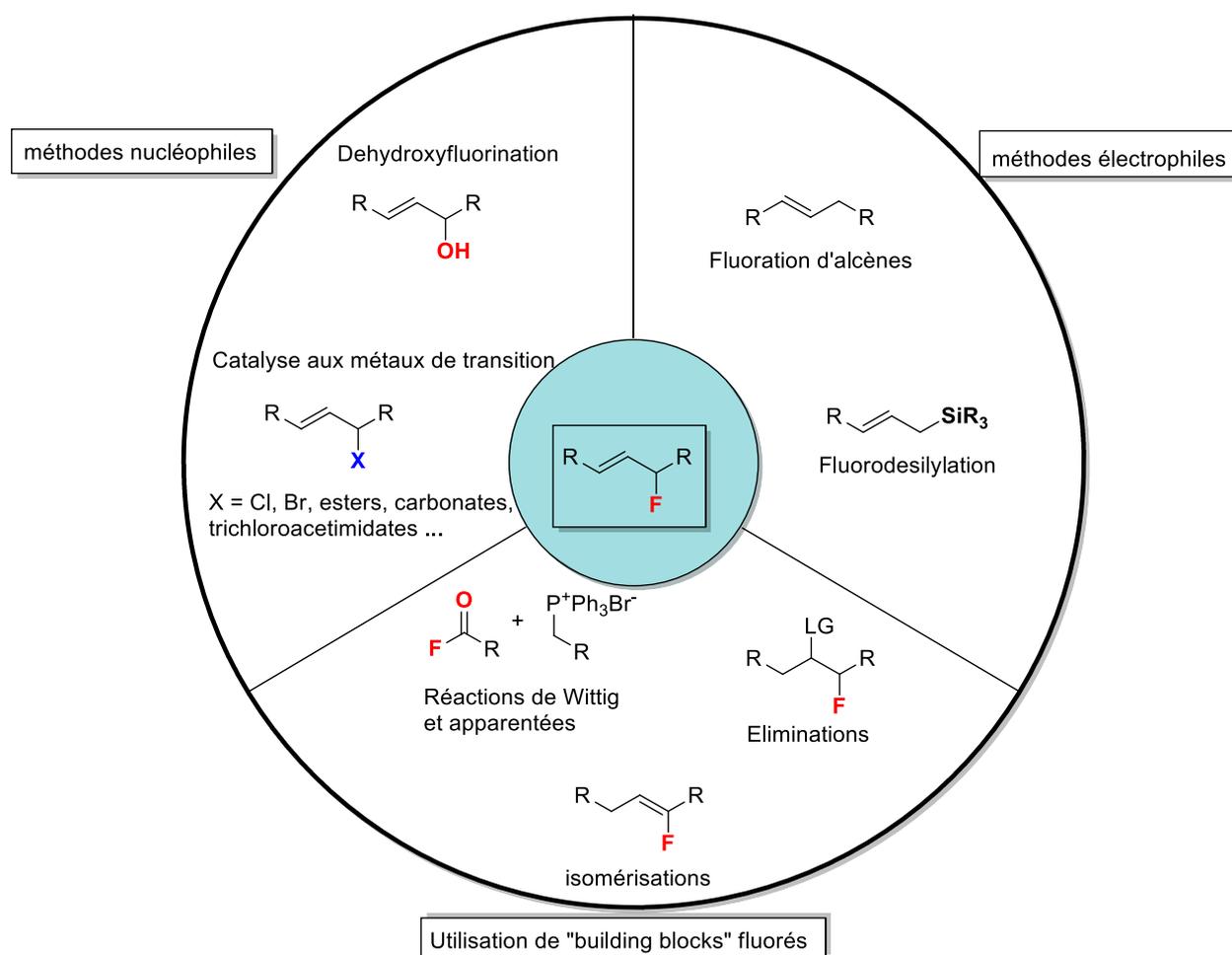


Schéma 2

1. Utilisation de « building blocks » fluorés

i. Réactions de Wittig et associées.

Les oléfinations de Wittig d' α -fluoroaldehydes ou cétones ont été réalisées avec succès et sont assez communément utilisées pour la préparation de motifs fluorés allyliques.

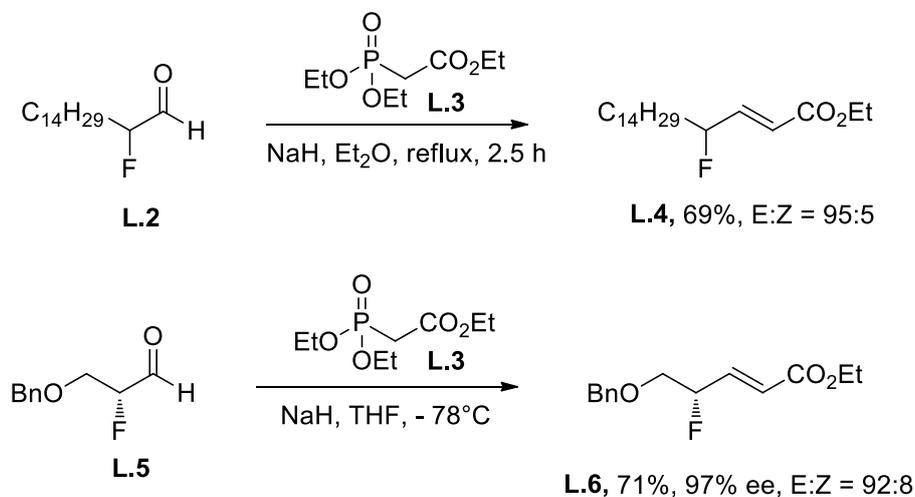


Schéma 3

Haufe et Oldendorf ont réalisé la synthèse de précurseurs de dérivés fluorés de céramides **L.4** en rendements modérés, mais avec une bonne sélectivité⁵³. Le groupe de Davis a utilisé la même méthode pour la synthèse de fluorures allyliques énantiopures **L.6** en partant de fluoroaldéhydes optiquement purs **L.5** (Schéma 3). La réaction se traduit par une rétention complète de l'information optique dans un bon rendement⁵⁴.

⁵³ Oldendorf, J.; Haufe, G. *European J. Org. Chem.* **2006**, 2006 (19), 4463.

⁵⁴ Davis, F. A.; Kasu, P. V. N.; Sundarababu, G.; Qi, H. **1997**, 33 (17), 7546

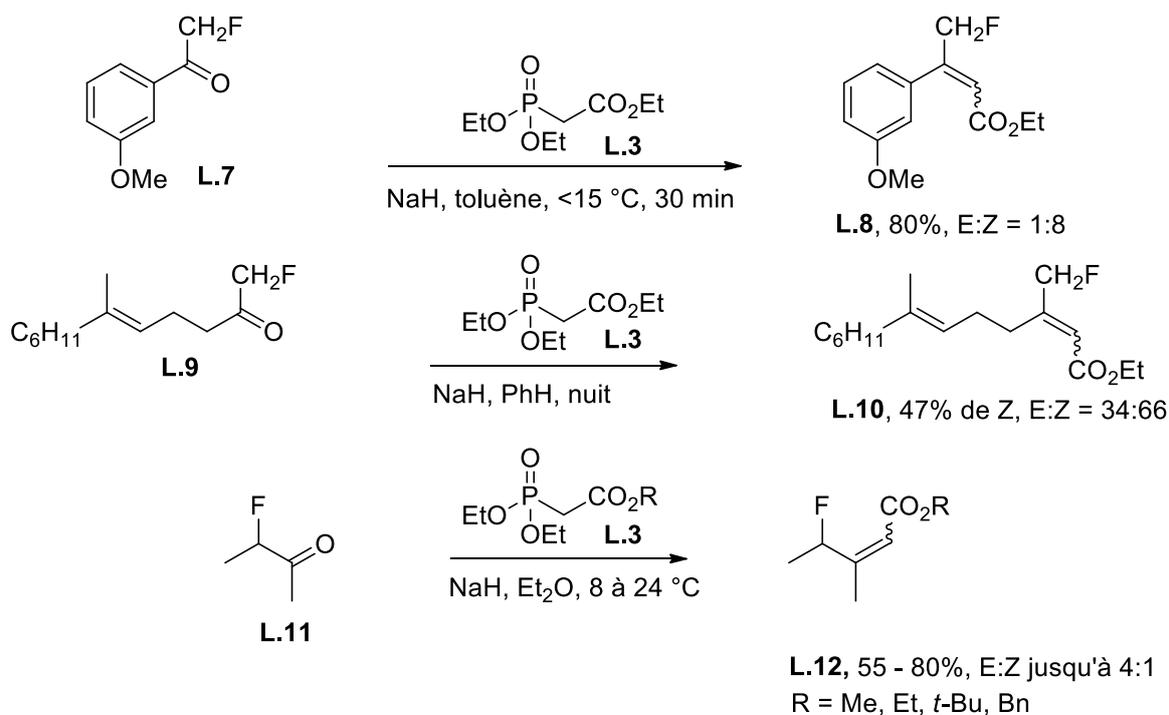


Schéma 4

Même si les rendements semblent comparables, le ratio E:Z de l'oléfine formée semble assez peu prévisible suivant le type de chaîne latérale au fluor. La réaction réalisée sur des dérivés d'acétophénone **L.7** produit dans un bon rendement le composé **L.8** dans un ratio E:Z de 1:8 en 30 minutes⁵⁵. La même réaction réalisée sur un dérivé aliphatique **L.9**, un intermédiaire de synthèse d'analogue de diphosphate de Farnesyl **L.10**, voit son ratio chuter à 34:66⁵⁶. À l'inverse, une inversion de sélectivité se produit lorsque la 3-fluorobutan-2-one **L.11** est utilisée comme substrat de la réaction, peu importe le type d'esters utilisé⁵⁷ (Schéma 4).

⁵⁵ McDonalds, I. A.; Lacoste, J. M.; Bey, P.; Wagner, J.; Zreika, M.; Palfreyman, M. G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, No. 106, 3354

⁵⁶ Dolence, J. M.; Poulter, C. D. *Tetrahedron* **1996**, 52 (1), 119

⁵⁷ Butina, D.; Hudlicky, M. *J. Fluor. Chem.* **1980**, 16, 301

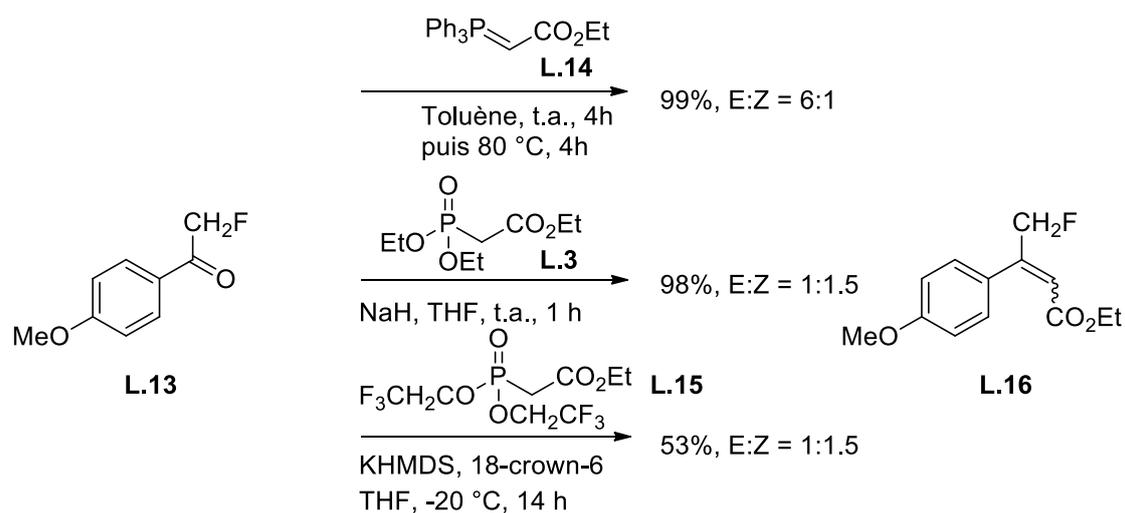


Schéma 5

Différentes méthodes d'oléfinations ont été comparées par Kakumina⁵⁸ (Schéma 5). L'application des conditions de la réaction de Wittig au substrat permet de produire en un rendement quantitatif le dérivé fluoré **L.16**, dans un ratio E:Z de 6:1. L'utilisation des conditions d'Horner-Wadsworth-Emmons permet d'inverser la sélectivité en érodant le ratio, mais en gardant un excellent rendement. Le phosphonate de Still **L.15** produit se traduit uniquement par un temps de réaction plus long et un rendement plus faible.

ii. *Réarrangements et éliminations.*

Les motifs fluorés allyliques peuvent être obtenus par réarrangement d'autres espèces, notamment par réactions de déconjugaison ou réarrangement de Claisen. Les dérivés fluorés vinyliques peuvent par exemple subir une migration de leur double liaison sous irradiation UV (Schéma 6).

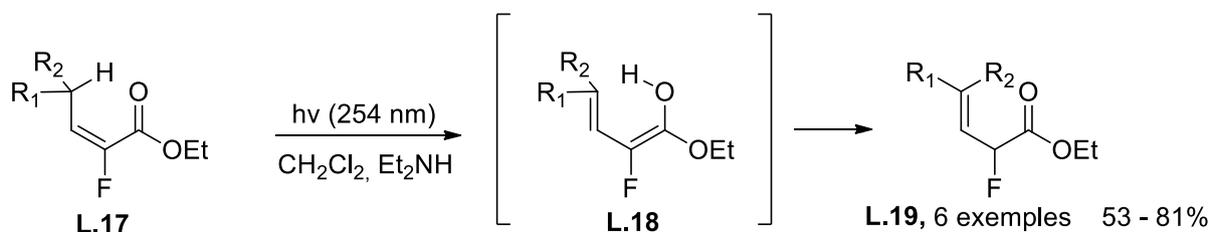


Schéma 6

⁵⁸ Eguchi, T.; Aoyama, T.; Kakinuma, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (38), 5545

Le composé **L.17** passé sous irradiation lumineuse UV à 254 nm passe par un état intermédiaire forme tautomère du composé **L.18**. La réaction fonctionne pour le cas d'une double liaison mono, di ou trisubstituée ainsi qu'en série cyclique. Cette réaction a été utilisée pour produire des esters énanti enrichis **L.19** grâce à l'utilisation d'une base aminée chirale et encombrée (aminobornanol). L'excès obtenu est toutefois faible (40% ee)⁵⁹.

Le réarrangement de Johnson-Claisen de fluorés vinyliques peut également être employé. La réaction du composé **L.20** dans des conditions standard de Claisen avec l'orthoacétate de triéthyle et en présence d'une quantité catalytique d'acide propionique produit l'intermédiaire **L.21** qui subit alors un réarrangement sigmatropique [3,3] formant le fluoré allylique **L.22** en très bon rendement et avec un excellent transfert de chiralité⁶⁰ (Schéma 7).

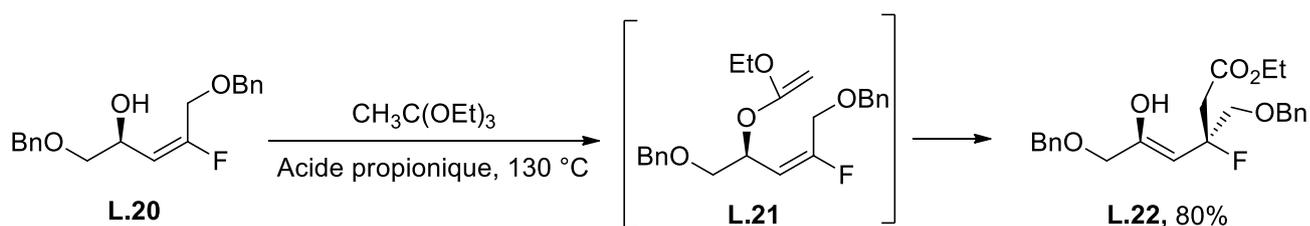


Schéma 7

L'irradiation de diènes cycliques est une approche qui a été utilisée comme substitut à la réaction de dehydroxyfluorination au DAST notamment qui pose des problèmes de régiosélectivité. Cette approche a permis la synthèse d'un dérivé fluoré de la vitamine D₃ **L.24** de façon totalement régio et stéréosélective dans de faibles rendements cependant⁶¹ (Schéma 8).

⁵⁹ Piva, O. *Synlett*, **1994**, 9, 729

⁶⁰ Hong, J. H.; Lee, K.; Choi, Y.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3443

⁶¹ Ohshima, E.; Takatsuto, S.; Ikekawa, N.; DeLuca, H. F. *Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3518

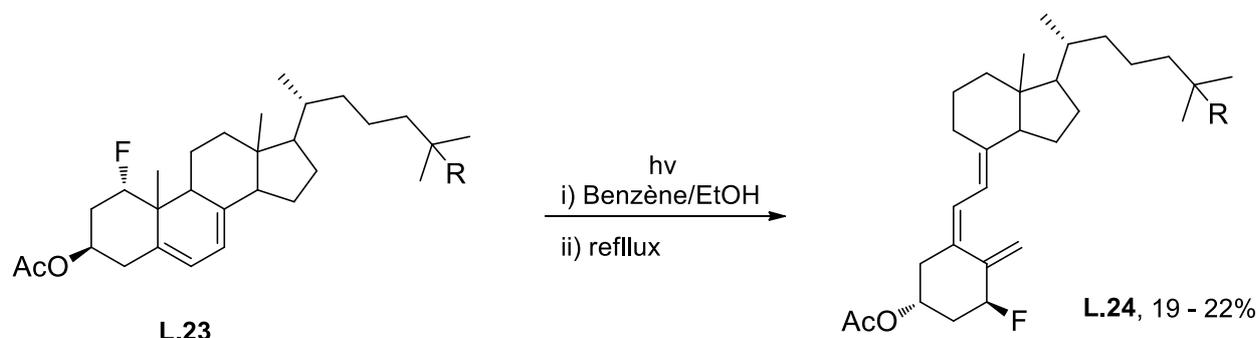


Schéma 8

Le déplacement d'un groupement labile en α d'un fluor conjointement à une β -H élimination peut permettre l'obtention de motifs fluorés allyliques. Il peut s'agir de l'ouverture d'un époxyde par un réactif de Grignard (Schéma 9). Cette méthode a été utilisée par Barbier et permet de produire en bon rendement un précurseur de la vitamine D₃ **L.26** tout en gardant l'information chirale initiale⁶².

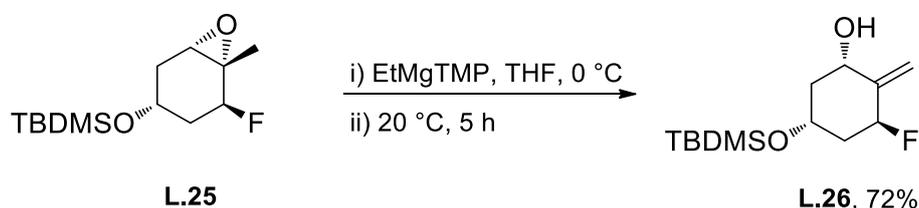


Schéma 9

iii. Utilisation de bromo,fluoroacétate d'éthyle

Peu de méthodes existent permettant la synthèse de motifs carbonylés α -fluorés- β,γ -insaturés. Plusieurs méthodes récentes se basent sur la préfonctionnalisation d'un motif bromo,fluoro acétate d'éthyle **L.27** (Schéma 10) qui est additionné sur un dérivé de styrène ou d'éthynylbenzène produisant le composé **L.28**.^{63,64,65,66,67}

⁶² Barbier, P.; Mohr, P.; Muller, M.; Masciadri, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6984

⁶³ Dong, X.; Yang, W.; Hu, W.; Sun, J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (2), 660

⁶⁴ Ke, M.; Feng, Q.; Yang, K.; Song, Q. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3* (2), 150

⁶⁵ Tang, W. K.; Feng, Y. S.; Xu, Z. W.; Cheng, Z. F.; Xu, J.; Dai, J. J.; Xu, H. J. *Org. Lett.* **2017**, *19* (20), 5501

⁶⁶ Su, Y. M.; Feng, G. S.; Wang, Z. Y.; Lan, Q.; Wang, X. S. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (20), 6003

⁶⁷ Li, X.; Li, Y.; Shang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (27), 6457

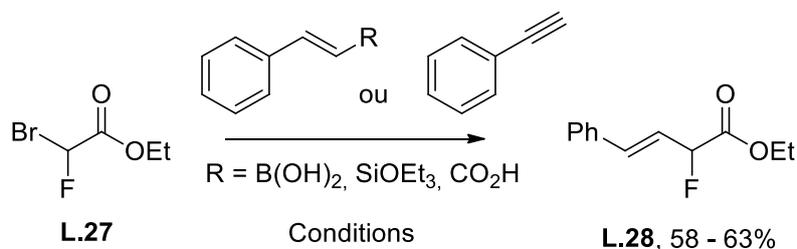


Schéma 10

En conclusion, la synthèse de motifs carbonyles α -fluorés- β,γ -insaturés par utilisation de building blocks fluorés demande de nombreux aménagements fonctionnels. Cette contrainte a poussé d'autres groupes à développer des méthodes de fluoration directe par introduction d'un fluor nucléophile.

2. Méthodes de fluorations nucléophiles

Les méthodes de fluoration nucléophiles pour la synthèse de fluorés allyliques ont fait l'objet de nombreuses publications ainsi que de revues sur le sujet^{68,69}. Parmi les sources de fluor les plus couramment utilisées, on peut noter des sources de fluor métal tels que le KF et le CsF ; des sources de fluor acide comme le HF/Pyridine ou $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ ou encore des sources de fluorures d'ammonium, TBAF ou TBAT notamment.

Les méthodes de synthèse de fluorures allyliques furent principalement développées par réaction de deoxyfluorination à partir des dérivés alcools allyliques. Ces méthodes fonctionnent par attaque du réactif de deoxyfluorination électrophile par le dérivé alcool produisant alors un alcool activé conjointement à un ion fluorure F^- . Généralement après une $\text{S}_{\text{N}}2$ cet ion déplace le groupe partant pour former le dérivé fluorure allylique souhaité. Les composés les plus largement utilisés lors de ces réactions sont le DAST et le DeoxoFluor⁷⁰

Réactions de dehydroxyfluorination (non catalytique).

Cependant la dehydroxyfluorination d'alcools allyliques n'a pas toujours un parfait contrôle sur la régio- et la stéréosélectivité de la réaction. En outre, le mécanisme de la réaction peut passer la formation d'un intermédiaire qui peut, selon le substrat, subir une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$, $\text{S}_{\text{N}}2'$, $\text{S}_{\text{N}}1'$ et $\text{S}_{\text{N}}1$ (Figure 13).

⁶⁸ Landelle, G.; Bergeron, M.; Turcotte-Savard, M. O.; Paquin, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (5), 2867

⁶⁹ Pacheco, M. C.; Purser, S.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (6), 1943

⁷⁰ Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 53, 2

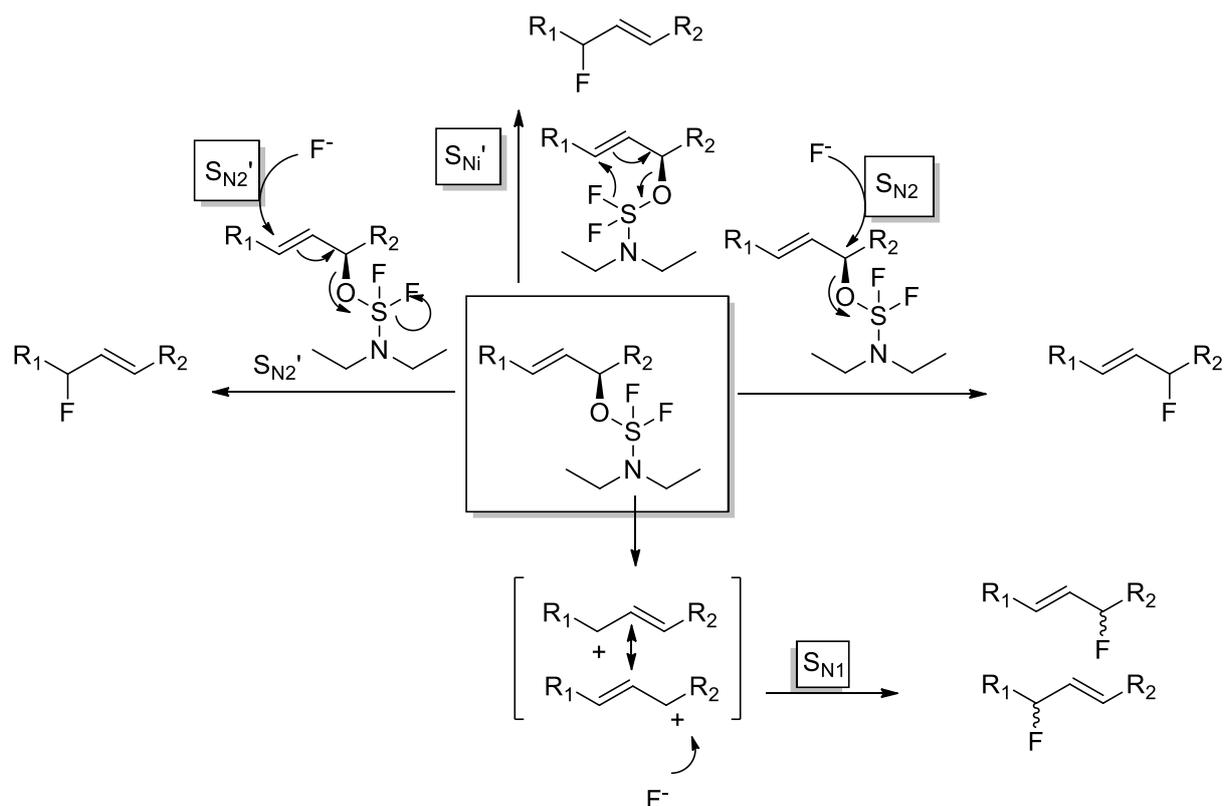


Figure 13

De ce fait, la réaction de dehydroxyfluorination peut se dérouler avec ou sans transposition de la double liaison, et avec ou sans rétention de sa configuration. Des produits secondaires formés par réarrangement d'un intermédiaire carbocation peuvent aussi être observés⁷¹. La première réaction de dehydroxyfluorination conduite par Middleton⁷² en 1975 illustre parfaitement ce manque de sélectivité.

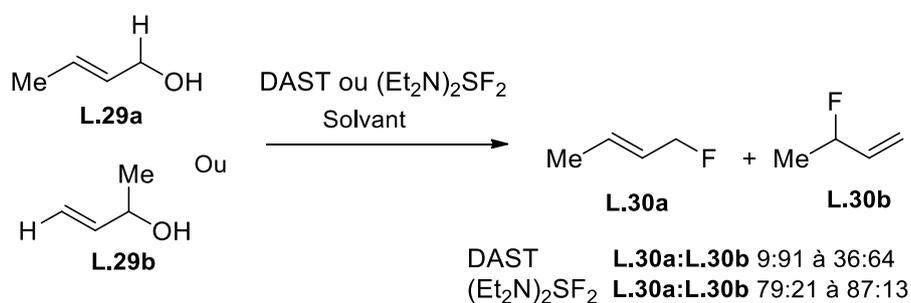


Schéma 11

⁷¹ Roig, R.; Percy, J. M. *Science of synthesis*; Georg Thieme Verlag : Stuttgart: New York, 2006

⁷² Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40 (5), 574

Le déhydroxyfluorination de l'alcool crotylique **L.29a** ou celle du 3-buten-2-ol **L.29b** produit un mélange des composés **L.30a** et **L.30b** dans des ratios allant de 9:91 à 36:64 suivant le solvant utilisé, mais toujours en faveur du produit branché **L.30b**. Peu importe le substrat de départ utilisé (**L.29a** ou **L.29b**). Il a été possible de réduire le montant de produit résultant d'une transposition de la double liaison en changeant d'un solvant polaire, le diglyme vers un solvant nettement moins polaire, l'isooctane. Grée⁷³ et collaborateurs ont montré sur ce même substrat que l'utilisation de liquides ioniques est compatible avec cette réaction de déhydroxyfluorination, ils obtiennent le produit branché majoritairement en 75% de rendements. De plus, cette méthode est utilisable en microréacteurs à flux continu^{74,75,76} Le changement de source de fluor permet dans une certaine mesure de résoudre ces problèmes.

Au-delà de ces composés simples, cette réaction a été utilisée dans la synthèse des dérivés fluorés de déhydroépiandrostrones (Schéma 12).

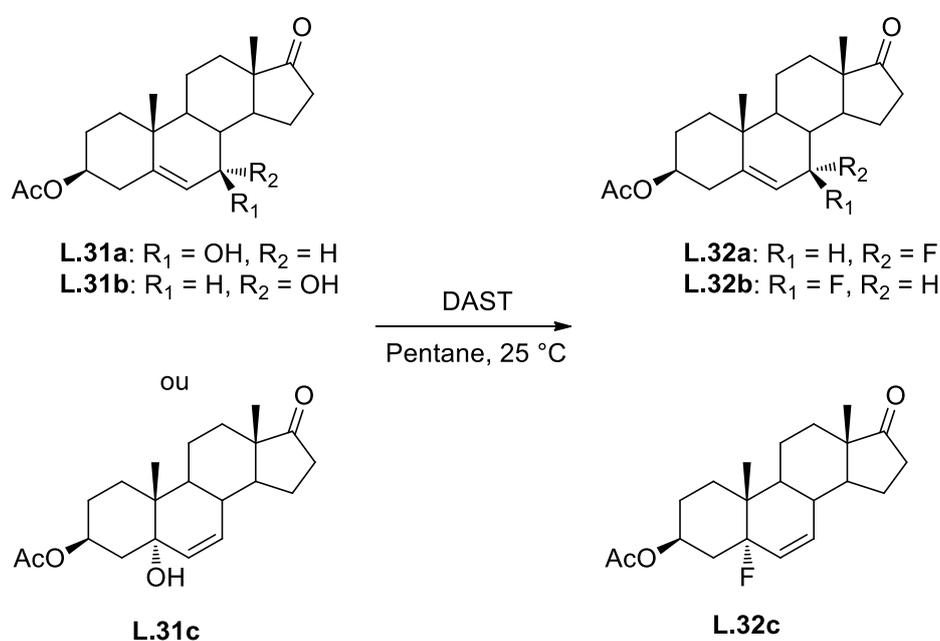


Schéma 12

Chacun des composés de gauche a été traité par le DAST dans les mêmes conditions, et le stéroïde **L.32a** s'est avéré être le composé majoritaire dans tous les cas. Qu'importe que le produit de départ ait été sous forme d'un diastéréoisomère pur (**L.31a**, **L.31b**) ou d'un mélange,

⁷³ Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (30), 5305

⁷⁴ Gustafsson, T.; Gilmour, R.; Seeberger, P. H. *Chem. Commun.* **2008**, 26, 3022

⁷⁵ Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Synlett* **2008**, 14, 2111

⁷⁶ Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Martin, L. J.; Ley, S. V. *Tetrahedron* **2009**, 65 (33), 6611

ou encore qu'il s'agisse du produit **L.31c**. Des traces de produit issu d'une réaction de β -élimination ont dans tous les cas été observées⁷⁷.

Le fait que la déhydroxyfluorination soit encore aussi couramment utilisée tient probablement au fait que la réaction soit si peu spécifique et compatible avec quantité de substrats. D'autres réactifs comme le DeoxoFluor ou le PhenoFluor suivent le même mécanisme et peuvent même être utilisés en fin de synthèse. La synthèse de la morphine fluorée **L.34** à partir de la morphine **L.33** a été réalisée en 80% de rendement. Une inversion de configuration du centre stéréogène a été notée (Schéma 13).

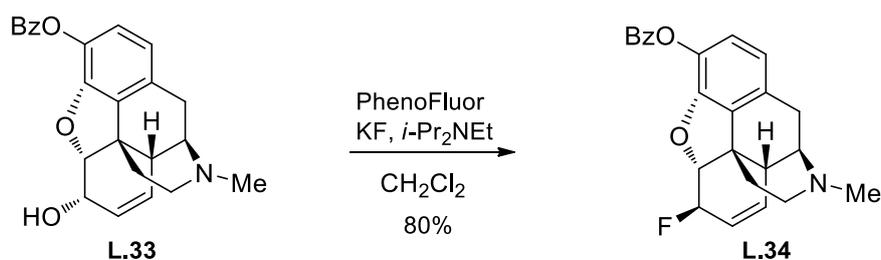


Schéma 13

La plupart des réactifs de déhydroxyfluorination font intervenir une liaison S-F pour la libération d'un ion fluorure et la formation d'une liaison S-O comme c'est le cas pour le DAST, DeoxoFluor, PhenoFluor, ou le Xtal-Fluor. Il est également possible de réaliser ce type de réactions en utilisant des sources de fluor acides ou métalliques telles que la triéthylamine.HF ou le KF comme celle rapportée en 2005 par Bandgar⁷⁸ (Schéma 14).

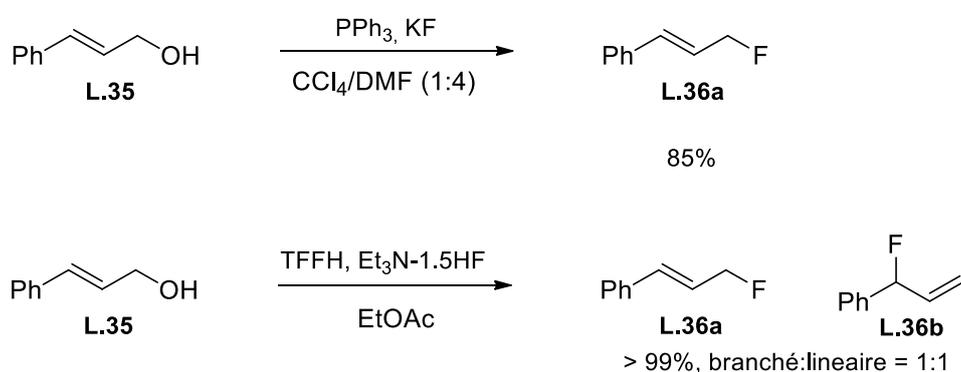


Schéma 14

⁷⁷ Marwah, P.; Thoden, J. B.; Powell, D. R.; Lardy, H. A. *Steroids* **1996**, *61* (8), 453

⁷⁸ Bandgar, B. P.; Kamble, V. T.; Biradar, A. V. *Monatshefte für Chemie / Chem. Mon.* **2005**, *136* (9), 1579

La régiosélectivité de la réaction de dehydroxyfluorination de l'alcool cinnamique **L.35** décrite par Bangdar dépend grandement de la méthode de fluoration choisie. L'utilisation de KF et de triphenylphosphine permet la synthèse du composé linéaire en très bon rendement. Lorsque cette méthode est échangée pour une méthode au HF-triéthylamine, le rendement devient quantitatif, mais la perte de régiocontrôle est totale, le rapport produit linéaire **L.36a** /produit branché **L.36b** est de 1.

iv. Réaction en cascade élimination-fluoration

Dans une série de publications, Shimizu et Yoshioka^{79,80,81} décrivent la fluoration de 1,2,3 triols protégés par un mélange TBAF-MeSO₂F qui aboutit à la formation d'un enol fluoré, qui est en fait une α -cétone fluorée masquée. La réaction d'élimination-fluoration en cascade est ensuite étendue aux carbamates **L.37** et éthers **L.39** (Schéma 15). Cette méthode procure un accès rapide à des synthons fluorés **L.38** et **L.40** utilisables aisément en « *drug-design* ». Cette méthode a été utilisée pour la synthèse de disaccharides fluorés.⁸²

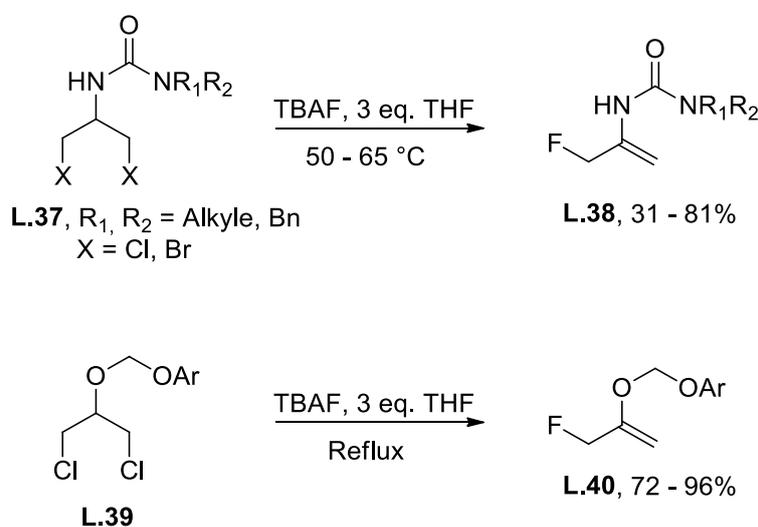


Schéma 15

⁷⁹ Shimizu, M.; Nakahara, Y.; Yoshioka, H. **1986**, No. 5, 6

⁸⁰ Shimizu, M.; Tanaka, E.; Yoshioka, H. **1987**, 0 (136), 136

⁸¹ Shimizu, M.; Nakahara, Y.; Kanemoto, S.; Yoshioka, H. **1987**, 28, 1677

⁸² Magnusson, G.; Ahlfors, S.; Jansson, K.; Nilsson, U.; Dahmen, J.; Noori, G.; Stenvall, K.; Tjornebo, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55 (12), 3932

v. Réactions de fluoration d'halogènes allyliques (non catalytiques)

Contrairement aux méthodes de dehydroxyfluorinations faisant intervenir des réactifs qui libèrent dans le milieu un ion fluorure, les méthodes de fluoration d'halogènes allyliques utilisent le plus souvent des sources plus directes de fluor, tels fluorures d'ammonium (TBAF, TBAT ...), ou des espèces de fluor métal (CsF, KF ...) (Schéma 16).

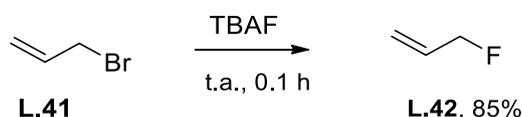


Schéma 16

La fluoration du bromure d'allyle **L.41** par le TBAF à température ambiante est extrêmement rapide et permet d'obtenir le dérivé fluoré **L.42** en moins de 10 minutes et en excellent rendement. La réaction se déroule de la même manière en partant de TBAF commercial ou de TBAF préparé in situ à partir de CsF ou KF. Pour illustrer la faisabilité de cette méthode, la synthèse du dérivé fluoré du géraniol a été effectuée à partir de son homologue bromé.

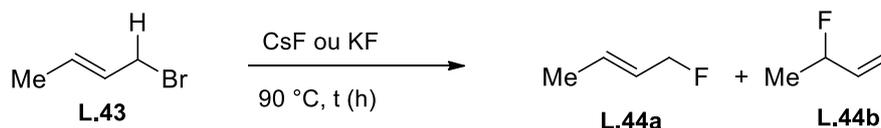


Schéma 17

L'utilisation de diverses sources de fluor métal est possible. Ichihara^{83,84} décrit l'utilisation de KF et de PbF₂ comme source de Fluor. Il est intéressant de noter que lorsque KF est employé, le produit linéaire **L.44a** est obtenu en très bons rendements de façon quasi exclusive (Schéma 17). Lorsque le PbF₂ est utilisé, la régiosélectivité de la réaction est inversée et le produit branché devient majoritaire, le ratio reste dans ce cas moins prononcé. Il faut noter que l'utilisation de sources de fluor métal nécessite un de temps de réaction et des températures importantes à cause de leur faible solubilité et nucléophilie dans les solvants polaires aprotiques.

⁸³ Ichihara, J.; Takai, Y.; Hanafusa, T.; Tomioka, K. *J. Fluor. Chem.* **1995**, *71*, 131

⁸⁴ Ichihara, J.; Matsuo, T.; Hanafusa, T.; Ando, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, *10*, 793

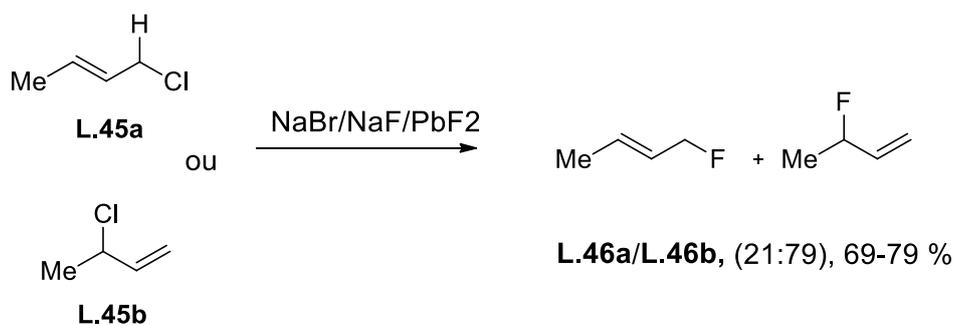


Schéma 18

L'auteur décrit l'utilisation du couple NaBr/NaF/PbF₂ pour la fluoruration d'allyles de brome et de chlore **L.45** (Schéma 18). Tout comme les réactions de dehydroxyfluorination, il semblerait que la régiosélectivité de la réaction soit difficile à prédire. En effet, un faible ratio linéaire/branché **L.46a/L.46b** est souvent observé. Et de même, lorsque l'allyle est substitué par un groupement phényle, la régiosélectivité s'en trouve grandement améliorée, la réaction se déroule sans transposition de double liaison.

vi. Réactions de fluoruration catalysées par des métaux de transition.

L'accès à des motifs fluorures allyliques a été rendu possible par des méthodes conventionnelles stœchiométriques. Plus récemment, de nouvelles méthodes catalytiques ont vu le jour. Elles permettent l'accès aux motifs fluorure allylique à partir d'halogènes, d'esters, de carbonates, de trichloroacétimides ou encore de phosphorotioates allyliques. Ces réactions sont le plus souvent catalysées par des métaux de transition tels le cuivre ou le palladium. Les sources de fluor nucléophile les plus communément utilisées par ces méthodes sont le TBAF, les sels de fluor (fluorure de césium ou d'argent), ou encore la triéthylamine.HF.

Liu⁸⁵ décrit en 2013 la synthèse de fluorures allyliques **L.48** à partir des dérivés bromés **L.47** par catalyse au cuivre en utilisant la triéthylamine.HF comme source de fluor nucléophile (Schéma 19). Il décrit la formation préférentielle du produit de fluorination directe. La réaction nécessite une forte charge catalytique située entre 20 et 30%. Elle permet l'utilisation de dérivés chlorés lorsque la température est augmentée, mais cela se traduit par des rendements globalement plus faibles, bien que la sélectivité reste la même.

⁸⁵ Zhang, Z.; Wang, F.; Mu, X.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, 52 (29), 7549

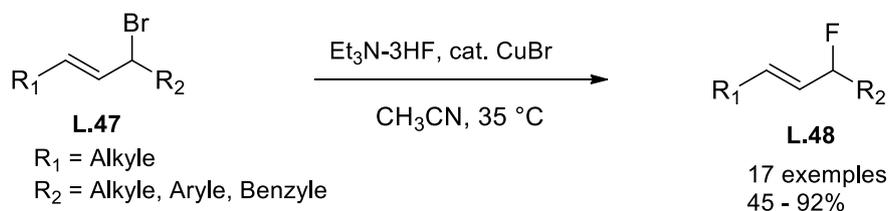


Schéma 19

L'utilisation de palladium en quantité catalytique et d'AgF comme source de F⁻ pour la synthèse énantiosélective de fluorures allyliques **L.50** est décrite par Doyle⁸⁶ en 2010 (Schéma 20). Cette réaction de déracemisation de chlorures allyliques cycliques **L.49** tolère de nombreux groupes fonctionnels parmi lesquels peuvent être cités les amides, amines, esters, alcools, éthers, éthers silylés. Très peu de produits d'élimination du fluor sont observés. La réaction se déroule avec rétention de configuration prouvant le caractère nucléophile mou du fluor.

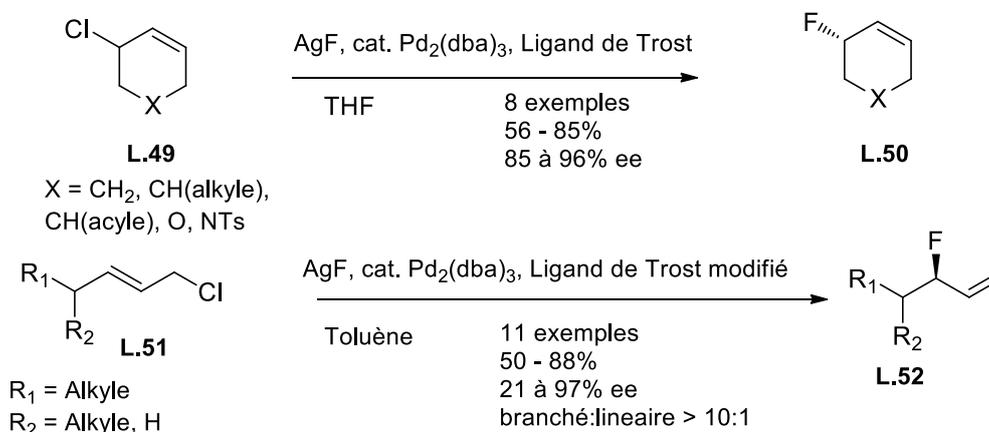


Schéma 20

L'auteur décrit quelques années plus tard la version acyclique de cette réaction en utilisant un ligand de Trost modifié. Cependant les excès énantiomériques se sont avérés modestes et extrêmement dépendants de l'encombrement stérique en α du centre stéréogène formé (R₂)⁸⁷.

La catalyse aux métaux de transitions est utilisable avec d'autres substrats que les dérivés halogénés. L'utilisation d'esters et de carbonates allyliques sont des options viables. Brown et Gouverneur décrivent l'emploi d'esters *p*-nitrobenzoates allyliques **L.53**, d'une catalyse au palladium et de TBAF(*t*-BUOH)₄ en tant que source de fluor (Schéma 21).⁸⁸

⁸⁶ Katcher, M. H.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (49), 17402

⁸⁷ Katcher, M. H.; Sha, A.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (40), 15902

⁸⁸ Hollingworth, C. Hazari, A. Hopkinson, M. N. Tredwell, M. Benedetto, E. Huiban, M. Gee, A. D. Brown J. M. Gouverneur, V. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2613

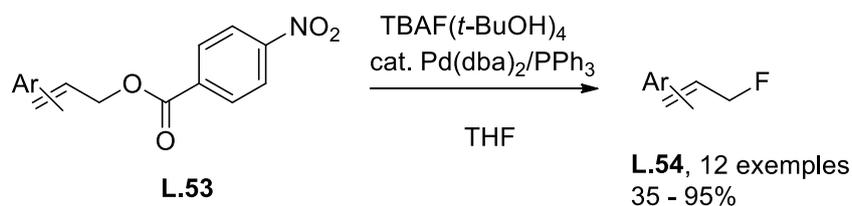


Schéma 21

La réaction de dérivés mono-substitués permet de synthétiser les produits linéaires exclusivement, dans des rendements de faibles à excellents. Lorsque la double liaison est doublement substituée, la réaction est moins tranchante et résulte en une plus faible régiosélectivité et de plus faibles rendements.

La méthodologie a ensuite été étendue aux dérivés carbonates grâce à l'emploi d'un catalyseur à base d'Iridium⁸⁹. Cette réaction se déroule alors avec une rétention totale du caractère régio et stéréo de la réaction. De plus la géométrie de la double liaison est conservée.

Davies décrit la fluoruration conjuguate de diazoacétates vinyliques catalysée à l'argent.⁹⁰ Cette réaction efficace dont les conditions sont simples permet la fonctionnalisation rapide de composés plus complexes en dernière étape de synthèse. Les mêmes composés ont été synthétisés par fluorodehydroxylation à partir de γ -hydroxy-carbonyles- α,β -insaturés.⁹¹

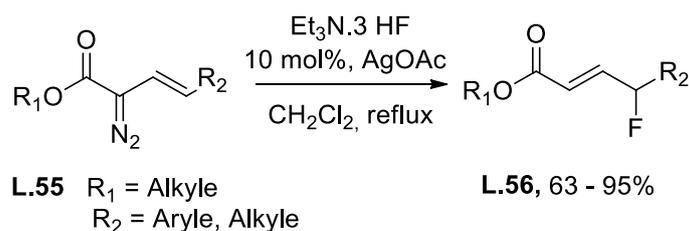


Schéma 22

Au-delà des travaux d'introduction d'un fluor nucléophile, d'autres groupes se sont intéressés à la synthèse de fluorures allyliques par l'utilisation utilisant des sources de fluor électrophiles.

⁸⁹ Benedetto, E.; Tredwell, M.; Hollingworth, C.; Khotavivattana, T.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (1), 89

⁹⁰ Qin, C. Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, (24), 6152.

⁹¹ Grée, D. Vallerie, L. Grée, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, (7), 2375.

3. Méthodes de fluorations électrophiles.

Dans un premier temps, des sources de fluor électrophiles variées ont été utilisées (Tableau 3).

Tableau 3

Type de liaisons	O-F	Xe-F	I-F	N-F
Réactifs	CF ₃ OF, CF ₃ COOF, HOF, CsSO ₄ F	XeF ₂	Fluoroiodanes	NFSI, N-FPy, Selectfluor ...

Certaines de ces sources font intervenir des liaisons O-F se basant non pas sur l'abaissement de la densité électronique, mais sur l'excellent caractère groupe partant attaché au fluor.^{92,93} Malheureusement ces sources de fluor sont difficiles à utiliser puisqu'elles sont relativement explosives et peu stables dans le temps. Le fluoroxysulphate de césium (CsSO₄F) est une source solide de fluor électrophile aisément préparée.⁹⁴ Elle est cependant sujette à une décomposition rapide et incontrôlable.

Le difluorure de Xenon agit en tant que source de fluor électrophile, mais sa réactivité peut changer en fonction de l'acidité du verre du réacteur utilisé. Des réactions de transfert d'électron peuvent se produire à la place.⁹⁵ Le fluoroiodane a plus récemment été décrit comme source stable de fluor électrophile et été décrit pour la difluoruration de 1,3 dicétone.⁹⁶

Les sources de fluor électrophiles comportant une liaison N-F sont incontestablement les sources les plus utilisées (Figure 14). Parmi elles on trouve trois grandes familles : le NFSI (N-fluorobenzènesulfonimide) est celui qui a été le plus employé dans la littérature, une classe de composés comportant une partie N-Fluoropyridinium et des motifs dérivés du DABCO dont le SelectFluor (N-Chlorométhyl-N'-fluorotriéthylendiammonium bis(tetrafluoroborate) est le plus connu. Ces classes de composés ont la particularité d'être stables, solides, commerciaux et peu coûteux.

⁹² McCarthy, T. J.; Bonasera, T. A.; Welch, M. J.; Rozen, S. *J. Chem. Soc. - Ser. Chem. Commun.* **1993**, 6, 561

⁹³ Appelman, E. H.; French, D.; Mishani, E.; Rozen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (4), 1379

⁹⁴ Appelman, E. H.; Basile, L. J. **1979**, 101, 3384

⁹⁵ Ramsden, C. A.; Smith, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120 (27), 6842

⁹⁶ Geary, G. C.; Hope, E. G.; Singh, K.; Stuart, A. M. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (81), 9263

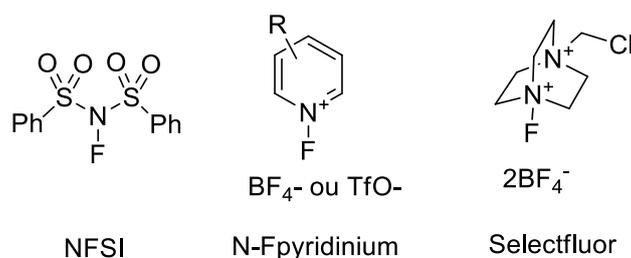


Figure 14

i. Fluoration d'alcènes et alcynes

L'acétyl hypofluorite a été utilisé pour la fluoration de la carvone⁹⁷ (**L.57**), un terpénoïde employé dans l'agroalimentaire notamment. Sa fluoration n'a lieu que sur sa double liaison exocyclique. L'enone désactivée n'est pas touchée. Les auteurs font l'hypothèse d'un mécanisme passant par l'addition d'AcOF sur la double liaison suivie d'une élimination d'acide acétique. Cependant la difficulté d'utilisation de ce composé dû notamment à son instabilité et explosivité n'en fait pas un réactif de choix (Schéma 23).

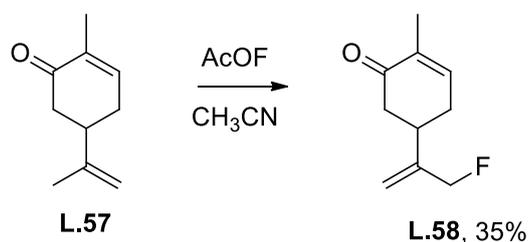


Schéma 23

Le groupe de Purrington⁹⁸ a décrit en 1990 la fluoration d'acétals silylés **L.59** par utilisation de fluor gaz. La fluoration se déroule proprement en ne fluorant qu'en position γ et permet de produire l'acide fluorocrotonique **L.60** en 75% de rendement (Schéma 24).

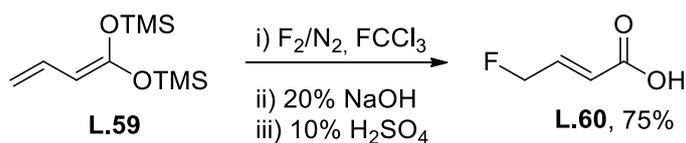


Schéma 24

⁹⁷ Rozen, S.; Bareket, Y.; Kol, M. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 141

⁹⁸ Purrington, S. T.; Woodard, D. L.; Cale, N. C. *J. Fluor. Chem.* **1990**, *48* (3), 345

D'autres sources de fluor ont rapidement été préférées, les réactifs portant une liaison N-F sont des sources de fluor électrophiles nettement plus faciles et pratiques à utiliser en laboratoire.

La réaction de fluoration de l'éther d'enol **L.61** permet d'obtenir le produit fluoré **L.62** en un bon rendement de 63% de façon très rapide (Schéma 25). Le produit d'addition de l'agent de fluoration sur la double liaison a été isolé majoritairement lorsque la réaction est conduite à température ambiante, confortant l'hypothèse d'un mécanisme passant par une addition du réactif sur la double liaison, puis d'une élimination de l'espèce acide (tfOH).

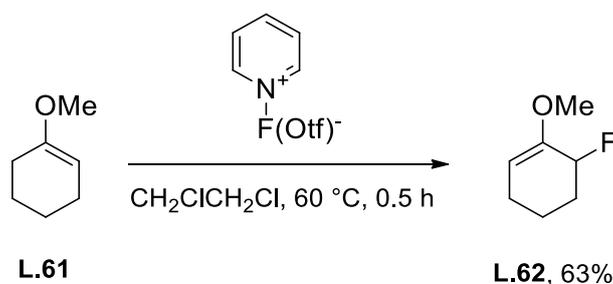


Schéma 25

D'autres stratégies faisant intervenir des mécanismes différents ont été rapportées. Poss et Shia⁹⁹ nous décrivent la fluoration directe de dioxo-borates de potassium générés *in situ*. Dans un premier temps, l'enone **L.63** est déprotonée par le couple KH/HMPA, puis l'enolate est piégé par traitement au triphénylborane. Enfin l'enoxyborate est fluoré par le NFSI donnant le produit désiré **L.63** en très bon rendement et dans un ratio de 1:8.6 (Schéma 26). Cette même stratégie a été appliquée à la synthèse de dérivés fluorés de la 4-cholesten-3-one **L.65** ce qui a permis de la synthétiser en 63% de rendement et un ratio de 1:1.5. Le ratio a pu être augmenté lorsque le bore a été utilisé à la place du triphénylborane.

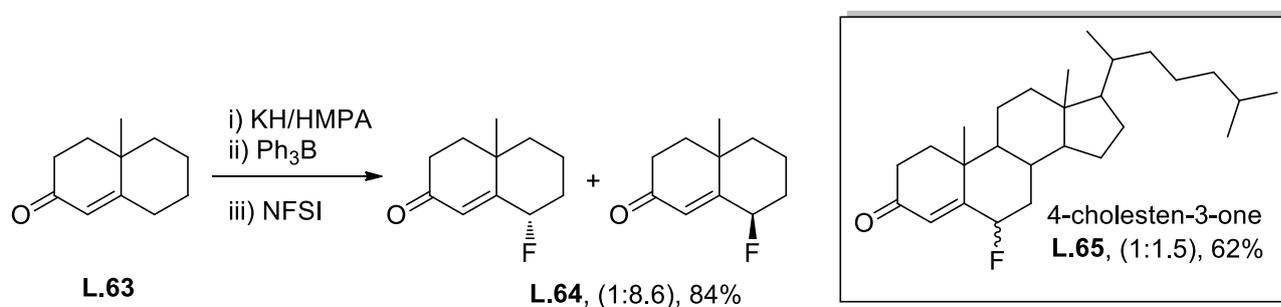


Schéma 26

⁹⁹ Poss, A. J.; Shia, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (27), 4721

Récemment la fluoration d'alcyne (**L.66**) a permis de produire un motif fluoré amide. C'est la seule méthode de fluoration directe d'accès aux amides α -fluorés- β,γ -insaturés **L.67b** rapportée jusqu'à maintenant. Cette méthode publiée par Liu¹⁰⁰ propose seulement un exemple d'accès à ce type de motif (Schéma 27), mais avec une forte proportion du produit de fluoration en γ **L.67a**.

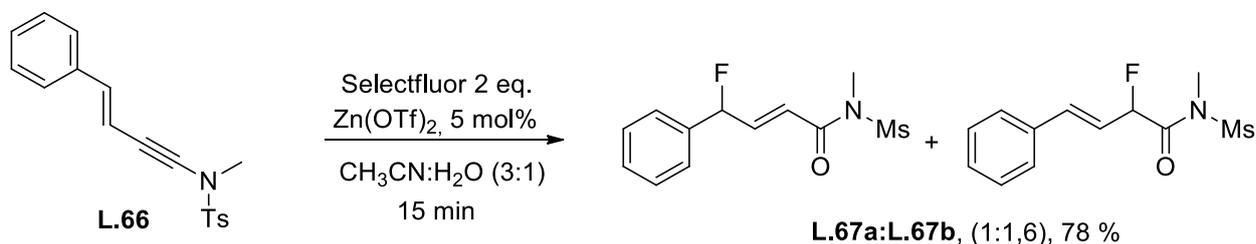


Schéma 27

ii. Fluoration de composés carbonylés

La position en α d'un carbonyle est une position qui peut être difficile à fluorer. Elle est généralement réalisée par déprotonation en α du carbonyle puis traitement par une source de fluor électrophile ou par fluoration déconjuguante de diénolates.

Le groupe de Davis¹⁰¹ rapporte par exemple en 1998 la fluoration asymétrique d'oxazolidinones (**L.68**) (Schéma 28), parmi lesquels un exemple permet de produire le motif fluorure allylique (**L.69**) en un rendement de 69% et un excès diastéréoisomérique de 86%. Cette méthode a par ailleurs été utilisée par le même groupe pour la synthèse de sucres fluorés.¹⁰²

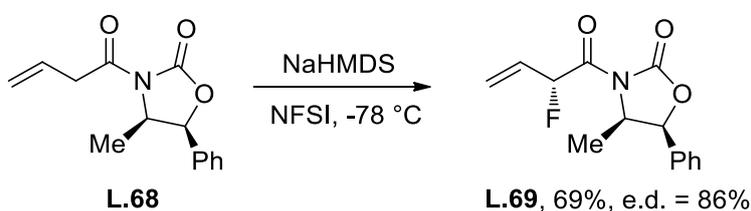


Schéma 28

Plus récemment, Zakarian¹⁰³ décrit lui aussi la fluoration de dérivés d'oxazolidinones (**L.70**) grâce à l'utilisation d'un acide de Lewis et de triéthylamine en présence de NFSI (Schéma 29). Là encore un seul exemple décrit la préparation d'un motif fluorure allylique **L.71** dans un

¹⁰⁰ Jadhav, A. M.; Huple, D. B.; Singh, R. R.; Liu, R. S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358 (7), 1017

¹⁰¹ Davis, F. A.; Kasu, P. V. N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (34), 6135

¹⁰² Davis, F. A.; Qi, H.; Sundarababu, G. *Tetrahedron* **2000**, 56 (30), 5303

¹⁰³ Alvarado, J.; Herrmann, A. T.; Zakarian, A. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6206

rendement moyen, mais un excellent ratio diastéréoisomérique. Il y a cette fois une migration de la double liaison pour obtenir le même type de molécule que précédemment.

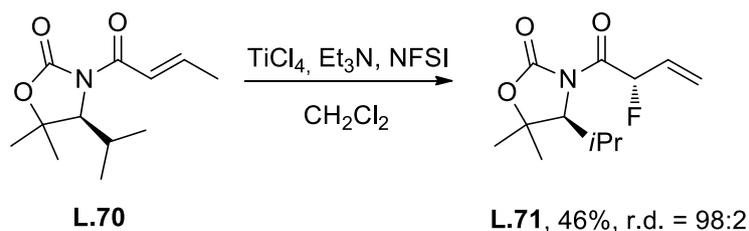


Schéma 29

Bien que cette méthode soit généralement efficace dans la production du motif fluoré allylique et permette d'obtenir de bons ratios énantiomériques, elle ne satisfait pas les critères que nous nous sommes fixés de conditions réactionnelles douces, sans base forte. Ceci explique donc pourquoi la méthode a été principalement utilisée sur les dérivés d'oxazolidinones et sur des substrats généralement peu fonctionnalisés.

iii. Fluorodesilylations

L'une des méthodes qui a fait l'objet de nombreuses publications sont les réactions de fluorodesilylation électrophiles. Les premières réactions de fluorodesilylation d'allyle silanes ont émergé au début des années 2000 par les travaux de Gouverneur.¹⁰⁴



Schéma 30

Le traitement de ces allylsilanes **L.72** par le Selectfluor permet de synthétiser le composé fluoré allylique **L.73** correspondant dans des rendements de faibles à excellents suivant le substrat,

¹⁰⁴ Thibaudeau, S.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2003**, 5 (25), 4891 Thibaudeau, S.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2003**, 5 (25), 4891

uniquement de façon racémique cependant. La réaction fonctionne également lorsque la double liaison est trisubstituée, formant un fluor allylique quaternaire **L.75** en 79% de rendement.

La fluoration électrophile de motifs énantiopures comme ces dérivés d'oxazolidinones **L.76** se déroule dans l'acétonitrile de manière quasi quantitative. Malheureusement, la diastéréosélectivité de la réaction s'est avérée très faible. Les diastéréoisomères de **L.77** sont toutefois séparables.¹⁰⁵

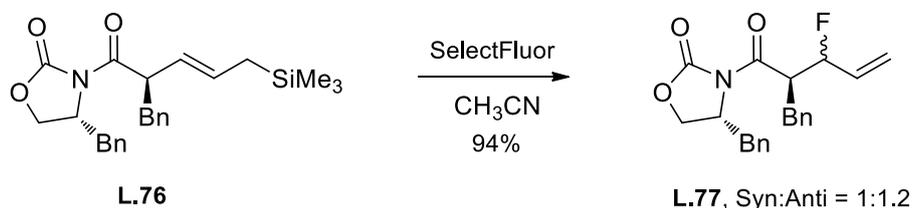


Schéma 31

Cette méthode a été appliquée par le même groupe à la synthèse d'analogues fluorés de sphingosines.¹⁰⁶ La réaction produit le composé fluoré **L.80** en bons rendements lorsque le Selectfluor est utilisé seul ou avec une base sans impacter le ratio 1:1 syn:anti formé. Une déprotection partielle se produit sans présence de base, ce qui permet la séparation des énantiomères.

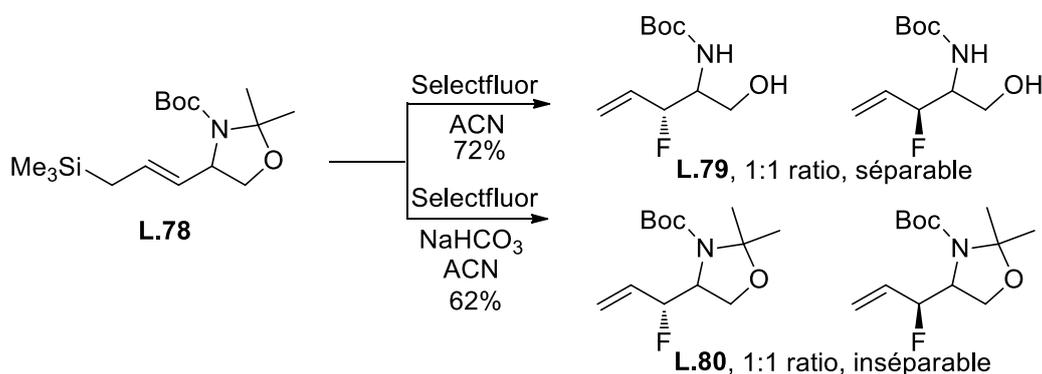


Schéma 32

¹⁰⁵ Tredwell, M; Tenza, K.; Pacheco, M. C.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2005**, 7 (20), 4495

¹⁰⁶ Teare, H. Huguet, F. Tredwell, M. Thibaudeau, S.; Luthra, S.; Gouverneur, V. *Arkivoc* **2007**, (10), 232

Reginato décrit quelques années plus tard la fluoration électrophile d'amines protégées **L.81**. Là encore la diastéréosélectivité est absente, mais ces exemples montrent la diversité de substrats pouvant être engagés dans ce type de réactions.¹⁰⁷

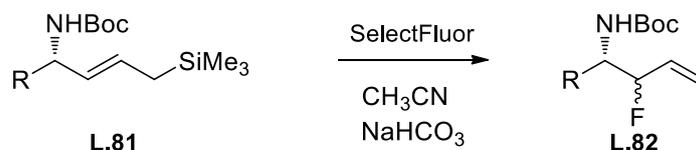
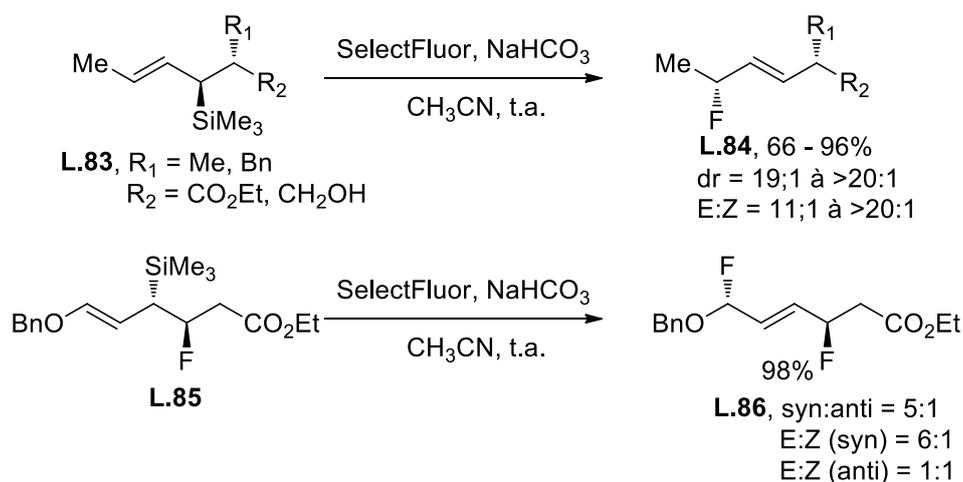


Schéma 33

L'application de cette méthodologie à des substrats dont l'allylsilane est porteur d'une information chirale permet de transférer cette information aux dérivés fluorés ainsi formés.¹⁰⁸



Il semblerait que la réaction se déroule en passant par une inversion du centre stéréogène ce qui pourrait s'expliquer par l'approche anti du Selectfluor par rapport à la face présentant le groupe fonctionnel silane, approche induisant le moins de gêne stérique. Le niveau de diastéréocontrôle de la réaction appliquée à des substrats cycliques dépend grandement de la stéréochimie relative du silane.¹⁰⁹ Cette méthode a été appliquée à la synthèse d'allyle bisfluoré **L.86** avec de plus faibles niveaux de sélectivité.

L'observation des réactions de fluorodésilylation présentes dans la littérature nous indique que dans la très grande majorité des cas, le réactif de fluoration électrophile utilisé est le Selectfluor. Qu'est-ce qui fait du Selectfluor un réactif si adapté à ce type de réaction ?

¹⁰⁷ Reginato, G.; Mordini, A.; Tenti, A.; Valacchi, M.; Brogiere, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19* (24), 2882

¹⁰⁸ Sawicki, M.; Kwok, A.; Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3* (1), 34

¹⁰⁹ Purser, S.; Odell, B.; Claridge, T. D. W.; Moore, P. R.; Gouverneur, V. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12* (36), 9176

4. Le Selectfluor, un agent de fluoration puissant

Depuis sa découverte¹¹⁰ le Selectfluor est devenu l'une des sources de fluor électrophile les plus utilisées du fait de sa stabilité (jusqu'à 195 °C), de conditions réactionnelles douces, et de son efficacité. De plus des études faites sur le rat adulte ont montré que le Selectfluor était relativement bénin. En effet, seules de faibles irritations des yeux et de la peau ont été observées. Le produit n'a pas montré de signes d'activité mutagène ou carcinogène, et se trouve être modérément toxique pour la vie aquatique. Il est également utilisable dans de très larges quantités.

i. Production du Selectfluor

Le SelectFluor est un produit commercial synthétisé en quantité industrielle chaque année. Sa synthèse est rapide et efficace et consiste en 3 étapes.

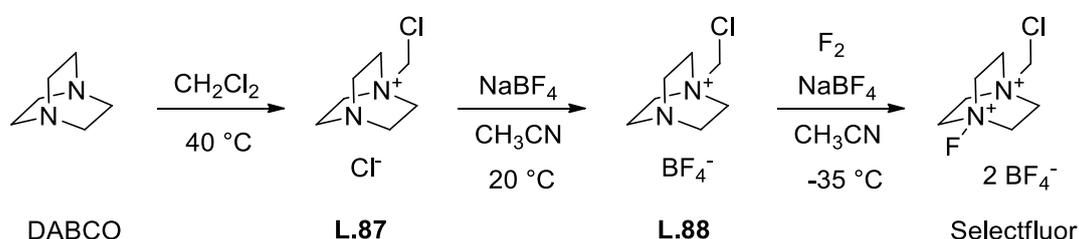


Schéma 34

Elle commence par l'alkylation du DABCO (TEDA = (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane)) à 40 °C par le dichlorométhane. Le contre-ion est ensuite changé ce qui s'accompagne par la précipitation d'un équivalent de chlorure de sodium. Enfin la fluoration du dérivé **L.88** par le F_2 dans l'acétonitrile donne le Selectfluor. Cette voie de synthèse n'est pas spécifique du Selectfluor et permet également la production d'autres dérivés ayant leurs propres caractéristiques.

ii. Le Selectfluor en tant qu'agent de fluoration

Depuis sa découverte en 1992, le domaine d'application du Selectfluor n'a eu de cesse de se développer. De réactions de fluorations nombreuses et variées sont désormais possibles grâce à ce composé montrant son efficacité et sa polyvalence. Le travail mené par Chamber *et al* a

¹¹⁰ Banks, R. E.; Mohialdin-Khaffaf, S. N.; Lal, G. S.; Sharif, I.; Syvret, R. G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 8, 595

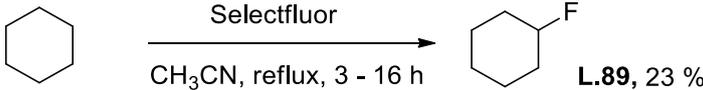
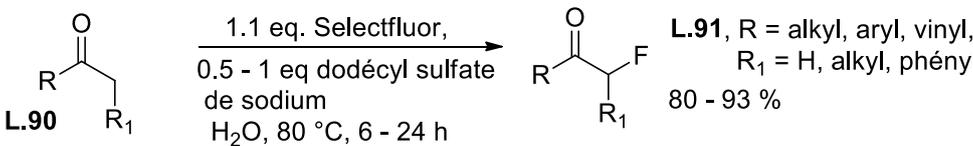
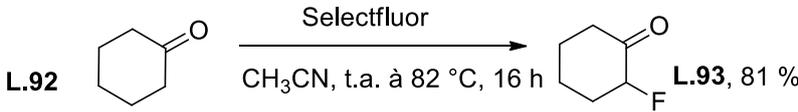
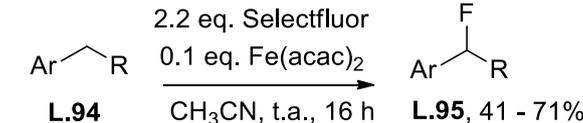
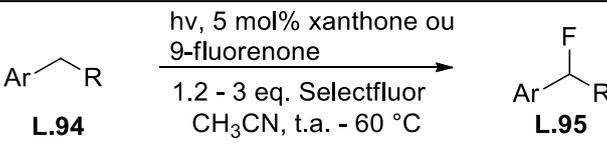
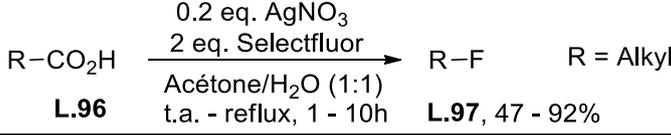
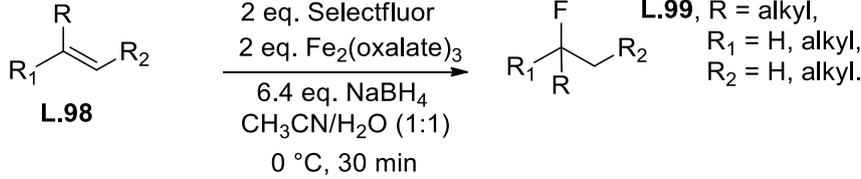
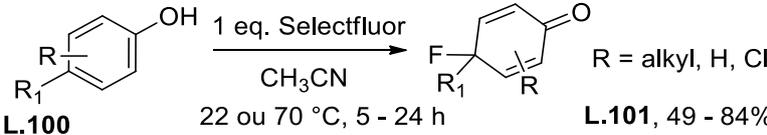
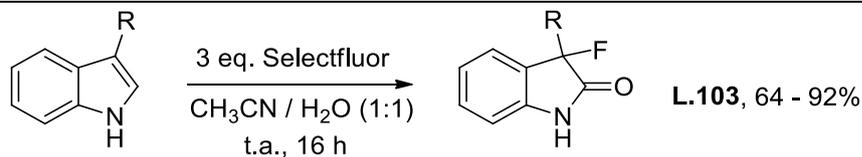
montré que la fluoration électrophile de composés totalement saturés est possible, même s'il est vrai que les rendements sont nettement inférieurs à ceux obtenus par la méthode de référence de fluoration de composés saturés au F₂.

Le Selectfluor est un réactif de choix pour la α -fluoruration de carbonyles. Cette position étant généralement acide, c'est souvent celle privilégiée pour les réactions de fluoruration électrophile. Plus la position visée est acide plus la réaction est rapide et favorisée. La cyclohexanone peut être fluorée dans de très bons rendements. Cette fluoruration est également possible en milieu micellaire dans l'eau afin de favoriser la fluoruration de molécules plus apolaires et les principes de chimie verte.

Le Selectfluor est également utilisé pour la fluoruration de positions benzyliques. L'utilisation d'une catalyse au fer a permis de renverser la régio sélectivité de la réaction. Une fluoruration utilisant le Selectfluor seul préférera fluorer la position la plus acide en α du carbonyle (lorsque R comporte une cétone), tandis que l'incorporation de fer dans les conditions réactionnelles est cruciale pour une fluoruration benzylique. Le système réactionnel possède une grande tolérance réactionnelle et ne favorise pas la déhydrohalogénéation. Le même type de réaction peut être réalisé sous lumière visible à l'aide d'un photoactivateur.

Des réactions de fluorodécarboxylations ont été décrites dans la littérature. Ces réactions passent généralement par un mécanisme de réaction radicalaire. L'auteur décrit ici la fluorodécarboxylation au moyen de nitrate d'argent. Bien que le mécanisme ne soit pas encore totalement élucidé, l'auteur propose un mécanisme passant par une espèce Ag(III)-F obtenue insertion oxydante de l'argent sur le Selectfluor. Cette espèce va alors donner un électron pour former un radical carboxyle. Après décarboxylation rapide, le radical alkyle ainsi formé va alors abstraire le fluor de l'espèce Ag(II)-F restante.

Tableau 4

Entrée	Transformation	Ref
1		111
2		112
3		113
4		114
5		115,116
6		117
7		118
8		119
9		120

¹¹¹ Chambers, R. D.; Parsons, M.; Sandford, G.; Bowden, R. *Chem. Commun.* **2000**, 11, 959

¹¹² Stavber, G.; Zupan, M.; Stavber, S. *Synlett* **2009**, 4, 589

¹¹³ Graton, J.; Compain, G.; Besseau, F.; Bogdan, E.; Watts, J. M.; Mtashobya, L.; Wang, Z.; Weymouth-Wilson, A.; Galland, N.; Le Questel, J. Y.; Linclau, B. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23 (12), 2811

¹¹⁴ Bloom, S.; Pitts, C. R.; Woltornist, R.; Griswold, A.; Holl, M. G.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2013**, 15 (7), 1722.

¹¹⁵ Xia, J.; Zhu, C.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17494

¹¹⁶ Cantillo, D.; De Frutos, O.; Rincón, J. A.; Mateos, C.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (17), 8486

¹¹⁷ Yin, F.; Wang, Z.; Li, Z.; Li, C.; Liu, C.; Wang, X.; Li, Z.; Cui, L.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10401

¹¹⁸ Barker, T. J.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (33), 13588

¹¹⁹ Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. *Synlett* **1999**, 1999 (9), 1375

¹²⁰ Takeuchi, Y.; Tarui, T.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2000**, 2 (5), 639

Des réactions de fluoration d'oléfines, de vinyle stannanes et vinylsilanes ou encore de composés aromatiques et indoles ont également fait l'objet de publications.

iii. Autres applications du Selectfluor

Outre les applications du Selectfluor en tant qu'agent de fluoration électrophile pour lesquelles il a été développé, d'autres applications lui ont été découvertes, notamment des applications ne faisant pas intervenir de fluoration. Son potentiel de demi-vague de 0.33 V en fait l'un des oxydants les plus puissants de la série des composés N-F de fluoration électrophile. Cette spécificité lui permet de jouer un rôle dans nombre de transformations.

De toutes les sources de fluor électrophiles N-F, le Selectfluor est le réactif qui possède le potentiel d'oxydation le plus élevé, avec une différence potentiel par rapport à l'ECS de -0.04 V, différence faible comparée à d'autres sources communément utilisées en fluoration électrophile comme le NFSI avec une différence de potentiel de -0.78 V (Figure 15).⁶⁸

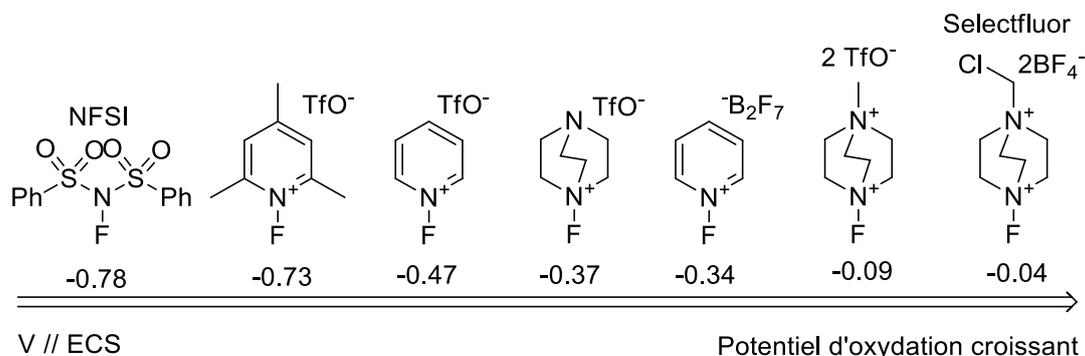


Figure 15

Les alcools benzyliques primaires sont en général aisément oxydables vers différents types de fonctions carbonylées. Après seulement deux heures de traitement, les alcools benzyliques et *p*-methoxy benzyliques ont pu être transformés en aldéhyde sous atmosphère inerte, puis en acide sous air dans de très bons rendements.¹²¹ Les dérivés de benzaldéhydes peuvent être ensuite convertis en fluorures d'acides, amides ou esters. Les auteurs ont postulé que la réaction passait par un transfert monoélectronique suivi d'une élimination rapide de HF.¹²²

¹²¹ Pavlinac, J.; Zupan, M.; Stavber, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (3), 1027

¹²² Banks, R. E.; Lawrence, N. J.; Popplewell, A. L. *Synlett* **1994**, 831

Le Selectfluor est capable d'oxyder des centres carbonés sp³. Le (-)-menthol a pu être fonctionnalisé grâce à l'utilisation d'un simple excès de Selectfluor¹²³. La réaction passe dans ce cas-ci par la formation d'un carbocation tertiaire qui réagit alors avec l'acétonitrile, solvant de la réaction. Cet intermédiaire chargé réagit ensuite avec le groupe alcool. Après traitement basique du sel d'oxazinium, le dérivé fonctionnalisé du menthol est obtenu. Il est également postulé un mécanisme passant par un transfert monoélectronique.

Tableau 5

Entrée	Transformation	Ref
1	<p>1.2 eq. Selectfluor CH₃CN, t.a., 2 - 6 h</p> <p>L.104, R₁ = H, alkyl, allyl, Bn; Ph R₂ = CH₂OH, CHO, CO₂Et, COPh R₃ = Me, Ph</p> <p>L.105, 80 - 96%</p>	124
2	<p>2 eq. Me₃Si-Ar 5 eq. R₁OH 5 mol% Ph₃PAuCl 2 eq. Selectfluor CH₃CN, 70 °C, 15 h</p> <p>L.106</p> <p>L.107, 33 - 91%</p>	125
3	<p>1.1 eq. Selectfluor 2.5 mol% [RuCl₂(<i>p</i>-cymene)]₂ TFA/TFAA (7:3) 80 °C, 4 - 12 h</p> <p>L.108</p> <p>L.109, jusqu'à 93%</p>	126
4	<p>0.5 eq. I₂ 0.6 eq. Selectfluor, MeOH, 22 °C, 20 - 48 h</p> <p>L.110</p> <p>L.111, 70 - 85%</p> <p>R₁ = H, alkyl</p>	127

Outre son activité d'agent de fluoration et celle d'oxydant, le Selectfluor peut agir en tant qu'acide de Lewis. Cet aspect a été utilisé dans plusieurs réactions de condensation, d'allylstannanes sur des aldéhydes ou imines notamment. Des acides de Lewis plus puissants sont généralement requis pour ce genre de transformation. Cependant dans ce cas, la réaction

¹²³ Banks, R. E.; Lawrence, N. J.; Besheesh, M. K.; Popplewell, A. L.; Pritchard, R. G. **1996**, 1629

¹²⁴ Jiang, X.; Yang, J.; Zhang, F.; Yu, P.; Yi, P.; Sun, Y.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2016**, 18 (13), 3154

¹²⁵ Ball, L. T.; Green, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Russell, C. A. *Org. Lett.* **2010**, 12 (21), 4724

¹²⁶ Yang, Y.; Lin, Y.; Rao, Y. *Org. Lett.* **2012**, 14 (11), 2874

¹²⁷ Stavber, S.; Zupan, M. *Synthesis* **2003**, 6, 853

se déroule avec une très bonne tolérance à l'humidité et à l'air. Le Selectfluor peut même être utilisé en quantité stoechiométrique en augmentant simplement le temps de réaction à 24 h.¹²⁸

II. Résultats et discussions.

1. Introduction

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse de motifs carbonylés α -fluorés- β,γ -insaturés et plus particulièrement aux amides α -fluorés- β,γ -insaturés de type **A** (Schéma 35). Ces composés peuvent être intéressants notamment par ce qu'ils peuvent constituer des mimes d'acides aminés et sont potentiellement très intéressants pour la chimie médicinale. Ils offrent également un potentiel de post fonctionnalisation important notamment par leur double liaison. La synthèse de ces composés sera réalisée à partir des allylsilanes de type **B** dont la méthodologie de synthèse a déjà été développée au sein de notre équipe.

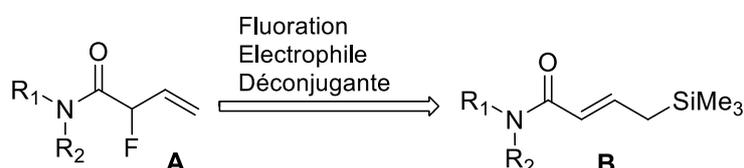


Schéma 35

La question principale pour la fluoration de ce type de produit étant : L'allylsilane conjugué sera-t-il suffisamment réactif vis-à-vis d'un réactif de fluoration électrophile ?

Un seul exemple dans la littérature décrit par Gouverneur¹⁰⁴ évoque le sujet et confirme la non-réactivité des allylsilanes carbonylés (Schéma 36).

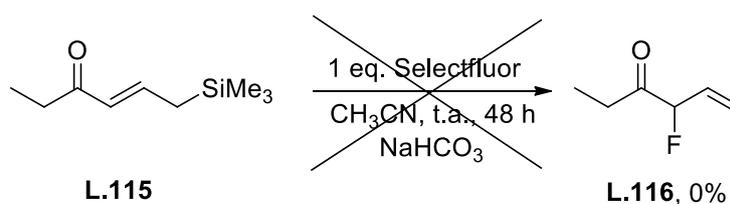


Schéma 36

¹²⁸ Liu, J.; Wong, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (21), 3915

L'auteur explique alors que l'absence de réactivité du motif (**L.115**, Schéma 36) est due à l'effet électroattracteur du carbonyle qui contrebalance l'effet stabilisateur de cation du groupe CH_2SiMe_3 . L'auteur renforce son argument en présentant la réactivité de l'aldéhyde **L.117** protégé sous forme d'acétal qui lui, subit la réaction de fluoration de manière quantitative (Schéma 37).

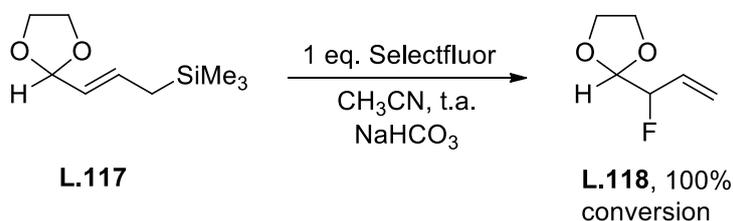


Schéma 37

La faible variété de méthode pour accéder à de tels motifs ainsi que la faible variété de substrats utilisés nous a amenés à investiguer davantage la synthèse de ce type de motif. Aucun précédent dans la littérature d'une fluoration directe de γ -silylbutencarbonyles **1** (Schéma 35) n'a encore été publié, il pourrait s'agir d'une avancée dans le domaine de la fluoration électrophile.

Nous souhaitons une méthode robuste et tolérante de nombreux groupes fonctionnels, adaptée pour la montée en échelle et utilisable en chimie médicinale et peptidique. C'est pourquoi nous avons démarré notre approche avec des acides aminés fonctionnalisés.

2. Influence de la quantité de Selectfluor et de la température

Afin de développer notre méthodologie, nous avons choisi le γ -silyl butenamide **1a** ($\text{R}_1 = \text{Bn}$; $\text{R}_2 = \text{Me}$), dérivé d'un amino-ester comme substrat modèle puisque c'est un substrat fonctionnalisé. De plus, la demande en dérivés fluorés d'acides aminés naturels est forte, de par les propriétés biophysiques, chimiques et biologiques que cela leur confère.¹²⁹ Ce type de γ -

¹²⁹ Salwiczek, M.; Nyakatura, E. K.; Gerling, U. I. M.; Ye, S.; Kokschi, B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (6), 2135

silyl butenamide semble présenter une double liaison plus riche en électrons et donc plus réactive que les enones non réactives.¹⁰⁴

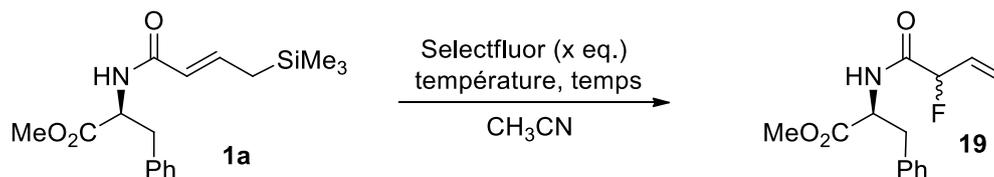


Schéma 38

Nous avons appliqué les conditions de fluorations de Gouverneur à notre substrat modèle en omettant délibérément l'ajout de bicarbonate de sodium au milieu réactionnel pour des raisons de possible saponification du motif ester de notre substrat. Après 36 heures de réaction à 25 °C et l'ajout d'un équivalent de Selectfluor, nous nous sommes aperçus que très peu de produits fluorés se formaient (17%). Nous avons confirmé que sous les mêmes conditions, l'énone utilisée par Gouverneur¹⁰⁴ n'était pas réactive sous ces conditions.

En doublant le temps de réaction à 3 jours, on observe que le rendement de la réaction double également, passant à 31%. Un accroissement de la quantité de Selectfluor à 1.5 équivalent permet d'augmenter proportionnellement le rendement à 40%. En continuant d'augmenter la quantité de réactif à 2 équivalents de Selectfluor, le rendement de la réaction reste proportionnel en passant à 62% après 72 heures. Ce résultat suggère non pas une irréactivité, mais simplement une cinétique de réaction faible dans les conditions réactionnelles employées.

Tableau 6

Entrée	x (éq.)	T (°C)	Temps (h)	rendement ^a (%)	r.d. ^b
1	1	25	36	17	1.5 :1
2	1	25	72	31	1.5 :1
3	1.5	25	72	40	1.5 :1
4	2	25	72	62	1.5 :1
5	2	80	4	78	1.5 :1
6	1.5	80	5	82	1.5 :1

a : rendements isolés. b : déterminé par RMN ¹⁹F du brut réactionnel.

L'élévation de la température de 25 à 80 °C permet d'augmenter le rendement tout en diminuant le temps de réaction nécessaire à la réaction de façon conséquente. La quantité de Selectfluor requise peut même être réduite en allongeant légèrement le temps de réaction, tout en augmentant le rendement.

Le choix des conditions réactionnelles pour la suite de l'étude s'est porté sur celles illustrées entrée 6 du Tableau 6.

3. Influence de l'agent de fluoration

Afin de confirmer la prévalence du Selectfluor, différentes sources de fluor électrophiles commerciales ont été testées dans l'acétonitrile à 80 °C durant 6 heures.

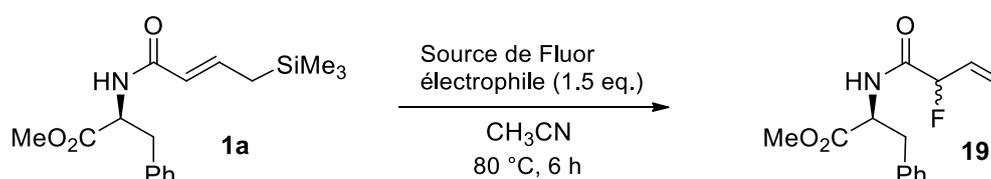


Schéma 39

Le N-fluorobenzenesulfonimide (NFSI) l'une des sources les plus couramment utilisées et le N-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium tétrafluoroborate n'ont pas permis de produire le composé fluoré, et ont laissé le composé silylé intouché. Changer l'espèce pyridinium pour une espèce plus réactive, a permis d'obtenir le produit fluoré **19** conjointement avec le produit de la réaction de protodesilylation **37** (Figure 16).

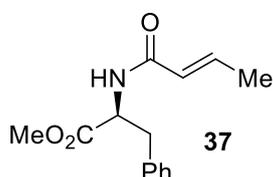


Figure 16

Lorsque le Selectfluor est utilisé comme agent de fluoration, il permet d'obtenir de façon sélective le produit de fluoration en α . Aucune trace de produit de protodesilylation **37** ni de produit de fluoration en γ **38** n'est observée (Figure 17).

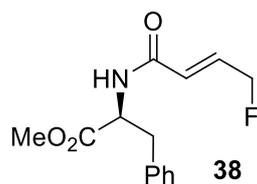


Figure 17

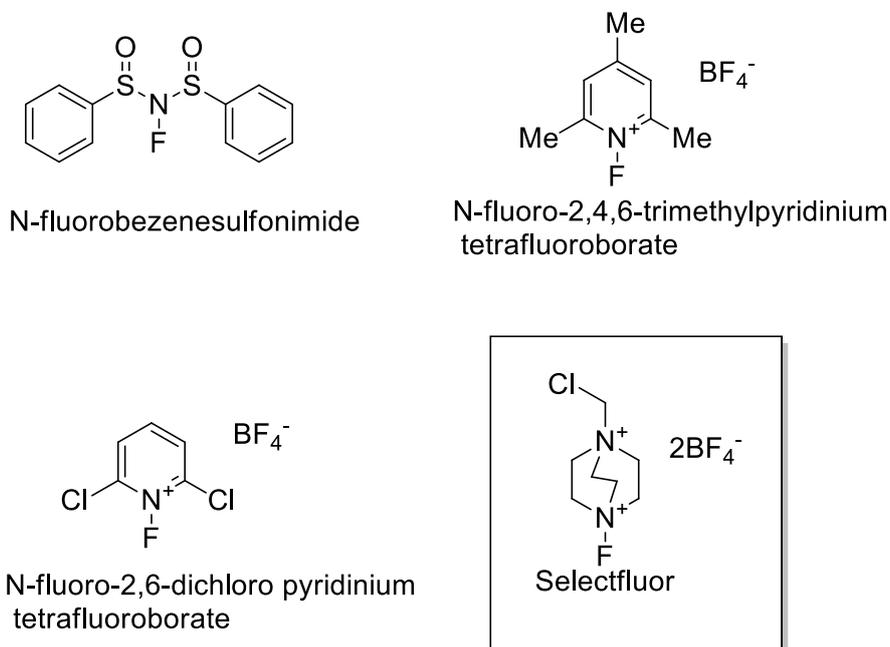


Figure 18

L'agent de fluoration utilisé lors de cette réaction joue donc un rôle majeur. Ce n'est pas le seul paramètre ayant une importance cruciale. La température et la stœchiométrie de la réaction jouent également un rôle important.

4. Influence du groupement silylé

Une fois les conditions de réaction établies, nous nous sommes intéressés à l'influence d'autres paramètres tels que la nature de l'allylsilane mis en jeu.

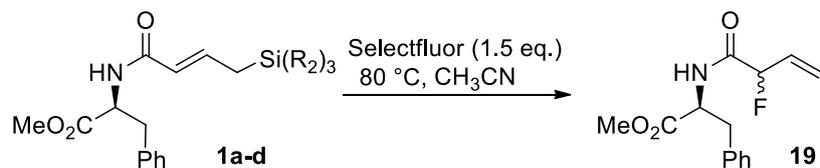


Schéma 40

L'utilisation d'allyltriéthylsilane **1 b** (Entrée 2) dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment s'accompagne d'une baisse du rendement de la réaction à 70%. Un allylsilane plus volumineux tel que l'allyltriisopropylsilane **1 c** (Entrée 3) améliore légèrement le rendement de la réaction, celui-ci restant inférieur à celui initialement observé entrée 1. Une amélioration minime du ratio diastéréoisomérique est toutefois observée, entrée 2. Les dérivés moins nucléophiles d'allyltriphenylsilane **1 d** abaissent à la fois le rendement de la réaction et le ratio diastéréoisomérique.

Tableau 7

Entrée	R ₂	Temps (h)	rendement ^a (%)	r.d. ^b
1	Me (1 a)	5	82	1.5 :1
2	Et (1 b)	6	70	1.5 :1
3	<i>i</i> -Pr(1 c)	6	76	1.8 :1
4	Ph (1 d)	7	68	1.2 :1

a : rendements isolés. b : déterminé par RMN ¹⁹F du brut réactionnel.

Notre choix s'est donc porté naturellement sur les dérivés d'allyltriméthylsilane qui se démarquent par un temps de réaction plus court et un rendement plus élevé, même si une très légère baisse au niveau de la diastéréosélectivité de la réaction est observée.

5. Influence de la nature de l'amide aminée sur la diastéréosélectivité

Les dérivés d'acides aminés représentent des substrats de choix pour le développement de cette méthodologie, ils constituent des cibles privilégiées, tant par leur fonctionnalisation que par leur utilité en chimie de synthèse. Nous nous sommes donc premièrement intéressés à l'effet du substituant en R₁.

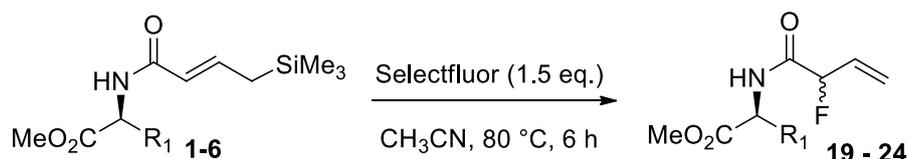
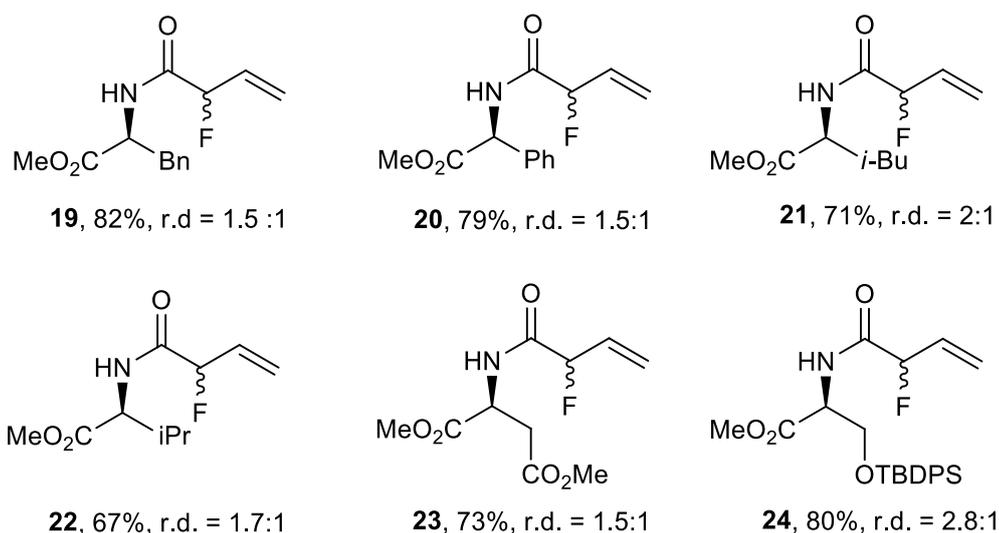


Schéma 41

Le dérivé de la phénylglycine a permis de produire le composé fluoré correspondant **19** dans un rendement similaire et un r.d. identique au substrat modèle dérivé de la phénylalanine.



rendements isolés, ratio diastéréoisomériques déterminés par ^{19}F RMN du brut réactionnel.

Figure 19

La réaction est compatible avec des dérivés d'acide aminés comportant une chaîne alkyle comme la leucine (**21**) et la valine (**22**), ceux-ci donnent des rendements légèrement plus faibles qui s'accompagnent d'une légère hausse du ratio diastéréoisomérique. Cette hausse semble plus prononcée lorsque l'encombrement en R_1 augmente. Des acides aminés plus fonctionnalisés tels les dérivés de méthylaspartate (**23**) ou de sérine (**24**) peuvent être employés. Le dérivé de sérine nécessite cependant la protection de son alcool primaire. Cette protection par un groupement silane très encombrant permet d'augmenter légèrement la diastéréosélectivité ce qui conforte l'hypothèse que l'encombrement stérique en R_1 joue un rôle dans ce même ratio. Ce dernier composé est d'autant plus intéressant que sa fonctionnalisation permettrait la synthèse de composés d'intérêt biologique.

6. Étendue de la réaction

Une fois la stratégie validée, nous avons cherché à l'étendre à tous types de γ -Silylbutenamides.

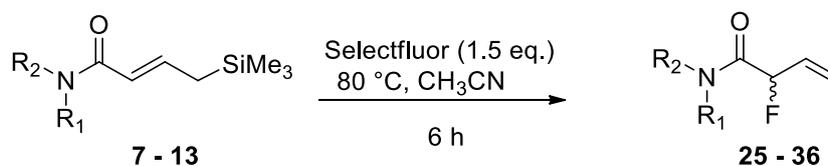
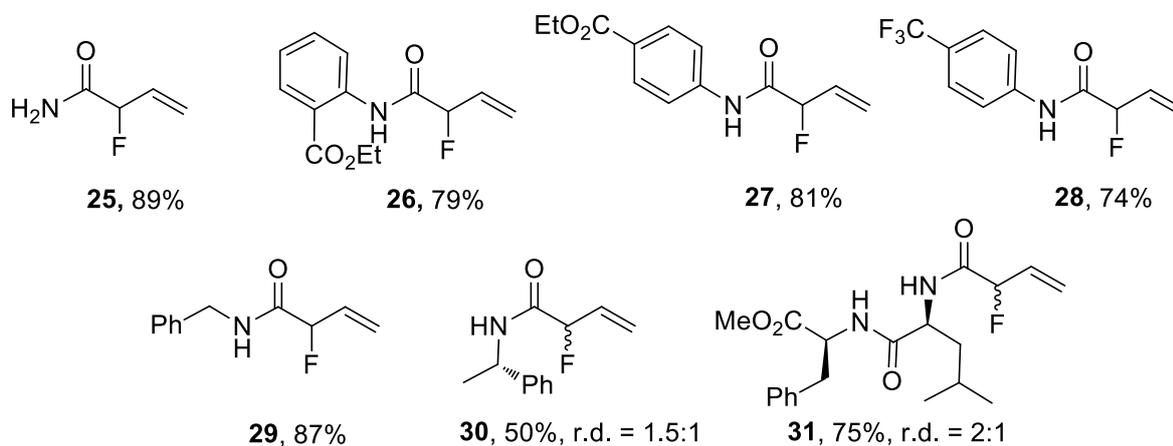


Schéma 42

L'amine primaire **25** a pu être convertie en 73% à 25 °C et 89% à 80 °C prouvant ainsi leur plus grande réactivité vis-à-vis des réactions de fluorodesilylation que leurs homologues secondaires ou tertiaires. Cela ouvre la voie à une fonctionnalisation de l'amide après l'étape de fluoration.

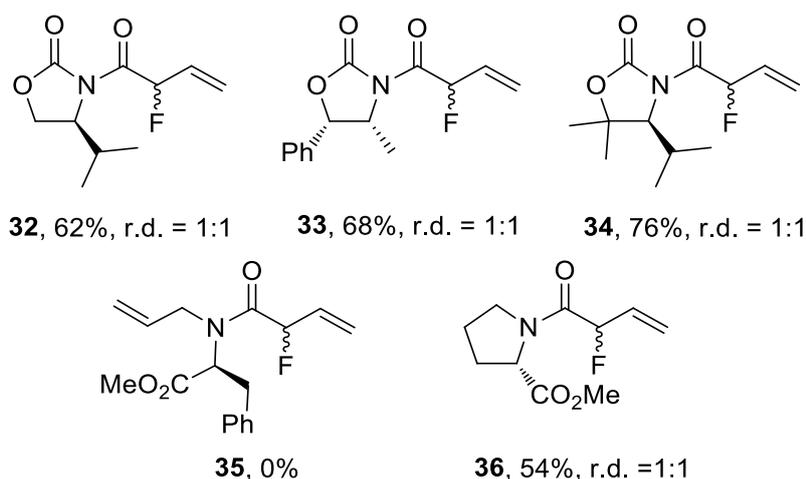


rendements isolés, ratio diastéréoisomériques déterminés par ^{19}F RMN du brut réactionnel.

Figure 20

Les dérivés d'anilines (composés **27** et **28**) sont compatibles avec ce type de réaction. L'encombrement stérique généré par l'ester en position ortho ne nuit pas à la fluoration. Les amides benzyliques sont également envisageables. La réaction permet la formation de peptides comme le fluorodipeptide **31** qui a été produit en 75% de rendement, prouvant la compatibilité de la méthode avec des structures peptidiques plus larges.

Le changement de précurseur chiral afin d'augmenter la stéréosélectivité de la réaction s'est avéré peu productif. En effet, l'utilisation de α -methylbenzylamine **30** (Figure 20), d'oxazolidinones **32**, **33** et **34** ou encore de dérivé de proline **36** (Figure 21), n'ont pas permis d'augmenter le ratio, même si les rendements restent convenables.



rendements isolés, ratio diastéréoisomériques déterminés par ^{19}F RMN du brut réactionnel.

Figure 21

Les composés portant un amide disubstitué sont envisageables, mais s'accompagnent d'une perte totale d'excès diastéréoisomérique. Les dérivés d'oxazolidinones sont convertis dans de bons rendements. Ces exemples nous montrent que la fluoration ne nécessite pas l'assistance d'un hydrogène sur la fonction amide.

L'amide tertiaire **35** n'a pas pu être produite, ce qui est certainement dû à l'encombrement stérique en α - de l'amide sur l'allylsilane. Cet encombrement provient sûrement d'un agencement particulier de la molécule dans l'espace, favorisé par un « stacking » d'électrons π entre le groupe protecteur allyl et l'allylsilane (Figure 22).

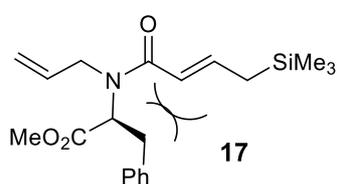


Figure 22

7. Impact sur le ratio diastéréoisomérique.

On remarque d'emblée le ratio diastéréoisomérique faible de la réaction. Peu importe le paramètre changé, ce ratio mesuré par ^{19}F RMN ne semble pas être dépendant du temps de réaction, de la quantité de Selectfluor mise en jeu, ou encore de la température. Ce résultat indique que la formation de chacun des diastéréoisomères se fait à la même vitesse.

Deux hypothèses sont envisageables. Tout d'abord, il est possible que la partie amide de la molécule présentant l'information chirale n'impacte que très faiblement la stéréochimie de la réaction.

Il est également possible qu'une racémisation du centre fluoré se produise au cours de la réaction. Celle-ci proviendrait alors certainement d'une racémisation par le Selectfluor ou l'un de ses dérivés (pKa du DABCO dans le DMSO = 2,97, 8,93).¹³⁰

Afin de tester ce dernier postulat, le composé **19a**, diastéréoisomère pur isolé par colonne, a été mis en présence de DABCO, base faiblement nucléophile. La RMN du fluor (Figure 23) montre très clairement une racémisation du composé fluoré ainsi qu'une très forte proportion du produit de rejonction de la double liaison **39** à -133,82 ppm identifié par ses signaux caractéristiques (Figure 24).

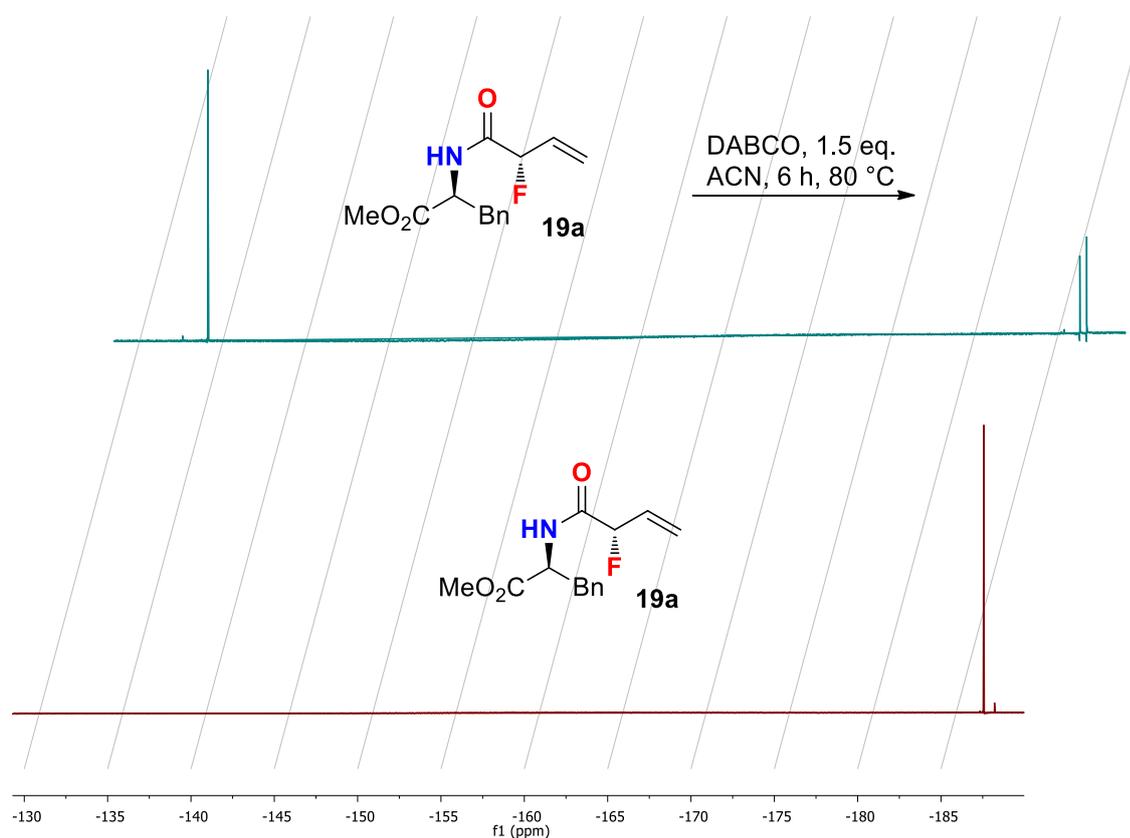


Figure 23

¹³⁰ Ripin, D. H.; Evans, D. A. pKa's of Nitrogen Acids http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf

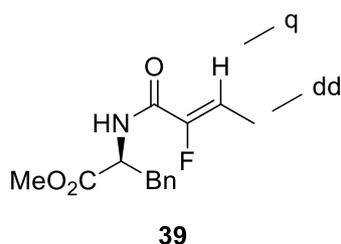
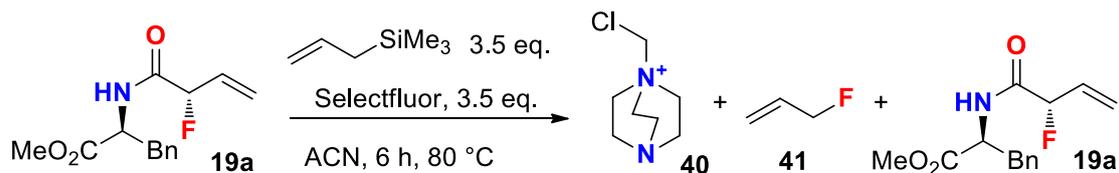


Figure 24

Les conditions réactionnelles contenant du DABCO racémisent le centre fluoré, mais font aussi migrer la double liaison. Or nous n'avons jamais observé de produit de migration de double liaison en utilisant le Selectfluor. C'est donc que le résidu du Selectfluor après fluoration n'est pas assez basique pour permettre cette migration.

Afin de vérifier si ce résidu peut toutefois favoriser la racémisation du centre fluoré, une dernière manipulation a été effectuée. Le composé **19a** a été mis en présence d'un grand excès d'allylsilane et de Selectfluor dans l'acétonitrile à reflux durant 6 heures. On aperçoit alors la formation du fluorure allylique **41** à -215 ppm (courbe bleue) (Figure 25). Cette réaction libère le résidu de Selectfluor **40**. On n'observe cependant pas de racémisation ce qui montre que ni le Selectfluor ni son résidu DABCO chargé ne réalisent cette racémisation.



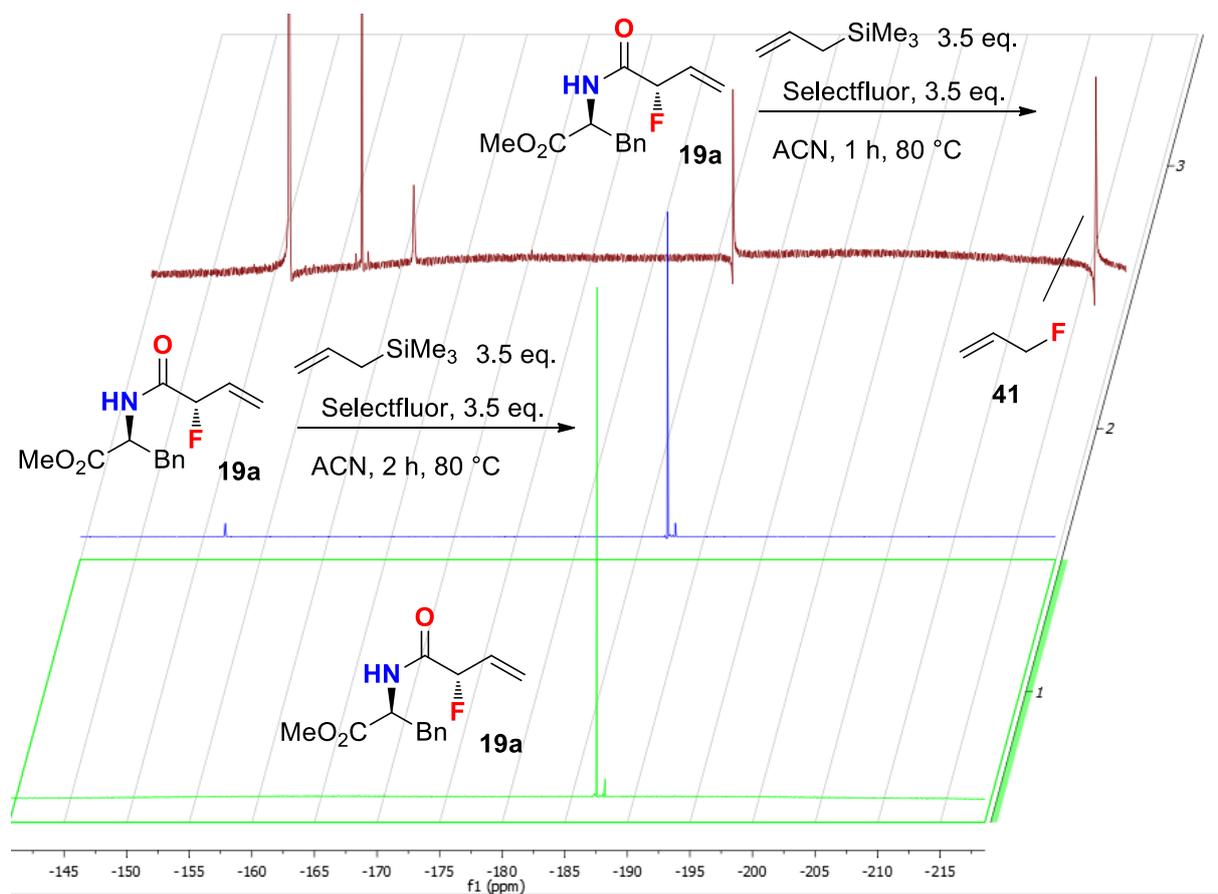


Figure 25

Nous sommes donc en mesure grâce à ce résultat d'affirmer que les conditions réactionnelles de fluoration ne racémisent pas le composé fluoré formé. De plus, le ratio des deux diastéréoisomères du produit formé ne change pas au fur et à mesure de la réaction, ce qui indique que la cinétique de formation des deux isomères est constante. Nous pouvons donc dire que la réaction de fluoration électrophile de composés γ -trialkylesilyl buténamide est très faiblement diastéréosélective. Nous nous sommes alors intéressés au développement d'une réaction de métathèse croisée des motifs γ -Silylbuténamides.

8. Mécanisme proposé pour la réaction de fluoration électrophile déconjuguante.

Bien que l'on ne puisse pas réfuter de façon certaine un mécanisme radicalaire, le mécanisme le plus probable est un mécanisme passant par la formation d'un carbocation. Il s'agit du type de mécanisme communément admis pour les réactions de fluorodesilylations.¹³¹

¹³¹ Greedy, B.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2001**, 3, 233

Dans le cas de nos réactions de fluorodesilylations d'allylsilane, le mécanisme est alors un mécanisme de type S_E2' .

La première étape du mécanisme est la formation de l'espèce carbocationique **B** par attaque électrophile du fluor F^+ sur la double liaison du composé **A**. Cette étape donne la possibilité de deux produits de fluoration cationiques. La première présentant le fluor en β du carbonyle et le carbocation en α (**B**₂). On se rend compte de la grande instabilité de ce carbocation, déstabilisé par l'effet électroattracteur du fluor et du carbonyle. À l'inverse, l'espèce possédant un carbocation en β (**B**₁) est moins déstabilisée (Schéma 44). À ceci s'ajoute l'effet stabilisant du silane en β également qui abaisse l'énergie du carbocation d'environ 30 kcal.mol⁻¹.¹³²

Schéma 44

L'élimination rapide du trialkyle silane rétablit la neutralité de la molécule, opérant alors une fluoration avec transfert de double liaison, propre, sans problème lié à la régiosélectivité.

D'après Gouverneur, le groupe silyle agit comme un groupement directeur anti pour la fluoration.¹⁰⁸ Cet effet est sans doute plus puissant que l'effet de transfert de chiralité des groupes portés par la partie amide de nos molécules. Le méthyle au pied du silane ne portant aucune information stéréochimique comme c'est le cas chez Gouverneur, il est difficile pour le groupement TMS d'adopter une forme préférentielle (Figure 26).

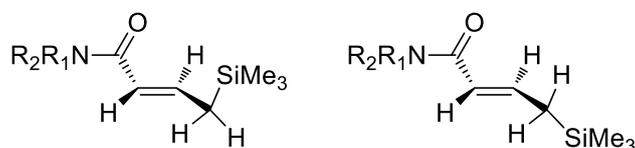


Figure 26

Les substituant s présents sur l'amide semblent bien lointains pour jouer un rôle majeur sur la diastéréosélectivité de la réaction à moins d'être très encombrés. Ceci est en adéquation avec les résultats obtenus lors des réactions de fluorodésilylation ou le ratio diastéréoisomérique semblait augmenter avec l'encombrement stérique sur l'amide, avec le plus fort ratio obtenu pour le dérivé de la sérine protégé par un groupe TBDPS (Figure 27). Dans ce cas un léger clash stérique peut être possible entre les deux groupements silanes.

¹³² Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 26

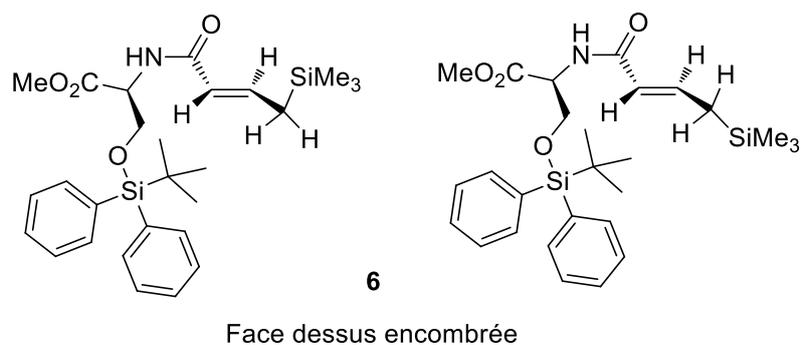


Figure 27

Cette méthode de fluorodesilylation en main, nous avons voulu accroître l'intérêt de ce type de building block fluoré (Figure 28). L'une des caractéristiques majeures du type de motifs synthétisé est la double liaison pendante générée. Nous nous sommes donc intéressés au développement d'une réaction de métathèse croisée des motifs.

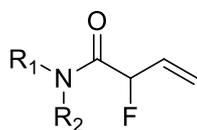


Figure 28

III. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons eu l'occasion de développer une méthodologie de fluoration électrophile inédite permettant l'accès à de nouveaux amides et carbonyles α -fluorés β,γ -insaturés. La réaction ne permet pas d'induire une forte diastéréosélectivité par utilisation de copules chirales. Nous avons cependant déterminé que le ratio diastéréoisomérique restait constant durant l'avancement de la réaction et que ce faible ratio ne provenait pas d'une racémisation.

La réaction ainsi développée est très propre, aucune trace d'un composé de fluoration en γ n'a été observée, du fait du mécanisme passant par un intermédiaire carbocation stabilisé par le groupement silane en β de ce carbocation.

La puissance de cette méthodologie réside dans la très grande diversité chimique qu'elle rend accessible par sa forte tolérance fonctionnelle. Cette tolérance a été rendue possible par notre souhait de développer une méthode de fluoration douce, sans base ni acide permettant la plus grande compatibilité de substrats.

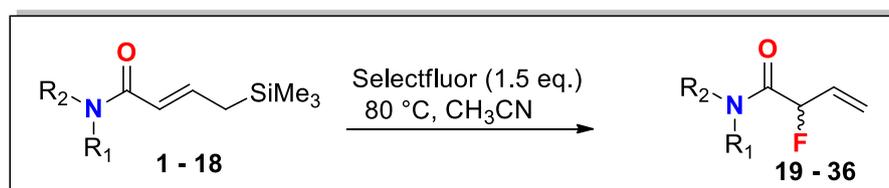
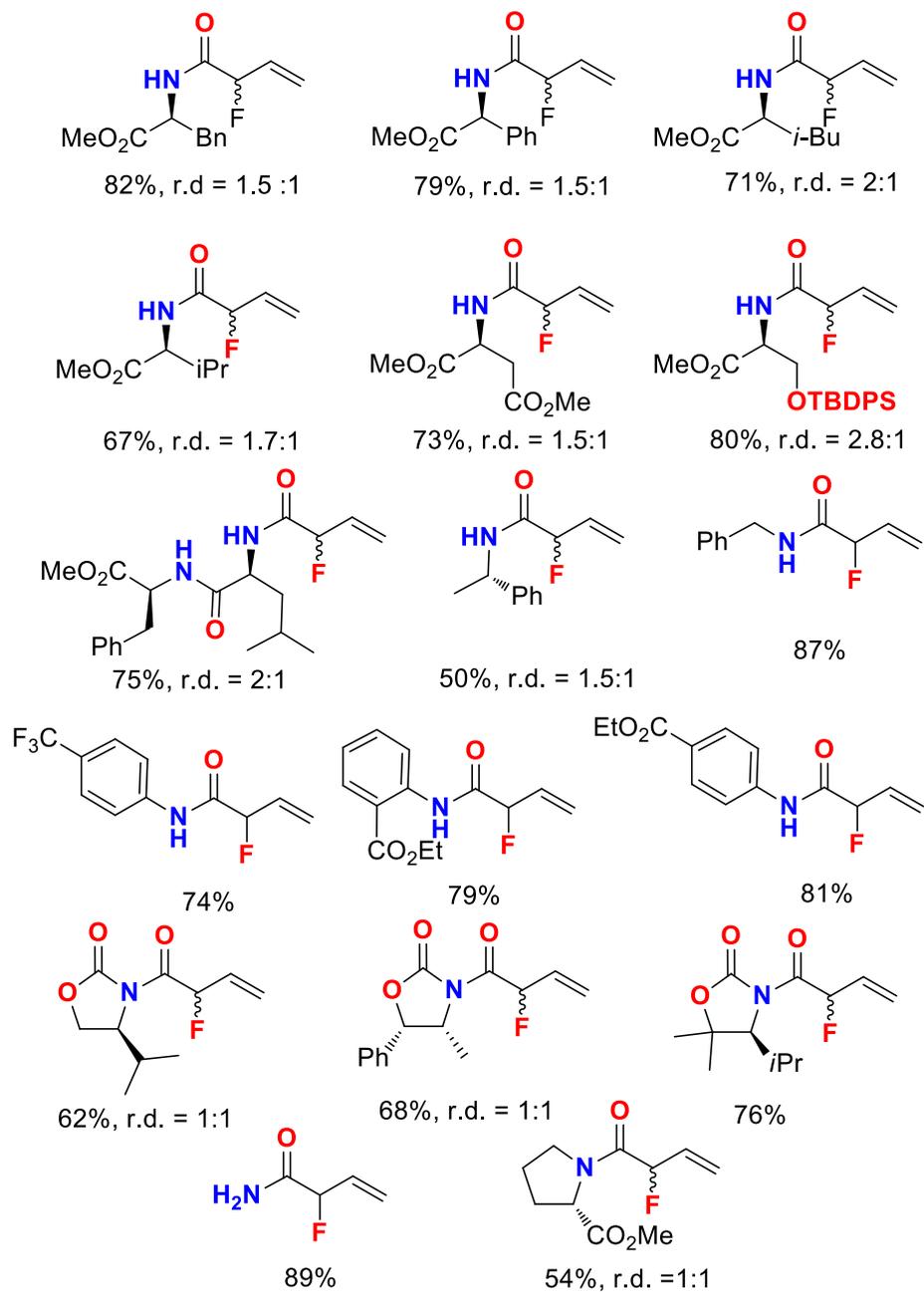


Schéma 45

Nos conditions réactionnelles remplissent ces critères puisqu'elles n'utilisent que le Selectfluor dans l'acétonitrile à 80 °C durant 2 à 6 heures.

Sa compatibilité avec les dérivés de type phényle, benzyle, oxazolidinones, amides simples ou encore avec les dérivés d'acides aminées et les structures peptidiques plus complexes en fait une méthode de choix pour la synthèse de composés pharmaceutiques tels que des mimes peptidiques par exemple. Une post fonctionnalisation est également possible par la double liaison terminale des motifs créés.

IV. Produits synthétisés au cours du chapitre 1.



rendements isolés, ratio diastéréoisomériques déterminés par ^{19}F RMN du brut réactionnel.

Chapitre II.

**Réactivité des Fluorures Allyliques
par Métathèse Croisée et application
à la synthèse d'analogues fluorés de
la Symbioramide.**

I. Introduction sur les réactions de métathèse

Le type motif **B** formé par la réaction de fluoration développée dans le chapitre 1 est d'un grand intérêt puisqu'il s'agit d'un motif relativement difficile à produire, qui pourrait servir de mime d' α -hydroxybutenamides **A**.



Figure 29

Nous avons montré que la réaction de fluoration pouvait être appliquée à une très grande variété d'amides, cycliques, acycliques, aliphatiques, anilines, benzyliques, etc. La double liaison ainsi générée est aussi un motif présentant un fort potentiel de dérivatisation. Le travail de Doyle nous offre un aperçu des possibilités de post-fonctionnalisation qu'offre cette double liaison⁸⁷. La plupart d'entre elles sont des réactions d'oxydations ou de réductions résultant en une forte rétention de l'information énantiomérique. La réaction de métathèse croisée en revanche voit son excès énantiomérique fondre probablement dû aux conditions drastiques (100 °C, HG(II)) utilisées.

Nous avons choisi de nous concentrer sur cette dernière réaction qui permet en une seule réaction d'accéder à une grande variété de substrats.

Notre groupe, familier des composés de type **A** (Figure 29) a rapporté récemment leur faible réactivité vis-a-vis des réactions de métathèse croisées.¹³³ Les réactions de métathèses croisées présentées sur des substrats très similaires à ceux produits au cours de cette thèse fonctionnent dans des rendements allant de 22 à 54% à t.a. L'un des problèmes rencontrés lors de cette réaction est l'isomérisation qui se produit lorsque le motif α -hydroxybutenamides est soumis au catalyseur de ruthénium (Schéma 46). Cette isomérisation peut se dérouler sur le composé de départ ou le composé issue de la réaction de métathèse **B**, conduisant à la formation d'un énol **A1** ou **B1** qui se réarrange rapidement en un motif kétoamide **A2** ou **B2**.

¹³³ Gratais, A.; Bouzbouz, S. *Synlett* **2018**, 29 (2), 230.

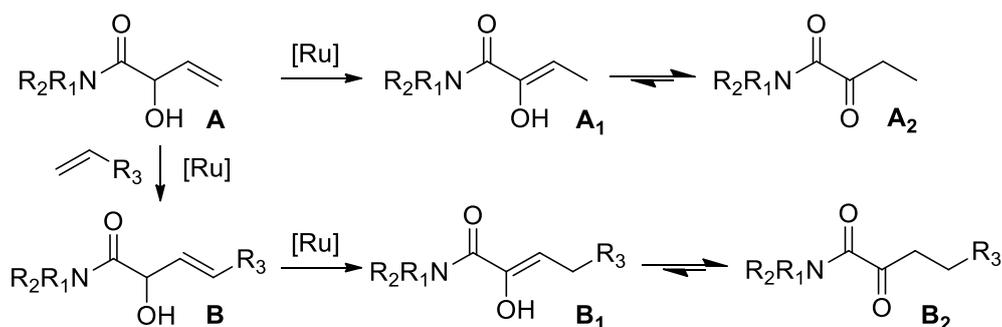


Schéma 46

Dans notre cas, même si la formation d'un motif kétoamide est impossible, la migration de la double liaison pourrait rester un problème. En effet celle-ci est globalement favorable puisqu'elle permet la reconjugaison de la double liaison avec le motif carbonylé. Des précautions au niveau du catalyseur, mais surtout au niveau de la température de réaction seront certainement à prendre.

De plus, un autre problème rencontré est la chélation du ruthénium dans un chélate cyclique à cinq membres C_1 qui désactive complètement la réaction de métathèse. Ce chélate pourrait très bien se former également lors de la réaction de métathèse croisée des α -fluorobutenamides (C_2). D'autant plus que l'ajout d'un acide de Lewis dans le but de casser cette interaction ne semble pas avoir résolu ce problème (Figure 30).

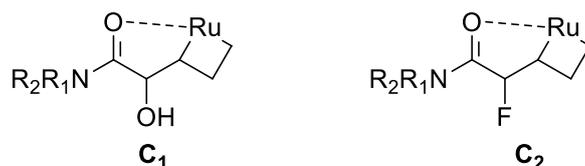


Figure 30

Les différents types de métathèses

Les réactions de métathèse ont eu un impact majeur sur la chimie organique et la chimie des polymères. Depuis la découverte de ce type de réaction, il y a plus de 50 ans par la description d'un réarrangement de la double liaison du norbornène lors de sa polymérisation catalysée par le titane¹³⁴. Plus tard une réaction de « disproportionation » est décrite dans laquelle des oléfines sont converties en des homologues de longueur de chaîne plus grande ou plus petite¹³⁵. Le terme de métathèse donné à ce type de réactions par Calderon en 1967 provient du grec “μεταρ’θεση”,

¹³⁴ Truett, W. L.; Johnson, D. R.; Robinson, I. M.; Montague, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82 (9), 2337

¹³⁵ Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1964**, 3 (3), 170

signifiant « changement de position », lorsqu'il décrit la redistribution de doubles liaisons de façon métallocatalysée.^{136,137}

Le mécanisme des réactions de métathèses croisées est connu depuis longtemps tel que proposé par Chauvin (Schéma 47)¹³⁸ Il s'agit d'un enchaînement de cycloadditions et cycloréversions entre les différentes oléfines partenaires catalysées par les carbènes de métaux de transitions, notamment ruthénium.

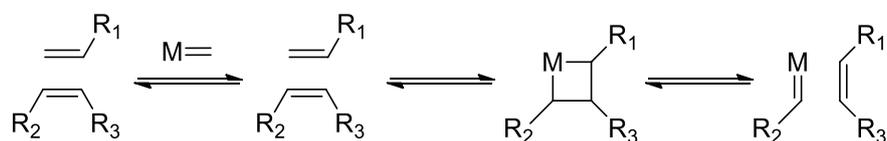


Schéma 47

Plusieurs types de réactions ont depuis été développés. En chimie des polymères tout d'abord, deux types de réactions ont permis de nouvelles méthodes de polymérisations, la polymérisation par métathèse d'ouverture de cycles et la polymérisation par métathèse de diènes acycliques (Schéma 48).

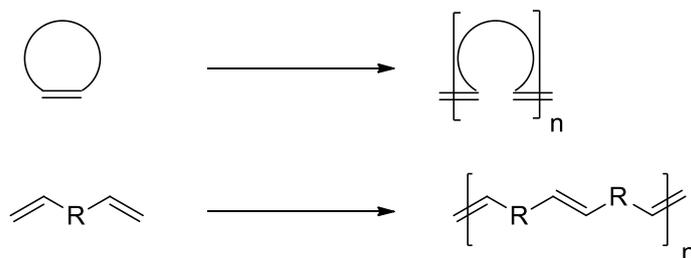


Schéma 48

Les réactions de métathèses énynes sont des réactions de réorganisation entre un alcène et un alcyne produisant des motifs 1,3-diènes. La réaction est possible de façon intermoléculaire, elle est alors appelée métathèse croisée des énynes (Schéma 49). Lorsque la réaction se déroule suivant un chemin intramoléculaire, la réaction est alors nommée métathèse cyclisante des énynes.

¹³⁶ Calderon, N. *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5 (d), 127

¹³⁷ Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8 (34), 3327

¹³⁸ Herisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, 141 (9), 161

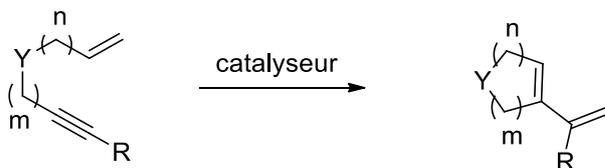
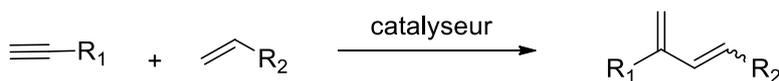


Schéma 49

Un autre type de métathèses permet la synthèse de motifs cycliques. Il s'agit de réactions de métathèses cyclisantes (Schéma 50). Ce type de réactions permet la synthèse d'alcènes cycliques de 5 à 30 membres. La sélectivité E/Z de la réaction dépend grandement de la tension de cycle et du choix du catalyseur. Ce type de réaction a par exemple été employé pour la synthèse de cyclopentadiènes disubstitués.¹³⁹

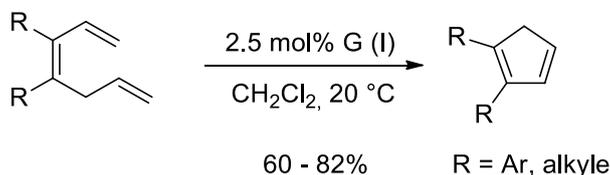


Schéma 50

Enfin un autre type de réaction de métathèse existe, les réactions de métathèse croisée. Cette réaction va être développée plus en détail dans la suite de cette partie.

9. La métathèse croisée

La métathèse croisée a récemment gagné en popularité, notamment due à la commercialisation croissante de nouveaux catalyseurs variés ayant des propriétés variées. Bien qu'elles constituent un atout majeur pour la synthèse organique, les réactions de métathèses croisées ont été pendant des années sous-utilisées par rapport à d'autres réactions de métathèses comme les polymérisations par métathèses d'ouverture de cycles (ROMP)¹⁴⁰ ou les métathèses de cyclisation^{141,142}. Cet état de fait provient en partie de la relativement faible activité des

¹³⁹ Topolovcan, N. Panov, I. Kotora, M. *Org. Lett.* **2016**, *18* (15), 3634.

¹⁴⁰ Frenzel, U. Nuyken, O. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2002**, *40*, (17), 2895.

¹⁴¹ Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, (17), 3012.

¹⁴² Trnka, T. M. Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, (1), 18.

catalyseurs en métathèse croisée, qui ne tirent pas effet de la force motrice que constitue la tension de cycle dans le cas de la ROMP ni de l'avantage entropique d'une réaction intramoléculaire dans le cas d'une RCM. De plus, la sélectivité du substrat ainsi que de la stéréochimie de l'oléfine formée peuvent être difficiles à gérer.

Depuis les premières réactions de métathèse croisées, les catalyseurs ont bien évolué. Les premiers catalyseurs de métathèse mettent en jeu des métaux de transitions tels que le rhénium, le tungstène et le molybdène, ils sont considérés jusque dans les années 90 comme les catalyseurs les plus puissants pour de telles transformations. Toutes ces espèces font intervenir la formation d'une espèce carbène.

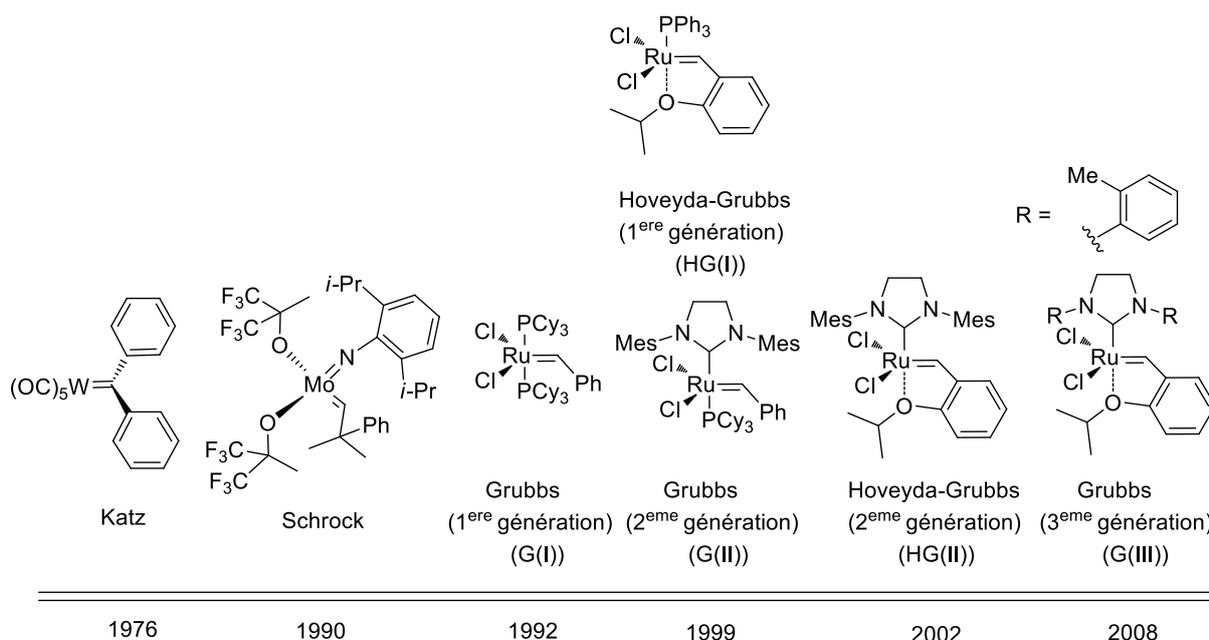


Figure 31

Ce n'est qu'en 1992 que le groupe de Grubbs¹⁴³ met au point un catalyseur à base de ruthénium (G(I)) comportant deux ligands tricyclohexylphosphine et deux ligands chlore. Ce catalyseur à la base développé pour des réactions de ROMP s'avère efficace également pour les réactions de RCM ainsi que les métathèses croisées. Il est à ce jour toujours très largement utilisé.

Ce catalyseur a posé la base des catalyseurs de métathèse croisée actuelle. En effet, beaucoup de travail d'optimisation du catalyseur au niveau des ligands notamment a été entrepris, tant par le groupe de Grubbs que d'autres groupes. Ainsi, en 1999, Grubbs¹⁴⁴ décrit un catalyseur

¹⁴³ Nguyen, S. T. Johnson, L. K. Grubbs, R. H. Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3974.

¹⁴⁴ Scholl, M. Ding, S. Lee, C. W. Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, (6), 953.

modifié présentant un ligand imidazolidinylidene dimeséthylé qui remplace le ligand tricyclohexylphosphine du haut. Ce nouveau catalyseur à la particularité de tolérer une atmosphère d'air et l'humidité. Jusqu'alors, les catalyseurs utilisés souffraient d'un problème de stabilité et de décomposition lors des conditions de stockage. Ils ont également démontré dans la publication originelle de meilleures activités que le catalyseur de Schrock. Les charges catalytiques pouvant être abaissées jusqu'à 0.05 mol%.

La même année le groupe de Hoveyda¹⁴⁵ présente un catalyseur dans lequel le groupe tricyclohexylphosphine du bas a été modifié au profit d'un dérivé isopropoxyphenylméthylène. Ce chélate métal-oxygène, également stable à l'air et à l'humidité peut être recyclé par chromatographie sur colonne de silice. Ce qui en fait un catalyseur de choix étant donné le prix élevé des catalyseurs de métathèse.

Le même groupe¹⁴⁶ l'année suivante décrit un catalyseur sans phosphine combinant les effets du catalyseur HG(I) et G(II) permettant les réactions de RCM, ROM et CM de façon efficace en permettant par exemple la formation d'oléfines tétrasubstituées dans des rendements certes plus modestes.

Le groupe de Grubbs¹⁴⁷ propose en 2008 un catalyseur similaire légèrement modifié où les groupements toyles ont été préférés aux groupements mésétyls, réduisant l'encombrement stérique généré par ces derniers, surtout dans les réactions de métathèse croisée. Ces changements permettent d'augmenter la part de voie productive vs improductive.

II. État de l'Art : Métathèse des fluorures allyliques

Bien que la réaction de métathèse soit couramment employée depuis de nombreuses années, les réactions de métathèses croisées et de cyclisations ont été très peu étudiées sur les dérivés d'halogénures allyliques¹⁴⁸.

¹⁴⁵ Kingsbury, J. S. Harrity, J. P. A. Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, (4), 791.

¹⁴⁶ Garber, S. B. Kingsbury, J. S. Gray, B. L. Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, (34), 8168

¹⁴⁷ Stewart, I. C. Douglas, C. J. Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, (3), 441.

¹⁴⁸ Fustero, S. Simon-Fuentes, A. Barrio, P. Haufe, G. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, (2), 871.

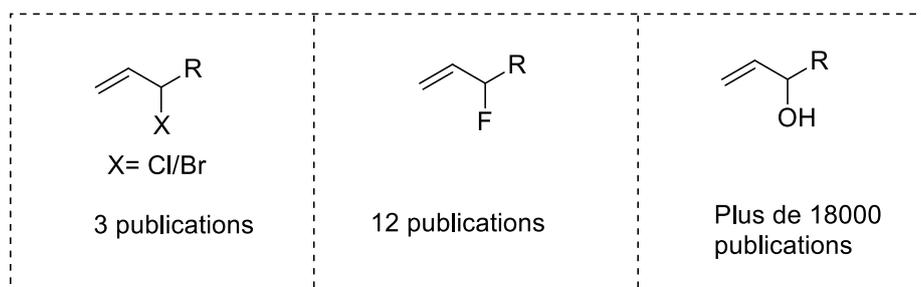


Figure 32

En effet, seulement 3 publications rapportent la métathèse croisée ou de cyclisation de dérivés d'halogénures allyliques (hors fluor) et uniquement 12 décrivent ce même type de réactions sur les dérivés de fluorures allyliques. On peut également noter que parmi les dérivés halogénés, il n'est fait aucune mention des dérivés d'iodures allyliques.

Ce faible nombre d'études tranche très nettement avec le grand intérêt porté aux dérivés d'alcool allylique. Plus de 18000 publications relatent l'utilisation de tels motifs dans des réactions de métathèse. Ce résultat pourrait s'expliquer par la relative difficulté d'accès aux motifs halogénés par rapport à leurs homologues alcools.

1. Réactions de métathèses cyclisantes (RCM).

Le groupe de Gouverneur¹⁴⁹ a décrit la cyclisation d'un composé (**L.119**) dont les deux partenaires sont des fluorures allyliques (Schéma 51). La réaction de cyclisation des composés présentant deux groupements fluorures allyliques se déroule sans accroc en 75% de rendement. Après dihydroxylation de la double liaison, le composé obtenu se trouve être un dérivé difluoré de sucres myo-inositols qui pourrait s'avérer utile pour l'étude du cycle du phosphatidylinositol¹⁵⁰.

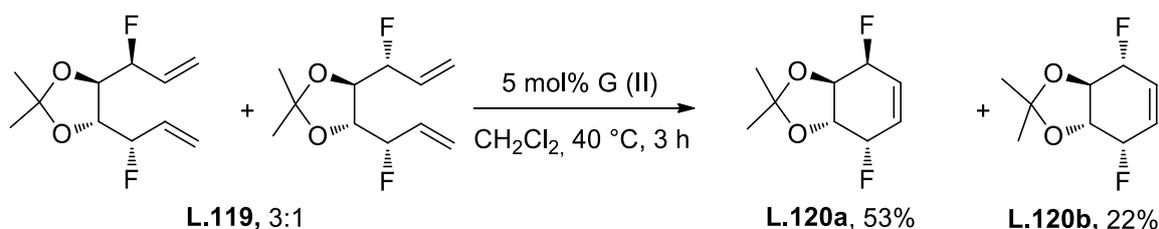


Schéma 51

¹⁴⁹ Purser, S. Claridge, T. D. W. Odell, B. Moore, P. R. Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, (19), 4263.

¹⁵⁰ Schedler, D. J. A. Baker, D. C. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, (9), 1585.

Lorsque l'on compare ces résultats avec ceux obtenus par le groupe de Fürstner¹⁵¹ qui a réalisé la même réaction de métathèse cyclisante sur les dérivés dihydroxylés **L.121**, on s'aperçoit que la réaction ne fonctionne pas si un catalyseur de première génération est utilisé (Schéma 52). En revanche, les rendements obtenus par l'utilisation de catalyseur de seconde génération sont là encore similaires, quoiqu'inférieurs à ceux obtenus pour les dérivés fluorés.

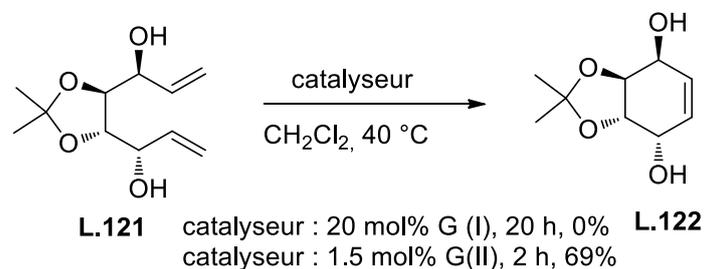


Schéma 52

Les rendements peuvent être encore améliorés lorsque l'on utilise des dérivés d'acétates allyliques (**L.123**), qui comptent parmi les oléfines les plus réactives vis-à-vis des réactions de métathèses et qui ont le plus tendance à dimériser (Schéma 53).

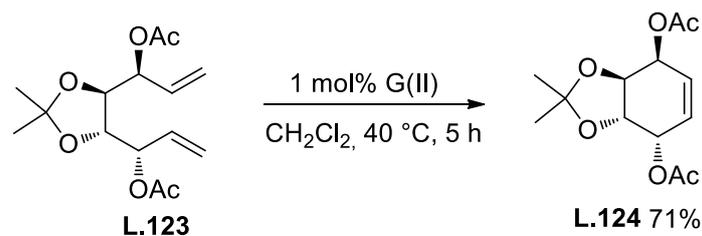


Schéma 53

2. Réactions de Métathèses Croisées

Les premières publications décrivant l'utilisation de fluorures allyliques en métathèse croisée datent de 2004¹⁵², par le groupe de Gouverneur, qui a également développé des méthodes d'accès à ces motifs fluorés¹⁰⁴.

Parmi ces publications, plusieurs ne décrivent, en réalité, qu'une seule transformation sans étudier en détail la réaction et son mécanisme. Une publication de Doyle⁸⁷ traitant de la fluoration de chlorures d'allyles en conditions catalytiques (Pd_2dba_3) avec une source de fluor

¹⁵¹ Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, (17), 3012.

¹⁵² Thibaudeau, S. Fuller, R. Gouverneur, V. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, (8), 1110.

nucléophile décrit la dérivatisation de tels produits, notamment par réaction de métathèse croisée (Schéma 54). Il faut noter dans le cas de cette réaction, l'érosion de l'excès énantiomérique de 93% à 64% est due aux conditions réactionnelles assez dures.

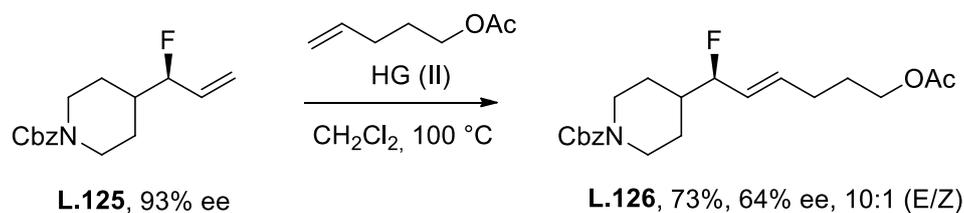


Schéma 54

Le groupe de Nguyen a eu recours dans plusieurs publications à la métathèse croisée de fluorures allyliques. Dans une première publication traitant de la fluoruration catalytique d'époxyde¹⁵³, l'auteur décrit la métathèse croisée d'un fluorure allylique (**L.127**) avec le 4-Bromostyrène (Schéma 55) afin de pouvoir établir la stéréochimie absolue du composé **L.128** par cristallographie aux rayons X.

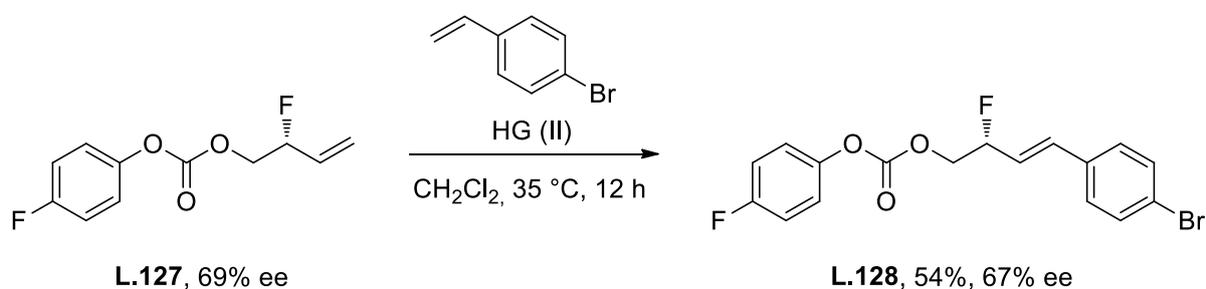


Schéma 55

Cette réaction a ensuite été appliquée à la synthèse d'un précurseur important de la 15-fluoroprostaglandine (**L.130**)¹⁵⁴ qui pourrait potentiellement traiter le glaucome, une maladie chronique menant à des lésions du nerf optique puis à la cécité¹⁵⁵ (Schéma 56).

¹⁵³ Zhang, Q. Nguyen, H. M. *Chem. Sci.* **2014**, 5, (1), 291.

¹⁵⁴ Zhang, Q. Stockdale, D. P. Mixdorf, J. C. Topczewski, J. J. Nguyen, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, (37), 11912.

¹⁵⁵ Surgrue, M. F. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, (18), 2793.

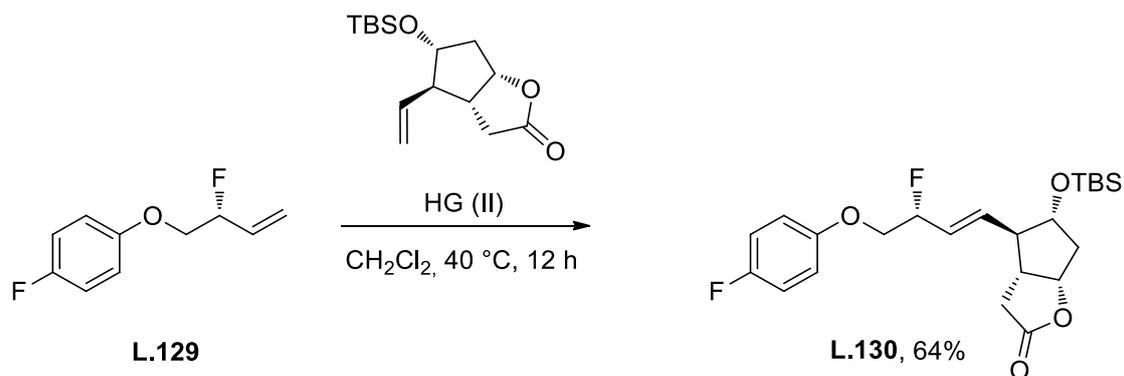


Schéma 56

Dans la recherche de la synthèse de composés polyfluorés, le groupe de Hunter a utilisé la dimérisation par métathèse croisée de composés monofluorés (Schéma 57). Dans une série de publications^{156,157,158} l'auteur décrit la dimérisation de fluorures allyliques α -hydroxylés, protégés ou non. Cette réaction permet de produire le composé difluoré **L.132** en bon rendement et une géométrie de double liaison uniquement (E). L'auteur a utilisé l'effet statistique de la réaction de dimérisation par métathèse croisée. La pureté optique moyenne du produit initial a permis d'obtenir un mélange statistique 81:18:1 des isomères (S,S), (R,S), and (R,R). Le retrait du diastéréoisomère (R,S) a permis d'en obtenir un seul de façon pure (98% ee). Cette méthode a été utilisée pour la synthèse de molécules tétra et hexa fluorées.

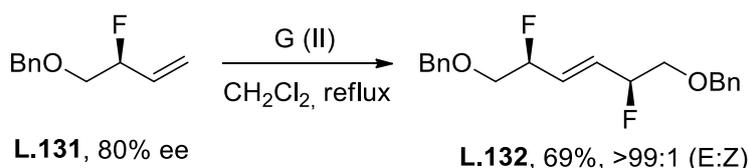


Schéma 57

Le groupe de Dauban¹⁵⁹ a décrit la réaction de métathèse croisée d'un fluorure allylique aminé (**L.133**) avec une oléfine de type alkyle simple. Le composé **L.134** présenté Schéma 58 est un intermédiaire clef pour la synthèse d'un analogue fluoré de la spisulosine, un produit naturel possédant de puissantes activités antitumorales et est entré en phase de tests cliniques sur des tumeurs solides.

¹⁵⁶ Hunter, L. O'Hagan, D. Slawin, A. M. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, (51), 16422.

¹⁵⁷ Hunter, L. O'Hagan, D. Kirsch, P. Slawin, A. M. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, (41), 7887.

¹⁵⁸ Hunter, L. O'Hagan, D. Kirsch, P. Slawin, A. M. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, (30), 5457.

¹⁵⁹ Malik, G. Estéoule, A. Retailleau, P. Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, (18), 7438.

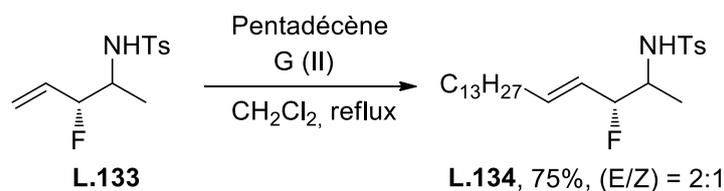


Schéma 58

Si l'on compare ce travail avec celui de Katsumura¹⁶⁰, on remarque que la réaction donne des rendements inférieurs ou équivalents à ceux obtenus avec les produits fluorés (Schéma 59). Ce qui appuierait davantage l'hypothèse que le fluor ne désactiverait pas plus le centre métallique du catalyseur que les alcools. Aucune mention n'est faite d'une quelconque isomérisation de la double liaison. Celle-ci pourrait donc être favorisée par la reconjugaison avec le motif carbonyle dans les substrats de Bouzbouz.¹³³

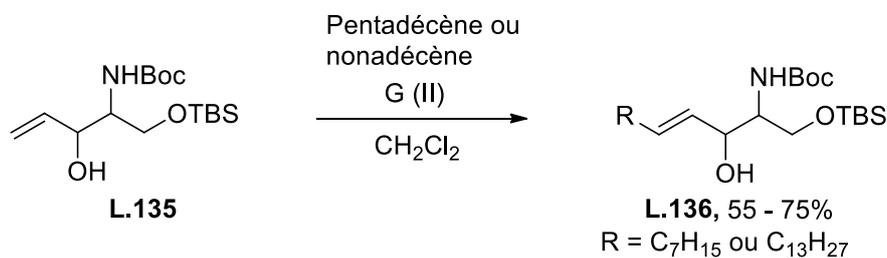


Schéma 59

Une série d'exemples montre bien la différence de réactivité entre les différents halogénures allyliques et les alcools allyliques :

Cet exemple du groupe de Gouverneur¹⁵² illustre la diversité d'oléfines qui peuvent être utilisés puisque les styrènes, cétones- α,β -insaturées, amines ou esters allyliques sont insérés en 35 à 87% de rendement (Schéma 60). Une bonne stéréosélectivité est généralement observée, 95 :5 en faveur de l'isomère E.

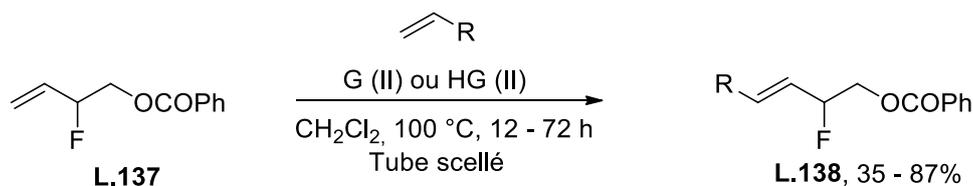


Schéma 60

¹⁶⁰ Yamamoto, T. Hasegawa, H. Hakogi, T. Katsumara, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, (24), 5569.

L'auteur a évalué la différence de réactivité des différentes espèces d'halogénures allyliques dans les mêmes conditions. La conversion déterminée par ^1H RMN montre que la meilleure conversion est obtenue avec le produit fluoré, avec une conversion totale, suivie du chlore avec 65% puis du brome avec 54%.

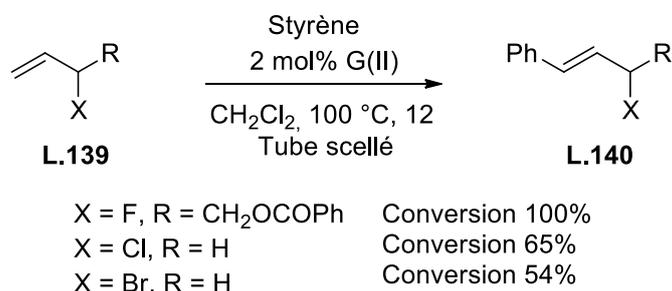


Schéma 61

Cette baisse de réactivité a été décrite par Grubbs¹⁶¹ dans le cas des dérivés carbonylés. En général, plus la densité électronique sur l'oxygène de la partie amide d'une oléfine est grande, plus la réactivité envers la réaction de métathèse croisée est faible, puisqu'en chélatant le ruthénium, le carbonyle réduit le « *turnover number* » du catalyseur.

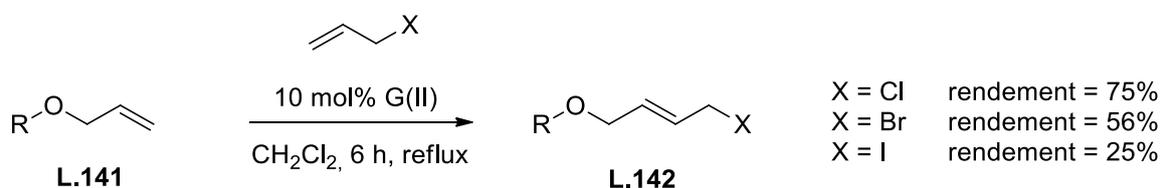


Schéma 62

Cette hypothèse a été également faite pour le cas des dérivés halogénés¹⁶². On remarque que les rendements chutent drastiquement plus on avance dans la colonne des dérivés halogénés (Schéma 62). Les auteurs ont attribué cet effet à la capacité de chélation accrue des dérivés iodés par rapport aux dérivés bromés puis chlorés avec le centre métallique du catalyseur. Ainsi on peut supposer que le fluor possède une meilleure réactivité envers les réactions de métathèse comparées aux homologues halogénés plus chélatants. Cette hypothèse est confortée par les rendements rapportés Schéma 61.

¹⁶¹ Choi, T. L. Chatterjee, A. K. Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, (7), 1277.

¹⁶² Liu, B. Das, S. K. Roy, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, (16), 2723.

Plusieurs de ces exemples ont été incorporés dans des synthèses multiétapes de produits naturels ou de produits d'intérêt biologique. C'est particulièrement le cas lorsque l'on s'intéresse à la classe des sphingosines.

III. Réactivité des α -fluoroenamides par métathèse croisée

Dans le but de mettre en valeur les substrats synthétisés au cours du chapitre 1, nous avons initialement souhaité développer la réaction de métathèse croisée sur des dérivés d'acides aminés. Ces acides aminés fonctionnalisés nous permettront de développer une réaction tolérante de nombreux groupements fonctionnels.

1. Influence de la nature du catalyseur

Le choix de l'oléfine partenaire s'est porté sur le 1-hexadécène, une oléfine relativement lourde, de type I selon la classification de Grubbs¹⁶³ extrêmement réactive dans les conditions de métathèse croisée et ayant donc une forte tendance à dimériser. Nous avons fait le choix du dichlorométhane comme solvant pour l'optimisation de la réaction, l'un des solvants les plus couramment utilisés dans ce type de réaction.

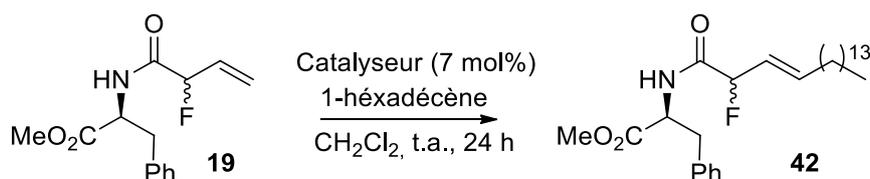


Schéma 63

Le type de catalyseur utilisé lors des réactions de métathèse peut avoir de grandes répercussions sur la réactivité. Nous avons donc commencé notre optimisation par étudier l'influence de la nature de divers catalyseurs de métathèse croisée à température ambiante.

Pour les raisons évoquées plus tôt, liées aux possibilités de migration de la double liaison à la fois sur le substrat de départ et le produit métathésé, nous avons choisi de réaliser cette étude à température ambiante.

¹⁶³ Chatterjee, A. K, Choi, T. L., Sanders, D. P. Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, (37), 11360

Le catalyseur de première génération Hoveyda-Grubbs (I), HG (I) n'a permis de produire le composé **42** que dans un rendement très faible. C'est également le cas lorsque le catalyseur de Grubbs (I), G(I) un autre catalyseur de première génération, est employé.

Tableau 8

Entrée	Catalyseur	Rendement (%) ^a
1	HG(I)	4
2	G(I)	15
3	M853	28
4	M71	45
5	HG(II)	65

a : rendements isolés.

Nous nous sommes alors orientés vers des catalyseurs de seconde génération dans lesquels le ligand phosphine est remplacé par un ligand imidazolidinylidene. Ces changements se sont avérés bénéfiques pour la réactivité. En effet, même si le catalyseur M853 commercialisé par Umicore n'a permis la synthèse du composé **42** qu'en faible rendement, le catalyseur M71 a permis de produire l'oléfine en rendement modéré. Le catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération HG(II) a quant à lui permis de réaliser la même transformation en un bon rendement de 65%. C'est donc le catalyseur que nous avons choisi pour la suite de l'étude.

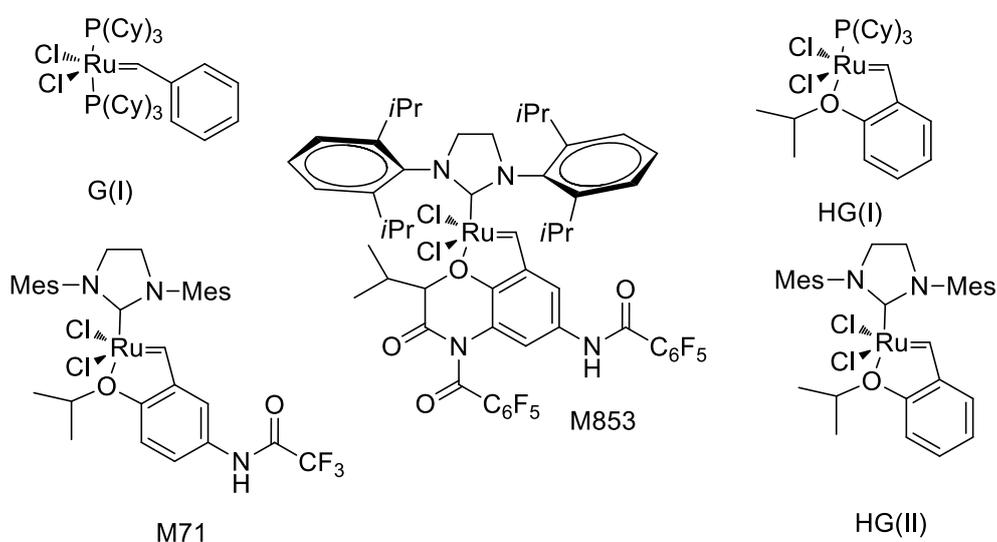


Figure 33

2. Influence de la charge catalytique

Une optimisation de la charge catalytique a été réalisée à température ambiante durant 24 heures.

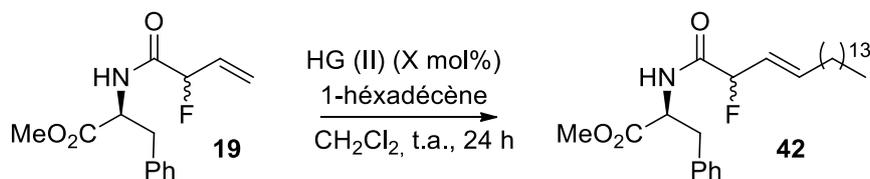


Schéma 64

La réduction de la charge catalytique à 2.5 mol% réduit de manière conséquente le rendement de la réaction, entrée 1, Tableau 9. Son augmentation n'a en revanche aucun effet, entrée 3, Tableau 9.

Tableau 9

Entrée	Mol%	Rendement (%) ^a
1	2.5	38
2	7	65
3	15	63

a : rendements isolés.

Nous avons donc choisi une charge catalytique de 7 mol% en catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération pour le reste du développement de cette méthodologie.

3. Cinétique de la réaction

Afin d'optimiser le temps de réaction de la métathèse, une étude cinétique a été réalisée à température ambiante.

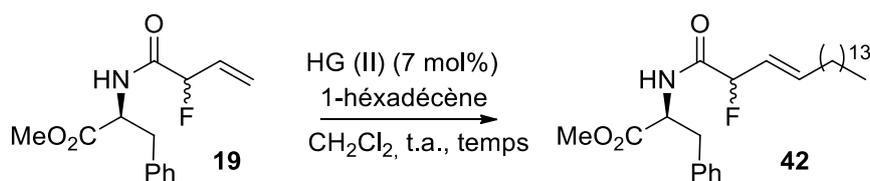


Schéma 65

La courbe du rendement en fonction du temps $\text{rdt} = f(t)$ est une courbe logarithmique montrant que le rendement de la réaction augmente très rapidement de 0 à 2 heures, pour se stabiliser

après environ 10 heures, au-delà desquelles le rendement n'augmente quasiment plus. Cette étude nous permet donc d'affirmer que les rendements maximaux sont atteints après environ 10 heures de réaction, Figure 34.

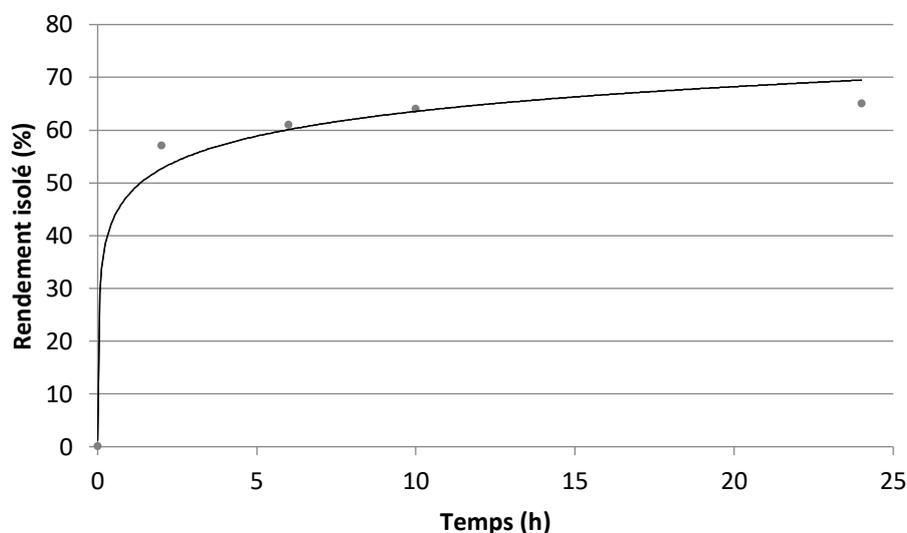


Figure 34

Ce temps de réaction peut être réduit de manière significative en augmentant la température de réaction à 40 °C.

4. Mécanisme proposé

L'étude du mécanisme réactionnel a fait l'objet de nombreuses publications. Grubbs¹⁶³ notamment a beaucoup étudié le sujet. Il ne fait aucun doute que l'oléfine utilisée lors de l'optimisation de la réaction, le 1-hexadécène est, selon la classification de Grubbs, une oléfine de classe I possédant une forte réactivité vis-à-vis des catalyseurs de secondes et premières générations, et ayant une forte tendance à dimériser rapidement.

La réactivité de nos oléfines fluorées est quant à elle bien plus faible. En effet, lorsque l'on soumet le dérivé fluoré de la phénylalanine **19** seul aux conditions réactionnelles de métathèse développées au cours de ce chapitre, la dimérisation n'a lieu au bout de 3 jours qu'à hauteur de 53%. Cette réaction démontre bien que les oléfines fluorées de type amides α -fluoro- β,γ -

insaturées sont des oléfines de types II voire III, n'homodimérisant que très peu, voire pas du tout.

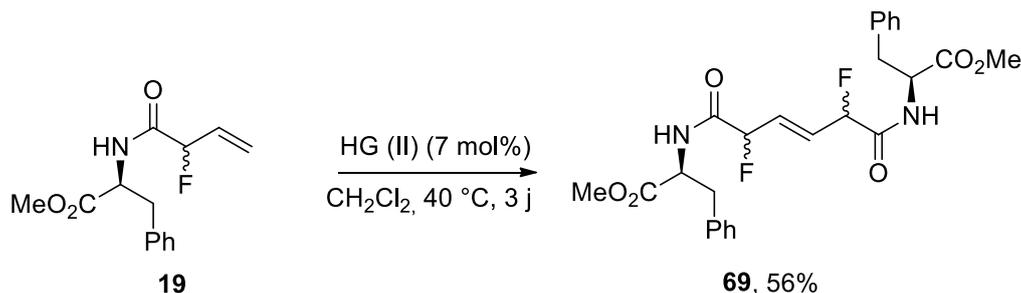


Schéma 66

Ceci fait de notre système un système parfait pour éviter la formation d'un mélange statistique constitué à 50% du produit de métathèse croisée et à 25% de chaque dimère respectivement. Le mélange d'une oléfine de type I avec une oléfine moins réactive de type II ou III permet la formation du produit croisé de manière préférentielle avec pour force motrice l'élimination de l'éthylène du milieu réactionnel. Bien que l'oléfine de type I puisse toujours homodimériser, l'homodimère formé peut tout aussi subir la réaction de métathèse croisée avec l'oléfine moins réactive pour former le même produit croisé.

5. Exemplification de la réaction

Nous avons ensuite étudié la portée de la réaction de métathèse croisée sur différents substrats. Notre approche s'étant basée sur un acide aminé, différents dérivés d'acides aminés ont été utilisés dans ce type de réaction.

La réaction fonctionne quel que soit le type de dérivé d'acide aminé utilisé, qu'il porte une chaîne latérale de type aryle, aliphatique ester ou alcool protégé. Les rendements obtenus vont de moyen à bon, le plus bas étant obtenu pour le dérivé de valine (**44**, 48 %) et le plus haut pour le dérivé de phénylalanine (**42**, 63%). Le ratio diastéréoisomérique ne diffère pas de celui obtenu lors de l'étape de fluoration précédente développée au cours du chapitre 1.

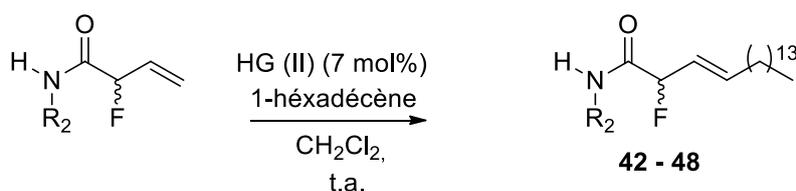
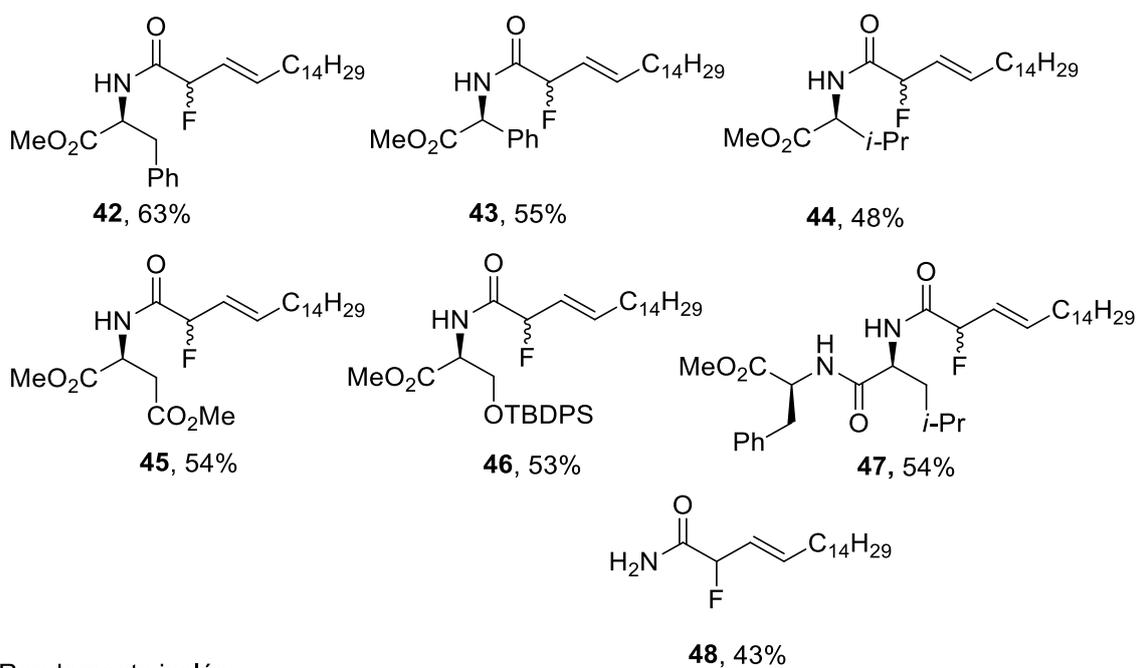


Schéma 67



Rendements isolés.

Figure 35

Cette réaction est compatible avec les structures peptidiques plus complexes (**47**, 54%), ainsi qu'avec les amides simples (**48**, 43%). Il est à noter que dans chaque cas les substrats de départ ne font l'objet d'aucune réaction secondaire ni dégradation et sont aisément récupérables.

La métathèse des α -fluoroenamides semble donc se dérouler de façon similaire voire mieux que les dérivés α -hydroxyenamides selon les mêmes conditions de métathèse croisées à t.a. (Schéma 68).¹³³ des différences de rendement allant de 4 à 15% ont été notées. Une différence de réactivité existe bien entre ces deux types de substrats en faveur des dérivés fluorés.

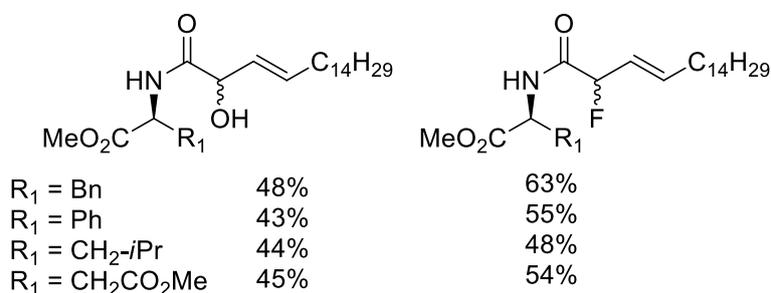


Schéma 68

En effet, à notre grande surprise, aucun produit d'isomérisation de la double liaison n'a été observé lorsque la réaction se déroule à t.a. et ce quel que soit le substrat amide de départ. Nous avons alors tenté de continuer l'exemplification à 40 °C dans le CH_2Cl_2 afin d'optimiser au maximum les rendements obtenus.

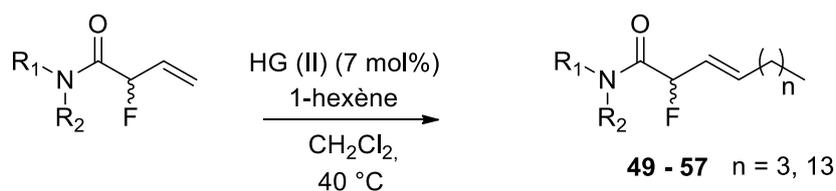
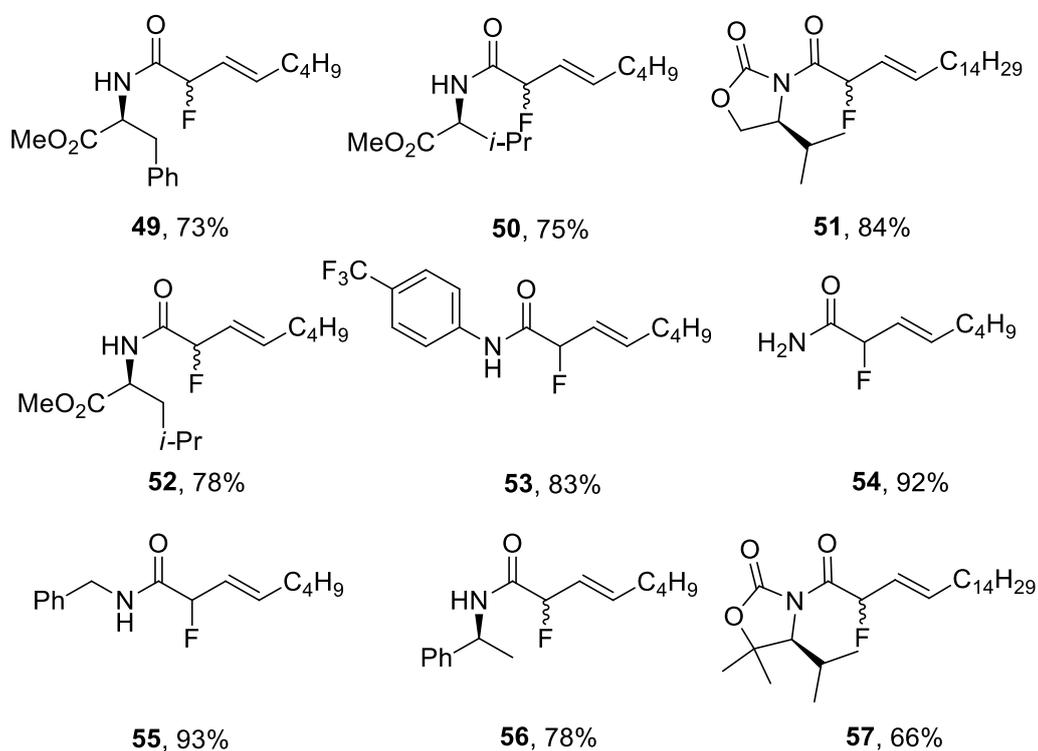


Schéma 69

On observe alors un accroissement très net du rendement de la réaction de métathèse croisée d'un rendement global moyen (43-63%) à un rendement bon, voire très bon (66-92%). Aucun produit d'isomérisation de la double liaison n'a été observé dans aucun des substrats suivants, même à cette température. La réaction a de plus été étendue aux amides de types benzylamines, anilines, et oxazolidinones. Un rendement excellent de 92% a même été obtenu dans le cas de l'amide fluoré libre **54**, rendement très élevé dans le cas de réactions de métathèses croisées.



Rendements isolés

Figure 36

D'autres oléfines plus fonctionnalisées sont tout à fait utilisables dans cette réaction de métathèse croisée. Des chaînes portant par exemple un acétate, un alcool protégé, un tosylo ou un alcool secondaire peuvent être greffées dans des rendements allant de moyens à bons. Ici

encore, les substrats de départ peuvent être récupérés et réutilisés, tout comme les chaînes oléfines, souvent sous forme de dimères, mais tout autant réutilisables.

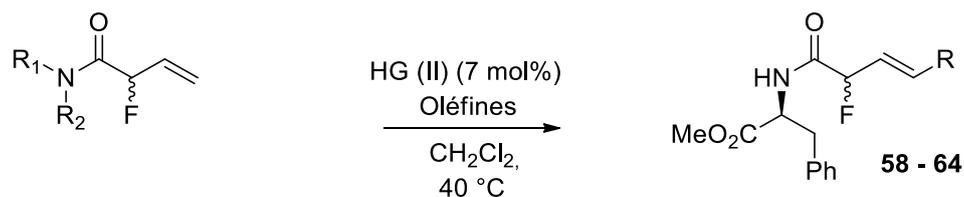


Schéma 70

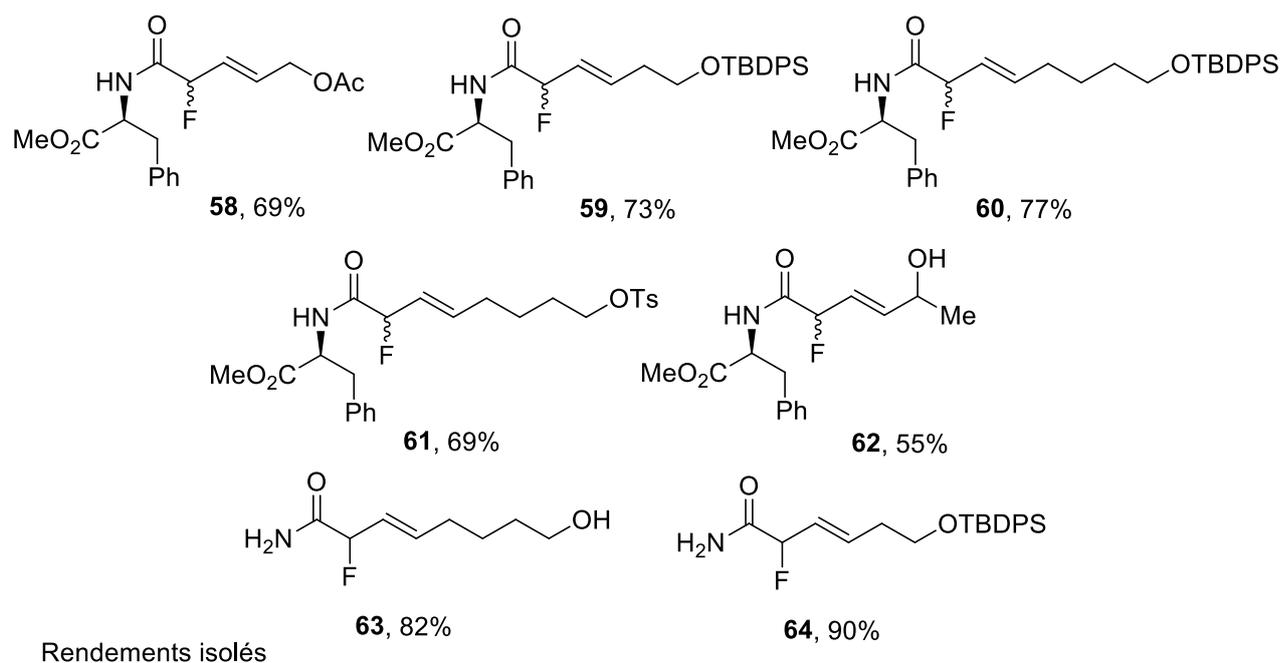


Figure 37

Parmi ces oléfines fonctionnalisées, l'une a retenu notre attention. L'allyltriméthyle silane servant à la synthèse des dérivés fluorés synthétisés au cours du chapitre 1 est un bon vecteur de fonctionnalisation qui nous a permis d'introduire un atome de fluor. Nous avons donc souhaité étudier sa réactivité dans les réactions de métathèse croisées sur des dérivés α -butenamides.

6. Synthèse de motifs fluoroallylsilanes

Nous avons donc envisagé de synthétiser des dérivés fluorosilanes basés sur nos molécules déjà existantes (Figure 38). Ce type de molécules **A** présentant un silane et un fluor allylique n'a à ce jour jamais été rapporté dans la littérature. Ce motif pourrait être intéressant d'un point de vue synthétique puisqu'il permettrait alors une plus grande diversité chimique. Une autre

fluoruration électrophile (**B**), l'addition d'un aldéhyde, ou encore l'obtention de fluoroalcools vicinaux **C** et **D** pourraient alors être envisagées.

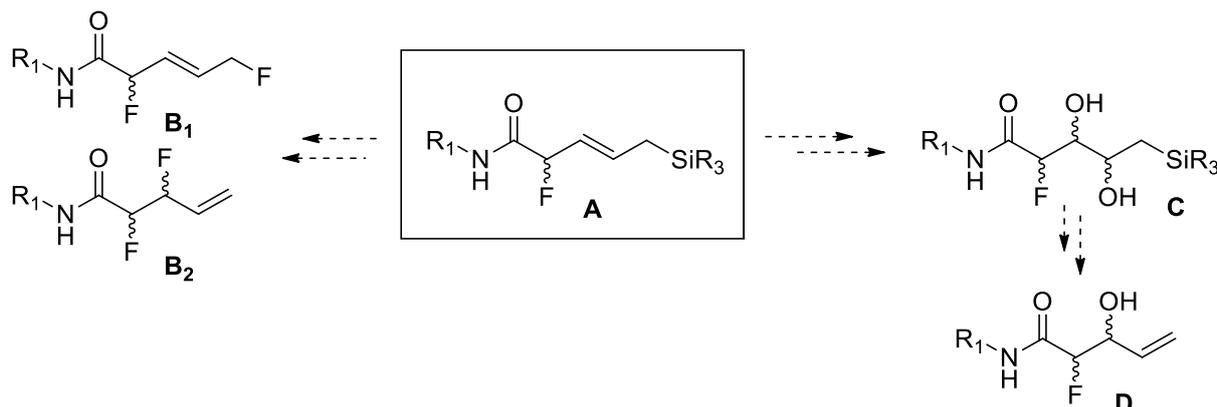


Figure 38

Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse de tels motifs suivant les mêmes conditions développées dans le début du chapitre. La charge catalytique a cependant été réduite à 5mol% et la température de réaction a été portée à reflux.

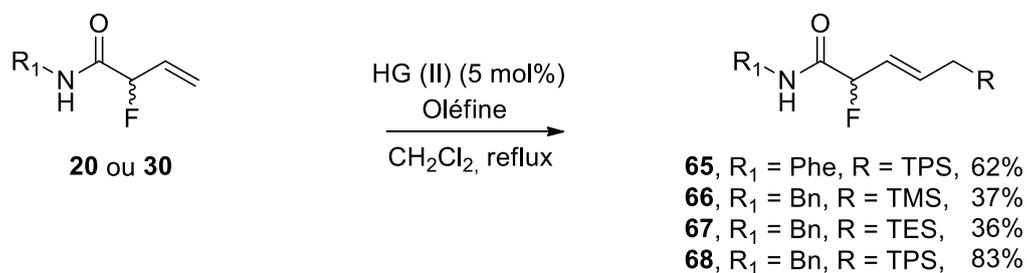


Schéma 71

La réaction fonctionne modérément lorsque l'allyltriméthylsilane ou l'allyltriéthylsilane est employé, que ce soit sur les dérivés de benzylamine ou de phénylalanine.

On constate toutefois que le rendement obtenu lorsque l'allyltriphénylsilane est utilisé est très nettement supérieur aux autres allylsilanes. Cette tendance se retrouve, quel que soit le dérivé amide utilisé. Cet écart s'explique en grande partie par la faible stabilité de tels motifs. En effet un diène de type **69** a été isolé dans la majorité des cas.



Schéma 72

La formation de ce diène peut s'expliquer assez facilement puisque le motif fluorosilane peut aisément subir une β -élimination, le groupement silane étant un bon électrophile, et le fluor conjugué à un groupe partant. On peut imaginer que le fluor libéré accélère d'autant plus la réaction par son affinité avec le silane. Les liaisons mettant en jeu un motif SiAr_3 sont plus hautes en énergie que celles mettant en jeu un motif SiMe_3 justifiant ainsi la plus forte stabilité des composés comportant l'allyltriphenylesilane.¹⁶⁴

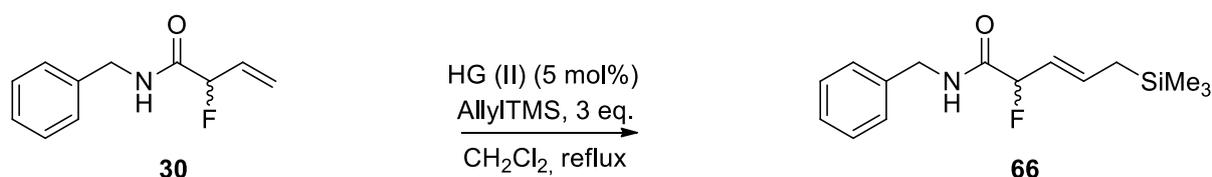


Schéma 73

Nous avons tout d'abord pensé que la dégradation du produit avait lieu au sein du milieu réactionnel. Une étude de la cinétique de la réaction à reflux dans le dichlorométhane nous indique que la réaction Schéma 73 est extrêmement rapide (Figure 39). La conversion est en effet de 80% au bout de 5 minutes et de plus de 90% au bout de 20 minutes.

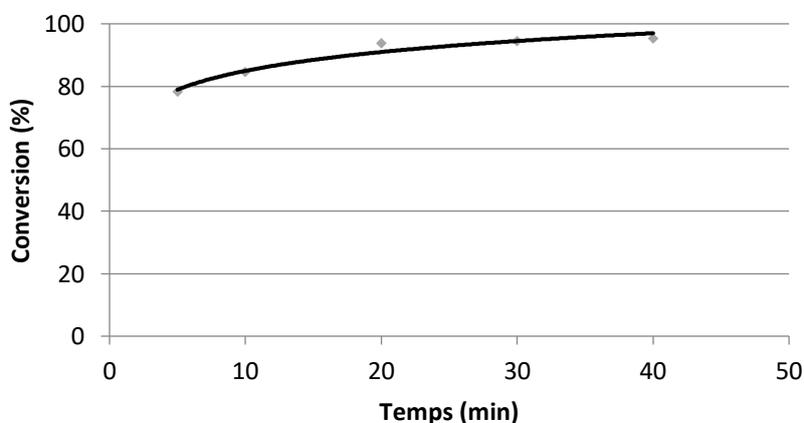


Figure 39

¹⁶⁴ Dean, J. A. McGraw-Hill, I. Ed; New York, 1992.

Il ne semblerait donc pas que cette dégradation se produise après application des conditions réactionnelles, notamment après chauffage. Nous avons donc suspecté que cette dégradation provenait des conditions acides de purification, et plus particulièrement de l'acidité de la silice. Plusieurs conditions de purifications ont été testées.

Que ce soit l'utilisation d'un éluant basique contenant 2% de triéthylamine, d'une silice neutralisée ou encore l'utilisation d'alumine, aucune de ces méthodes n'ont permis de produire le composé **66** dans un meilleur rendement. L'apparition du diène a dans tous les cas été observée. Il semblerait même que le diène se forme de façon spontanée, à 0 °C sous atmosphère inerte et en l'absence de lumière prouvant l'instabilité de tels composés.

Nous avons donc finalement décidé de ne pas poursuivre l'investigation de la formation et réactivité de ce type de motifs.

IV. Application à la synthèse de dérivés fluorés de sphingosines

Afin d'illustrer le fort potentiel de la séquence de fluoration/métathèse croisée présentée dans ce manuscrit, la synthèse de composés d'intérêt biologiques a été envisagée. Notre choix s'est porté sur la synthèse de dérivés fluorés de la symbioramide (Figure 40). En observant la structure de la symbioramide, il ressort assez clairement que le remplacement du groupement hydroxy de la chaîne insaturée par un atome de fluor est totalement compatible avec notre méthodologie.

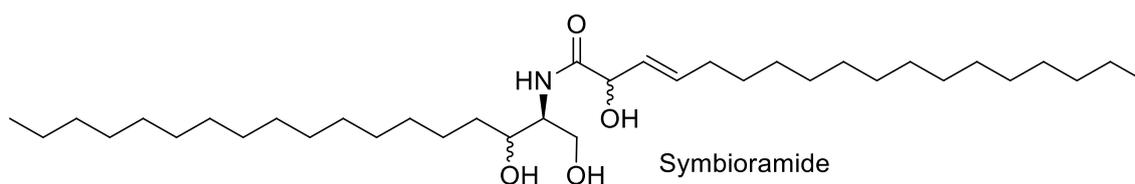


Figure 40

1. Intérêt thérapeutique des céramides et des sphingosines.

Les sphingosines sont des alcools gras constituant indispensables des sphingolipides qui jouent un rôle important dans la régulation de nombreuses fonctions biologiques essentielles. Leurs rôles vont de la stabilité structurelle des cellules à la transmission du signal biomoléculaire tels les hormones et les récepteurs de facteur ainsi que dans les mécanismes de reconnaissance cellulaire.

Différentes classes de sphingosines existent suivant le substituant présent sur la fonction aminée¹⁶⁵. Les kinases à sphingosine catalysent la formation de sphingosine-1-phosphate (S1P) à partir de sphingosine. Il en existe deux types SphK1 et SphK2. Le lien entre la formation de S1P et certaines maladies est clair, particulièrement en matière de cancers et inflammations¹⁶⁶. Les kinases à sphingosine jouent de multiples rôles dans l'apoptose, la croissance et la migration cellulaire à travers la formation de S1P notamment. D'autres études suggèrent les mêmes effets sur certains cancers¹⁶⁷. Le catabolisme de ces sphingolipides est à l'origine des

¹⁶⁵ Ghosal, P. Sukocheva, O. A. Wang, T. Mayne, G. C. Watson, D. I. Hussey, D. J. *Biomed. Pharmacoter.* **2016**, *81*, 218.

¹⁶⁶ Wang, J. Knapp, S. Pyne, N. J. Pyne, S. Elkins, J. M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, (12), 1329.

¹⁶⁷ Baek, D. J., MacRitchie, N. Anthony, N. G. Mackay, S. P. Pyne, S. Pyne, N. J., Bitteman, R. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, (22), 9310.

céramides (Figure 41) dont la concentration est gérée par leurs enzymes respectives. Des études ont montré que ce type de métabolites pouvait réguler la croissance et la survie des cellules.

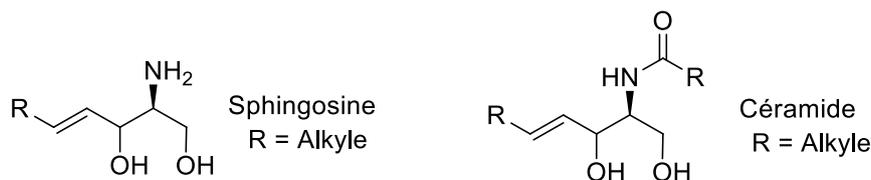


Figure 41

La possibilité de réguler la production de S1P a été validée par la FDA avec l'autorisation du fingolimod (Gilenya). De nombreuses maladies incluant des cancers, mais aussi la maladie d'Alzheimer, les fibroses, scléroses font intervenir ce même messager. De fait, le contrôle des niveaux de S1P *in vivo* peut s'avérer être une approche valable pour le traitement de ces maladies comme c'est déjà le cas pour le sonpimizumab, un anticorps neutralisant S1P actuellement en phase clinique contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge et contre certaines tumeurs solides. Les inhibiteurs à SphK constituent une cible thérapeutique complémentaire. En particulier SphK1 qui est un sujet majeur pour l'industrie pharmaceutique comme pour la recherche publique¹⁶⁸.

Les céramides naturelles telles la symbioramide sont en réalité de mauvais candidats pour les études *in vitro* et *in vivo* principalement dues à leur pauvre biodistribution et leur faible capacité à franchir les parois cellulaires. L'introduction d'un atome de fluor sur un tel composé pourrait améliorer cette biodistribution ainsi que l'activité¹⁶⁹.

2. Les céramides et sphingosines fluorées.

En effet, plusieurs synthèses de sphingosines et céramides fluorées ont été rapportées dans la littérature.^{170,106}

Par exemple, la réaction de déhydroxyfluorination utilisée montre une faible régio et stéréosélectivité produisant les deux fluorures allyliques **L.144a** et **L.144b**. Elle a également produit une part non négligeable d'oxazolidinone **L.145** (Schéma 74).

¹⁶⁸ Congdon, M. D. Kharel, Y. Brown, A. M. Lewis, S. N. Bevan, D. R., Lynch, K. R., Santos, W. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, (3), 229.

¹⁶⁹ Van Overmeire, I. Boldin, S. A. Venkataraman, K. Zisling, R. De Jonghe, S. Van Calenbergh, S. De Keukeleire, D. Futerman, A. H. Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, (22), 4189.

¹⁷⁰ Kozikowski, A. P. Wu, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4309.

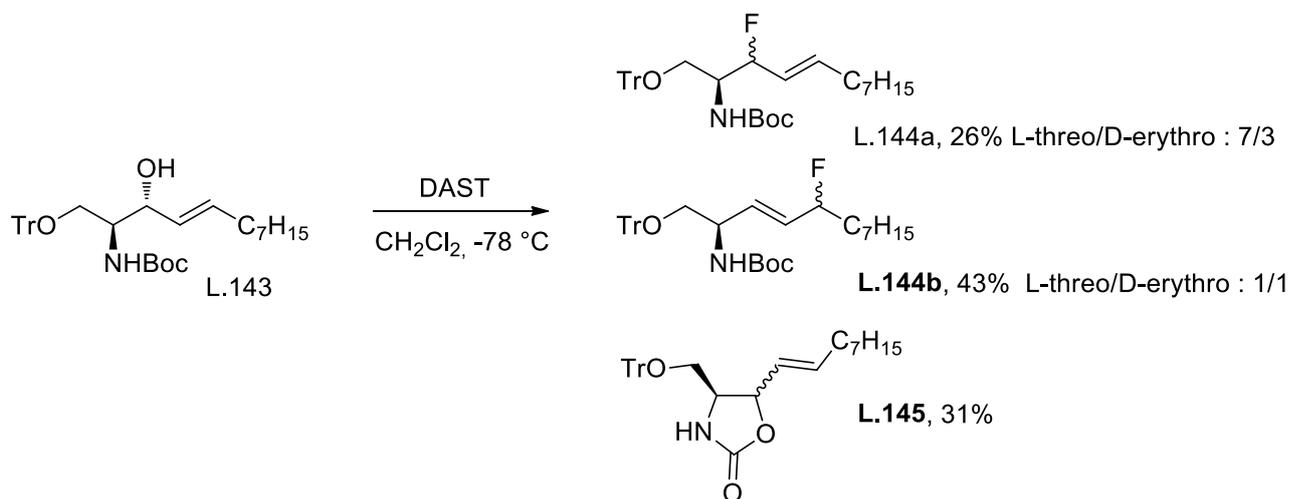


Schéma 74

De tous les composés synthétisés décrits dans ce travail, les composés présentant la plus forte inhibition de la sphingosine kinase sont ceux présentant un fluor, notamment celui possédant un fluor en α de l'amine **L.147** (Figure 42). La différence d'activité entre les épimères érythro et threo est négligeable. L'auteur souligne l'importance d'un alcool ou fluorure allylique pour l'activité d'inhibition notamment dans le cas de D-érythro- céramides et sphingosines.^{169,171}

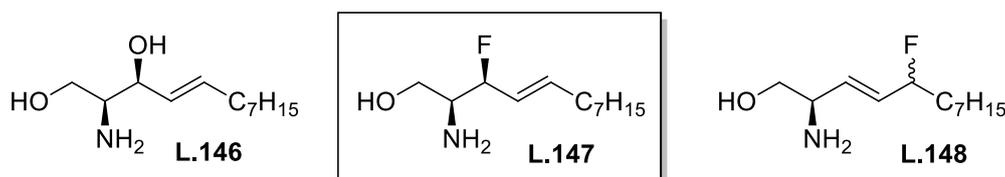


Figure 42

L'influence d'un seul atome de fluor substituant la chaîne amide d'une céramide n'a jamais été étudiée. Cependant le cas de composés difluorés a été abordé lors de l'étude d'analogues fluorés de KRN7000¹⁷² (Figure 43), un glycosphingolipide isolé d'une éponge marine présentant une certaine activité anticancéreuse chez l'homme. Ce travail montre que le composé difluoré

¹⁷¹ De Jonghe, S. Van Overmeire, I. Poulton, S. Hendrix, C. Busson, R. Van Calenbergh, S. De Keukeleire, D. Spiegel, S. Herdewijn, P. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, (21), 3175.

¹⁷² Leung, L. Tomassi, C. Van Beneden, K. Decruy, T. Trappeniers, M. Elewaut, D. Gao, Y. Elliott, T. Al-Shamkhani, A. Ottensmeier, C. Werner, J. M. Williams, A. Van Calenbergh, S. Linclau, B. *ChemMedChem*, **2009**, 4, (3), 239

possède une bioactivité similaire à celle observée chez les autres dérivés de KRN7000 non fluorés.¹⁷³

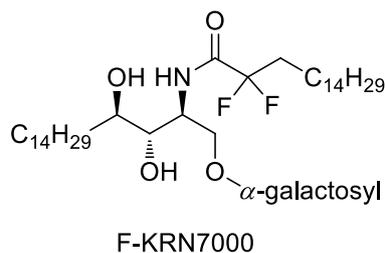


Figure 43

3. Rétrosynthèse de dérivés fluorés de la symbioramide.

La synthèse totale de la fluorosymbioramide peut être réalisée à partir de l'ester méthylique de la L-Sérine. Elle sera l'application directe de nos méthodologies développées dans les deux premiers chapitres de cette thèse pour l'installation de la chaîne fluorée. Elle fera intervenir notamment une réaction de métathèse croisée. La chaîne inférieure dite chaîne sphingosine sera mise en place grâce à l'addition d'un composé organométallique. Une étape supplémentaire de métathèse croisée sera à prévoir pour la synthèse de la hydrofluorosymbioramide (Figure 44). Les déconnexions envisagées présentent l'avantage de pouvoir accéder à une grande diversité moléculaire en changeant simplement les partenaires lors de ces trois étapes.

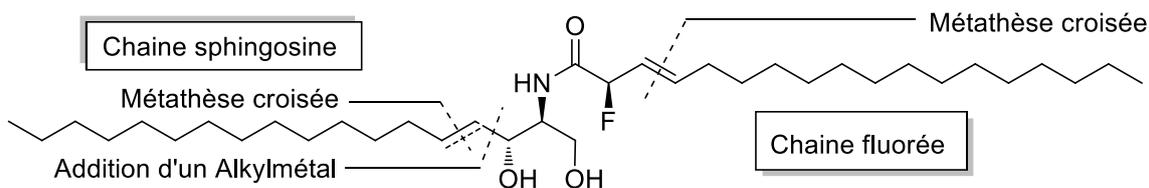
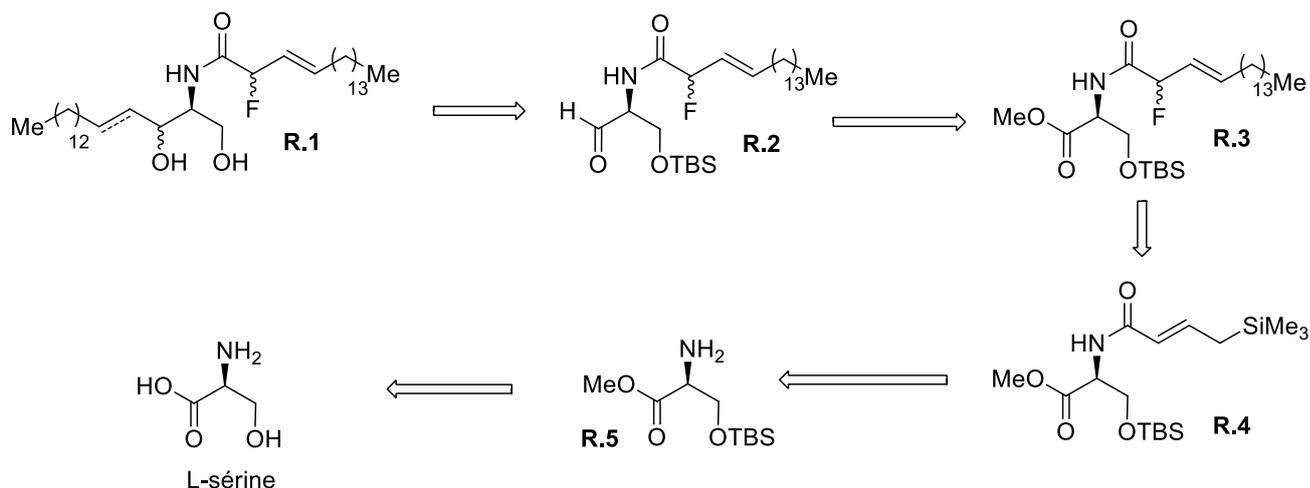


Figure 44

Les dérivés fluorés de la symbioramide pourraient être obtenus par additions d'un organomagnésien sur l'aldéhyde **R.2** (une étape supplémentaire est à prévoir dans le cas de l'hydrofluorosymbioramide), issu de la réduction contrôlée de l'ester méthylique **R.3**. Le fluorure allylique comportant une double liaison de configuration (E) pourrait être obtenu par une séquence réactionnelle fluorodésilylation/métathèse croisée à partir de l'allylsilane

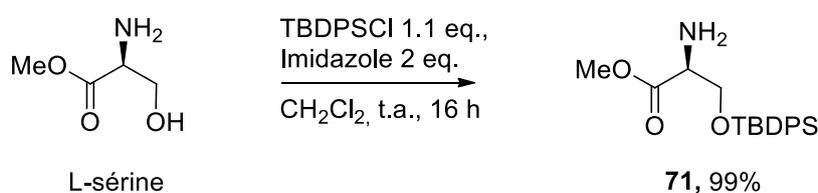
¹⁷³ Tashiro, T. Ishii, Y. Shigeura, T. Nakagawa, R. Watarai, H. Taniguchi, M. Mori, K. *MedChemComm.* **2011**, *2*, (7), 620.

correspondant **R.4**. Ce dernier provenant lui-même de l'alkylation au chlorure d'acryloyl d'une sérine protégée **R.5** puis d'une réaction de métathèse croisée pour installer la chaîne silylée.



4. Synthèse de dérivés fluorés de la symbioramide

La synthèse de la fluorosymbioramide est donc entreprise de manière linéaire suivant la voie décrite Schéma 75, commence par la protection de l'alcool primaire de la L-Sérine commerciale par un groupement protecteur de type silane. L'utilisation des conditions usuelles de protection permet de produire le composé **71** de façon quasi quantitative.



Ensuite nous entreprenons la construction de la chaîne fluorée. Cette série de réactions a pour la plupart déjà été réalisée au cours du chapitre 1. L'acrylamide **72** est synthétisé à -15°C en utilisant le chlorure d'acryloyle présence de triéthylamine en un bon rendement de 60%. Pour ce type de réactions, l'utilisation de triéthylamine fraîchement distillée ainsi que d'un pousse-seringue permet d'augmenter significativement les rendements.

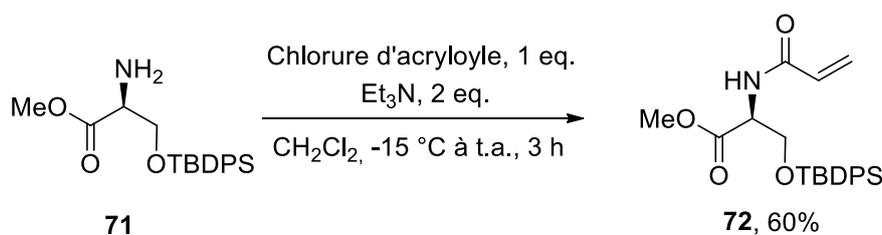


Schéma 77

L'installation de la chaîne fluorée passe ensuite par la mise en place du motif triméthylsilane sur l'acrylamide par une réaction de métathèse croisée entre l'acrylamide **72** et l'allyltriméthylsilane. Le catalyseur utilisé pour cette réaction est le catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération, il permet de produire le silane **6** en un très bon rendement de 80%.

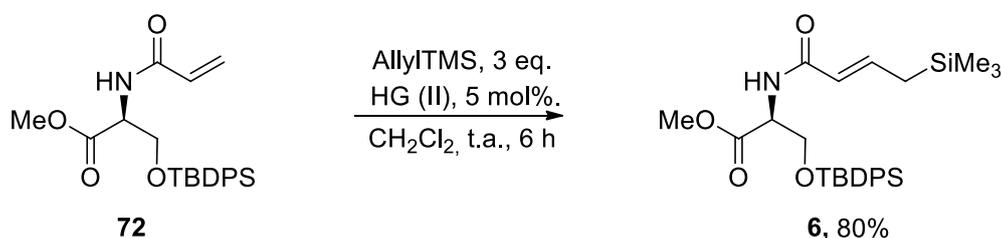


Schéma 78

La fluoration de ce motif a été décrite au cours du chapitre 1, elle s'effectue en utilisant le Selectfluor dans l'acétonitrile à 80 °C. Le composé fluoré **24** est synthétisé en 80% de rendement et un ratio diastéréoisomérique de 2.8:1.

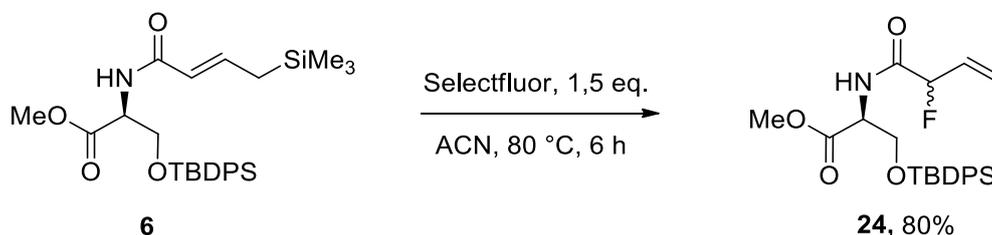


Schéma 79

La chaîne latérale est installée par une réaction de métathèse croisée entre le composé fluoré **24** et le 1-hexadécène. Cette étape a également fait l'objet d'une description au cours du chapitre 2. L'alcène **46** majoritairement (E) (10:1) est produit en 53% de rendement et le même r.d. qu'à l'étape précédente.

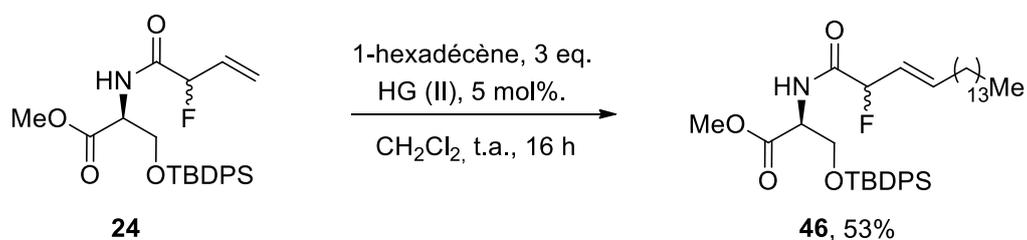


Schéma 80

Une fois la chaîne fluorée supérieure construite, nous avons entrepris la mise en place de la chaîne inférieure sphingosine. Tout d'abord, cela passe par la réduction du motif ester en alcool ou idéalement en aldéhyde afin de pouvoir y installer la chaîne au moyen d'un organomagnésien. Deux méthodes de réduction ont été testées, au NaBH_4 ou au DIBAL-H. Toutes deux ont donné des résultats décevants consistant en un mélange complexe.

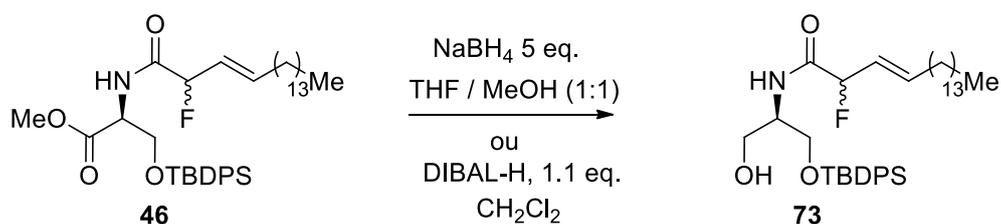


Schéma 81

Devant cette difficulté, nous avons décidé de repenser la voie de synthèse des fluorosymbioramides. En effet outre ce dernier obstacle, cette synthèse possède deux inconvénients majeurs. Premièrement, aucun stéréocontrôle au niveau de la formation de l'alcool **73** n'était prévu. Deuxièmement, cette synthèse est totalement linéaire et pourrait être virtuellement raccourcie en la rendant plus convergente.

5. Rétrosynthèse corrigée des dérivés fluorés de la Symbioramide

Selon cette voie, ces derniers pourraient être obtenus par couplage peptidique entre la chaîne sphingosine **R.6** et l'acide fluoré **R.8** provenant de l'oxazolidinone correspondante **R.9**. Cette oxazolidinone fluorée serait l'application directe de nos méthodologies et proviendrait du fluorure allylique **R.10** et de son précurseur silylé **R.11**.

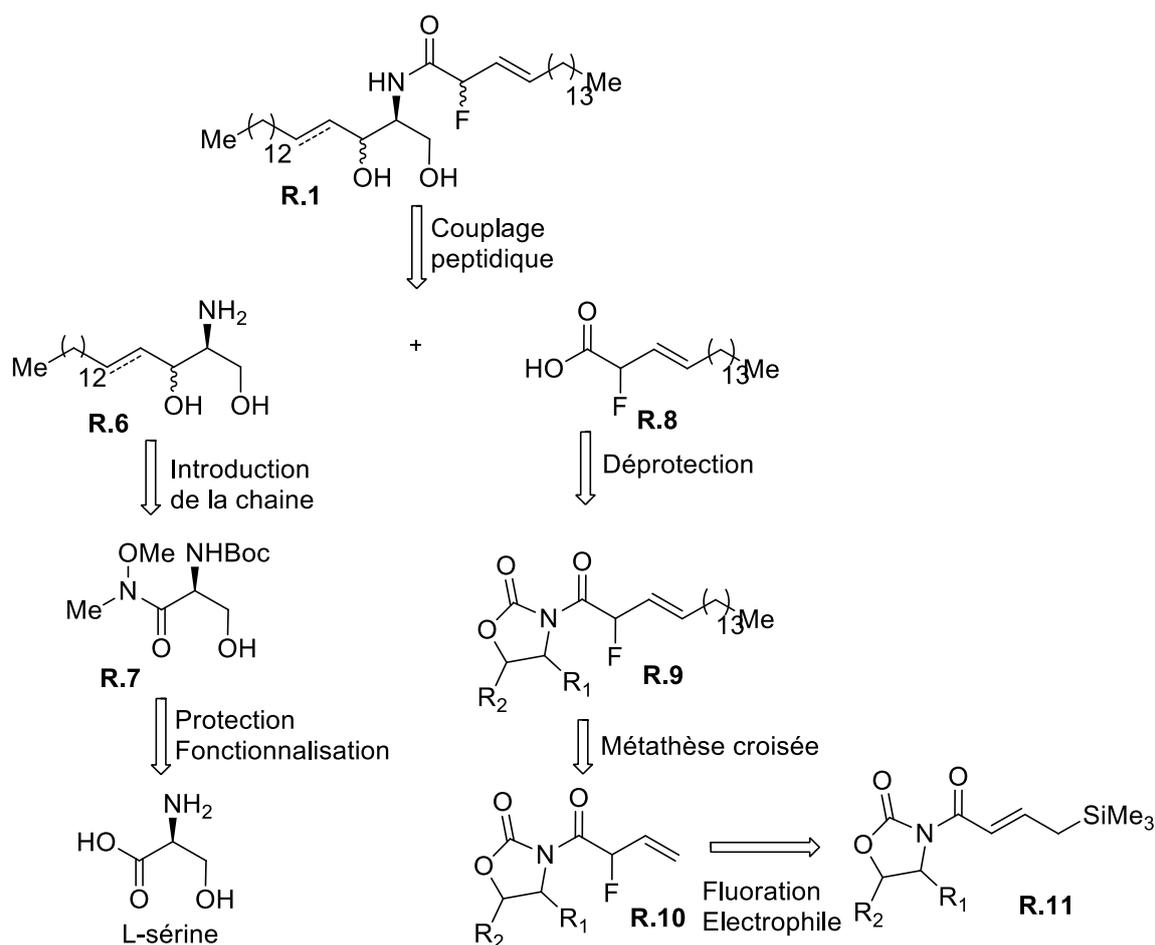


Schéma 82

La chaîne sphingosine proviendrait de l'amide de Weinreb **R.7** après fonctionnalisation par addition d'un organomagnésien et dont le précurseur serait la L-Sérine commerciale.

6. Synthèse des fluorosymbioramides et hydrofluorosymbioramides.

iv. Synthèse des chaînes sphingosine

La synthèse de la chaîne sphingosine des fluorosymbioramides repose sur l'utilisation de la L-sérine dont le centre stéréogène possède la même configuration absolue (S) que la symbioramide naturelle. Pour des raisons de commodité, nous sommes partis de la L-sérine préalablement protégée sous forme de carbamate. Et avons appliqué la méthode développée par Howell¹⁷⁴ pour la synthèse de la chaîne sphingosine. La première étape consiste en une réaction de fonctionnalisation de l'acide en amide de Weinreb (Schéma 83) qui permet de produire le

¹⁷⁴ So, R. C. Ndonye, R. Izmirian, D. P. Richardson, S. K. Guerrero, R. L. Howell, A. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, (9), 3233

composé **74** dans un rendement modéré relativement faible comparé à ceux observés dans la littérature¹⁷⁵. Il s'agit cependant d'une étape non optimisée dont les réactifs sont peu coûteux.

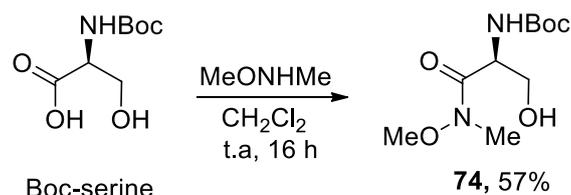


Schéma 83

La fonctionnalisation de type amide de Weinreb nous permet ensuite de pouvoir intégrer la longue chaîne alkyle de la chaîne sphingosine. Ceci a été réalisé grâce à l'utilisation de bromure de magnésium de pentadécyle. La réaction avait tout d'abord été exécutée en utilisant 3 équivalents d'organomagnésien. Le fort coût de ce dernier nous a poussés à trouver une alternative. L'utilisation d'une base sacrificielle sous forme de bromure magnésium de *sec*-butyle permet de réduire à 1 équivalent le montant bromure magnésium de pentadécyle tout en conservant le rendement à hauteur de 67%.

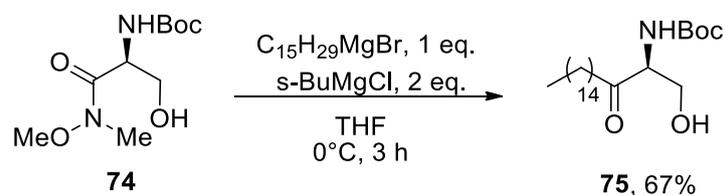


Schéma 84

L'un des inconvénients liés à la première synthèse était le manque de contrôle sur la stéréochimie de l'alcool formé par l'ajout de l'organomagnésien. L'utilisation d'un amide de Weinreb nous a permis de former une cétone qui peut être ensuite réduite de façon diastéréosélective selon un modèle de type Felkin. Grâce à un hydrure encombré, nous avons été en mesure de réduire cette cétone de manière quasi quantitative avec un excès de 99 :1 à -78 °C dans l'éthanol. L'augmentation de la température permet de réduire le temps de réaction, mais voit le rendement et l'excès diastéréoisomérique s'effriter.

¹⁷⁵ Hanessian, S. Soma, U. Dorich, S. Deschênes-Simard, B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, (5), 1048.

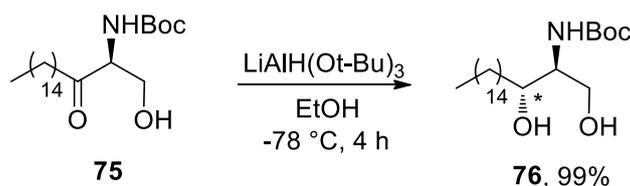


Schéma 85

La déprotection de l'amine **76** s'effectue en milieu aqueux en présence de gouttes de TFA à 0 °C pour éviter toute dégradation. La réaction est contrôlée par plaques CCM. Afin d'obtenir le diol **77** le plus pur pour la réaction de couplage peptidique, le solide blanchâtre obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile.

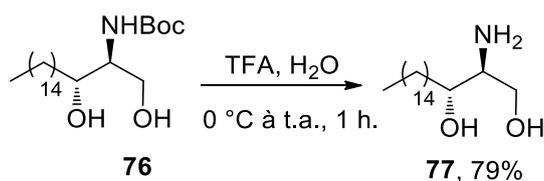


Schéma 86

La séquence réactionnelle permettant la synthèse de la chaîne sphingosine présentant une cétone α,β -insaturée est similaire à celle présentée ci-dessus. La fonction alcool primaire de l'intermédiaire **74** est protégée sous forme d'éther silylé dans les conditions classiques donnant l'amide de Weinreb **78** en un rendement de 85% en accord avec ceux rapportés dans la littérature¹⁷⁶.

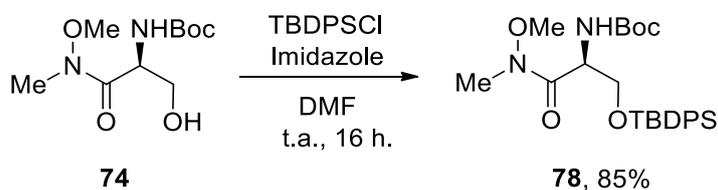


Schéma 87

De manière similaire à précédemment (Schéma 84) la chaîne latérale est installée en faisant réagir un organomagnésien sur l'amide de Weinreb **78**. La fonction alcool de ce dernier étant protégée, le bromure magnésium de vinyle est ajouté en large excès et l'utilisation de base sacrificielle n'est pas requise. La cétone α,β -insaturée **79** est ainsi formée en un rendement

¹⁷⁶ Mun, J. Onorato, A. Nichols, F. C. Morton, M. D. Saleh, A. I. Welzel, M. Smith, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3826.

moyen qui peut s'expliquer par la formation de sous-produits non identifiés, provenant probablement de sa décomposition.

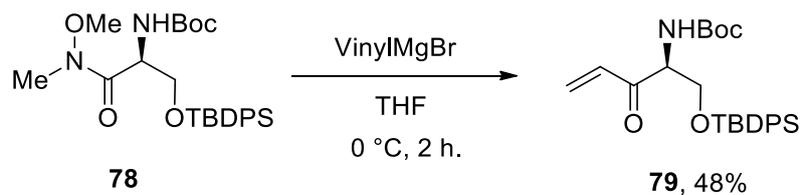


Schéma 88

La réactivité des cétones α,β-insaturées fonctionnalisées dans les réactions de métathèses croisées a été peu décrite. Nous avons donc voulu étudier la réactivité du motif **79** dans une réaction de ce type dans des conditions standard de métathèse.

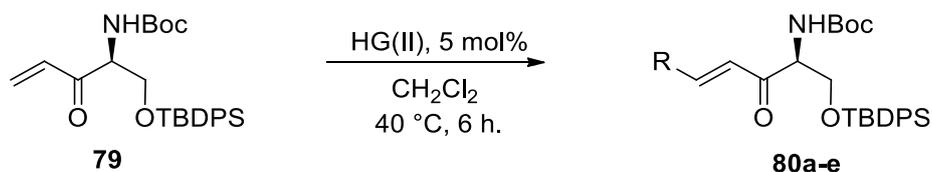


Schéma 89

Tableau 10

Entrée	Oléfine	Rendement (%) ^a	Produit
1		71	80a
2		71	80b
3		82	80c
4		69	80d
5		76	80e

Différentes longueurs de chaîne alkyle portant une double liaison terminale ont été mises à réagir avec différentes oléfines. Ce type d'oléfines partenaires a été ciblé puisque celles-ci sont présentes dans différentes sphingosines.

Nous pouvons noter que la longueur de la chaîne n'influence pas la réactivité de la cétone **79** vis-à-vis de la réaction de métathèse croisée, les rendements restent tous du même ordre (Tableau 10). Parmi ces composés, le composé **80c** entrée 3 est le composé qui nous intéresse pour la suite de la synthèse.

Ce composé en main, nous avons entrepris de réduire cette cétone α,β -insaturée de façon diastéréosélective (Schéma 90). De la même manière que pour la chaîne sphingosine saturée (Schéma 85), l'utilisation d'hydrure encombré en grand excès à basse température a permis de produire l'alcool **81** sous forme d'un seul diastéréoisomère dans un excellent rendement (90%).

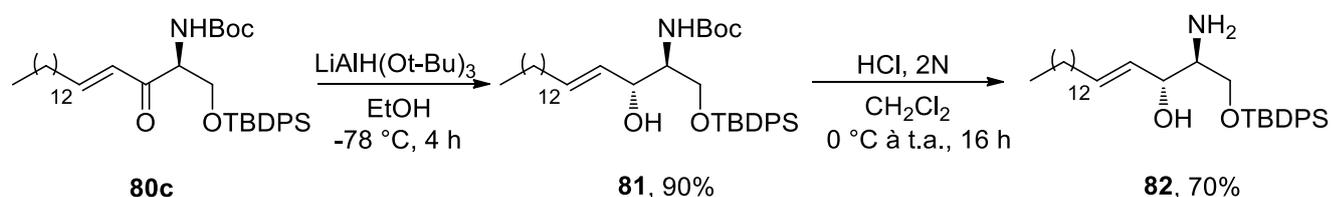


Schéma 90

Il a fallu ensuite trouver une méthode de déprotection sélective du carbamate de *tert*-Butyle qui laisse l'éther silylé intact. Le TFA utilisé pour la chaîne sphingosine saturée (Schéma 86) ne remplissait pas ces conditions. L'utilisation d'acide hydrochlorique (2 M) dans le dichlorométhane à 0°C a permis de réaliser cette déprotection en 16h, en 70% de rendement.

Les deux chaînes sphingosines ont été synthétisées en 4 et 6 étapes dans des rendements respectifs de 30% et 10%. Une fois les deux fragments en main, la synthèse de la chaîne fluorée a été entreprise.

v. Synthèse de la chaîne fluorée.

La synthèse de la chaîne fluorée des fluorosymbioramides passe par l'application directe des méthodologies développées au cours des chapitres 1 et 2. Elle passe donc par l'obtention du composé présentant un motif allyltriméthylsilane **R.8**. Ce composé a pu être obtenu en deux étapes dites « one-pot » à partir de l'oxazolidinone appropriée, du chlorure d'acryloyle et de l'allyltriméthylsilane. L'oxazolidinone est tout d'abord déprotonée avec une base forte préalablement titrée. Dans un second temps, l'allyltriméthylsilane est métathésé sur le chlorure

d'acryloyle (Schéma 91). Les deux sont alors mélangés pour former le silane **14** de manière quantitative.

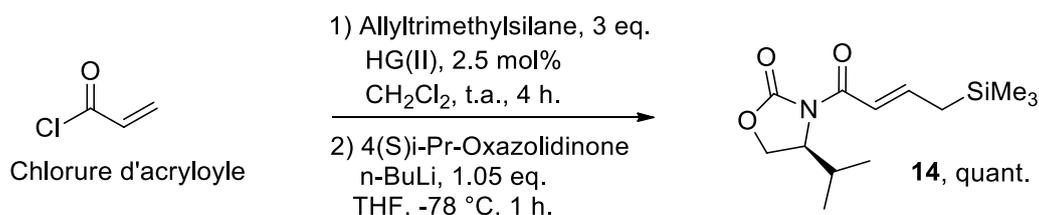


Schéma 91

Notre méthodologie de fluoration électrophile déconjugante a ensuite été appliquée au dérivé d'oxazolidinone **14**. Réaction préalablement décrite au cours du chapitre 1 qui permet de produire le composé fluoré **32** en 61% de rendement et présentant un excès diastéréoisomérique nul. Les diastéréoisomères sont séparables à ce stade, mais assez difficilement (Schéma 92).

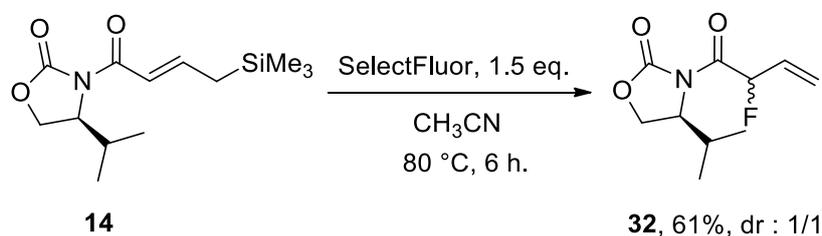


Schéma 92

Nous avons donc choisi de réaliser la réaction de métathèse croisée suivante sur le mélange des diastéréoisomères. La réaction avec le 1-hexadécène permet de produire avec le même ratio 1 : 1 l'oléfine (*E*) **51**. À ce stade, la longue chaîne alkyle rend les diastéréoisomères séparables plus aisément. Ils sont donc séparés afin de pouvoir mener à différents isomères des fluorosymbioramides.

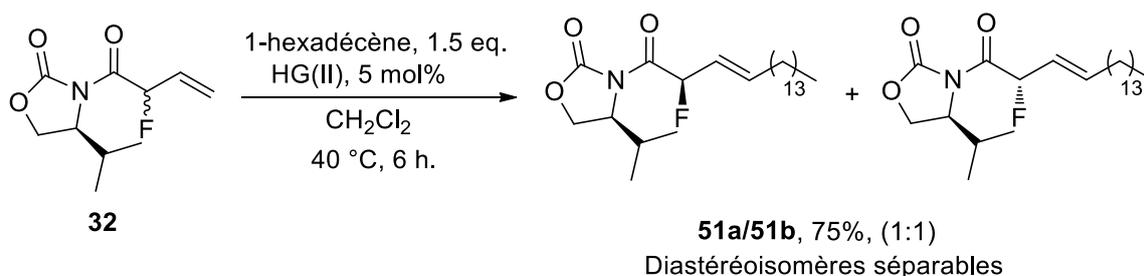


Schéma 93

Les deux fragments en main, nous avons pu alors nous intéresser au couplage et à la synthèse des fluorosymbioramides à proprement parler.

vi. Couplage des deux chaînes.

Les oxazolidinones d'Evans ont été choisies puisqu'elles permettent aisément de produire l'acide correspondant tout en apportant chiralité et en retirant la difficulté de travailler avec l'acide carboxylique durant toute la synthèse. Les conditions utilisées pour générer l'acide sont des conditions standard utilisant le peroxyde d'hydrogène (30%) aq en présence de lithine dans un mélange eau/THF. La qualité du peroxyde, mais surtout la maîtrise du ratio eau:THF est très importante pour la réaction. Un ratio de 4:1 en faveur du THF rendra la réaction impossible par exemple.

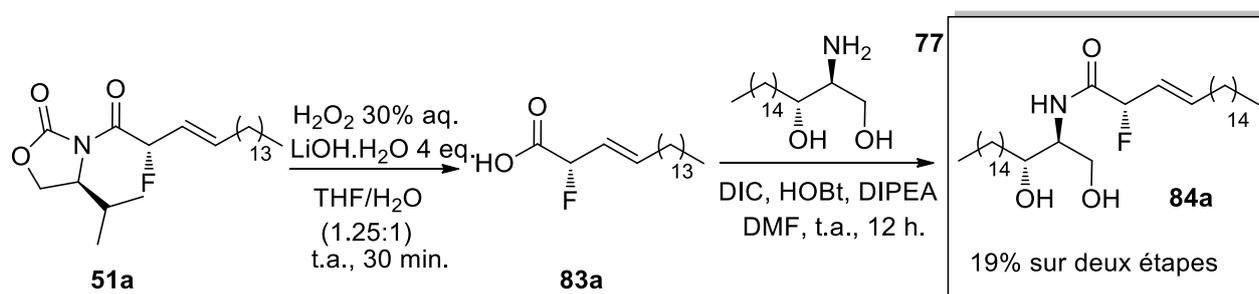


Schéma 94

Un lavage aqueux adéquat permet d'obtenir l'acide carboxylique **83a** purifié de la majeure partie des résidus d'oxazolidinone. Cet acide est directement engagé sans autre purification dans le couplage peptidique avec la chaîne sphingosine saturée. Les conditions réactionnelles utilisées pour ce couplage sont recensées dans le tableau ci-dessous (Tableau 11).

Tableau 11

Entrée	Conditions	Temps (h)	Rendement (%) ^a
1	DIC 1.1 eq., HOBT 1.05 eq., DIPEA 3eq., DMF	16	19
2	PyBOP 1.4 eq., DIPEA 2.4 eq., CH ₂ Cl ₂	24	traces
3	PyBrOP 1.4 éq., DIPEA 2.4 éq., CH ₂ Cl ₂	24	traces

a: rendement isolé

Les agents de couplage présentant un motif tripyrrolidinophosphonium n'ont permis d'observer que des traces de la fluorosymbioramide **84a**, même après 24 heures de réactions (entrées 2 et 3). En revanche l'utilisation du couple N,N'-Diisopropylcarbodiimide/HOBT a pu produire le composé fluoré en 19% de rendement sur deux étapes (entrée 1, Tableau 11).

De la même manière, les conditions proposées entrée 1 (Tableau 11) ont permis de synthétiser un autre diastéréoisomère de la fluorosymbioramide **84 b** en 15% de rendement sur deux étapes.

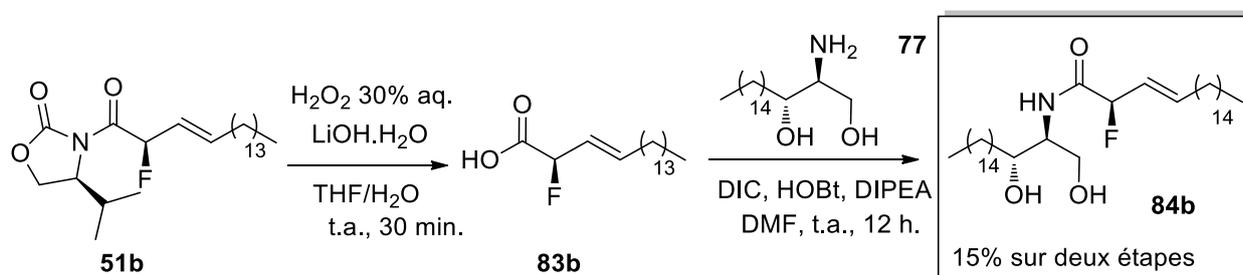


Schéma 95

Les deux diastéréoisomères de la fluorosymbioramide ont été synthétisés en 5 étapes suivant la plus longue séquence linéaire avec un rendement global de 5.7% et 4.5% respectivement.

Ces rendements relativement faibles pourraient s'expliquer par la présence de deux groupements hydroxy- non protégés, notamment celle d'un alcool primaire, qui pourrait concurrencer la formation de la liaison amide. Afin de tester cette hypothèse, la synthèse de la dehydrofluorosymbioramide a été entreprise sur la chaîne sphingosine insaturée dont la fonction alcool primaire est protégée.

De façon similaire qu'au Schéma 94, l'acide fluoré **83a** est généré puis directement engagé selon les mêmes conditions de couplage peptidique permettant de produire la fluorocéramide protégée **85** en 69% de rendement sur deux étapes (Schéma 96). La protection de l'alcool primaire de la chaîne sphingosine semble donc jouer un rôle majeur sur le rendement de la réaction.

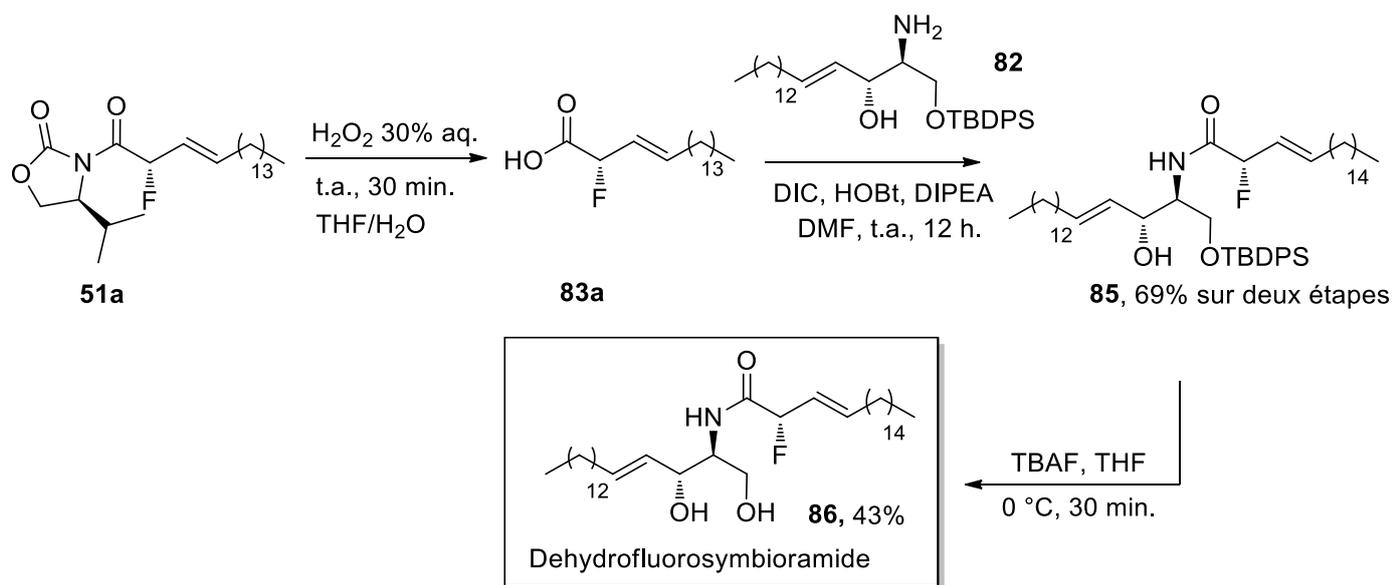


Schéma 96

La déprotection du TBDPS a été réalisée en utilisant le TBAF à 0 °C durant 30 minutes permettant de produire la dehydrofluorosymbioramide **86** sous forme d'un seul énantiomère en 43% de rendement. La dehydrofluorosymbioramide **86** a été synthétisée en 8 étapes dans la plus longue séquence linéaire avec un rendement global de 1.9%.

Une différence de rendement très nette lors de la réaction de couplage entre l'acide fluoré **83a** et les chaînes sphingosine **77** et **82** est observée. Elle indique clairement que la protection de l'alcool primaire de cette chaîne est nécessaire. La synthèse de la fluorosymbioramide **84a** a donc été entreprise de nouveaux à partir d'une chaîne sphingosine protégée par un groupement TBDPS **89**.

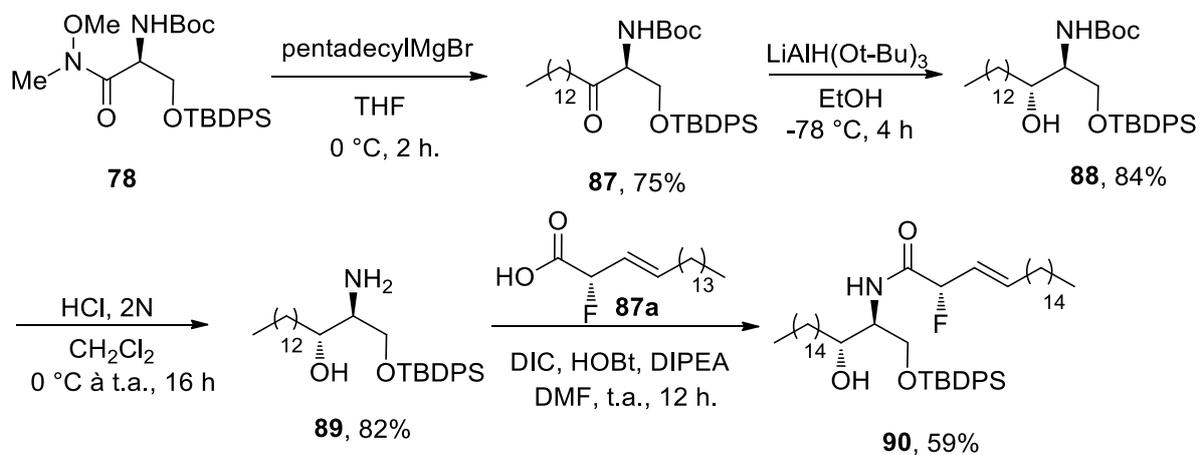


Schéma 97

. Cette chaîne a été synthétisée de la même manière que précédemment (**77** et **82**) à partir de l'amide de Weinreb **78** en 51% sur 3 étapes (Schéma 97). L'étape de couplage a permis de produire le composé **90** en 59% bien supérieur aux 19% obtenus avec la chaîne non protégée démontrant la nécessité de protéger l'alcool primaire de la chaîne sphingosine afin d'optimiser les rendements

Détermination de la configuration.

À ce stade, nous avons synthétisé différents isomères de fluorosymbioramides **84a** et **84b** et dehydrofluorosymbioramides **86**. Nous ne connaissons cependant pas la configuration absolue du centre portant le fluor. En effet, notre méthode de fluoration ne permet pas d'atteindre des degrés élevés de diastéréosélectivité. Les différents dérivés et intermédiaires des fluorosymbioramides n'ont pas été en mesure de nous fournir des structures cristallines capables d'être analysées par rayons X. Une autre méthode a dû être trouvée.

Le composé dérivé d'oxazolidinone **34** synthétisé au cours du chapitre 1 a également été synthétisé dans la littérature par Zakarian¹⁰³ sous forme d'un seul isomère. Nous avons donc synthétisé ce composé suivant cette méthode. Le composé optiquement pur (**S**)-**34** a été soumis aux conditions standard de métathèse croisée et une chaîne latérale 1-hexadécène similaire à celle présente sur la symbioramide a été introduite en 66% de rendement (Schéma 98).

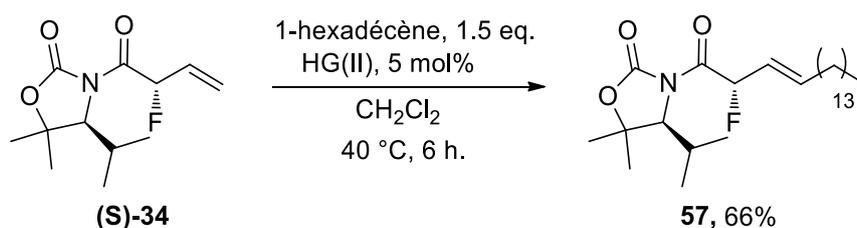


Schéma 98

Les deux diastéréoisomères de l'oxazolidinone fluorée (**S**)-**57** et (**R**)-**57** intermédiaires de synthèse de la fluorosymbioramide ont été convertis en acide puis couplés à la benzylamine selon les mêmes conditions de couplage peptidiques que celles ayant servi à la synthèse des différents dérivés de la fluorosymbioramide en respectivement 61% et 68% de rendement. Cette procédure a également été suivie par le dérivé fluoré **44** (Schéma 99).

Les pouvoirs rotatoires respectifs ont alors été mesurés et comparés. Le composé issu de la méthode de Zakarian (**S**)-**35**, composé (**S**), possède un pouvoir rotatoire similaire au dérivé issu du diastéréoisomère 1 ((**S**)-**57**), le précurseur oxazolidinone est donc de même configuration

(S). Le composé issu du diastéréoisomère 2 ((**R**)-**57**) présente un pouvoir rotatoire égal, mais de signe opposé, le précurseur oxazolidinone est donc de configuration opposée (R). Nous sommes à présent en mesure d'affirmer la configuration respective du centre chiral portant l'atome de fluor de chaque molécule ayant pris part à la synthèse des différents fluorosymbioramides.

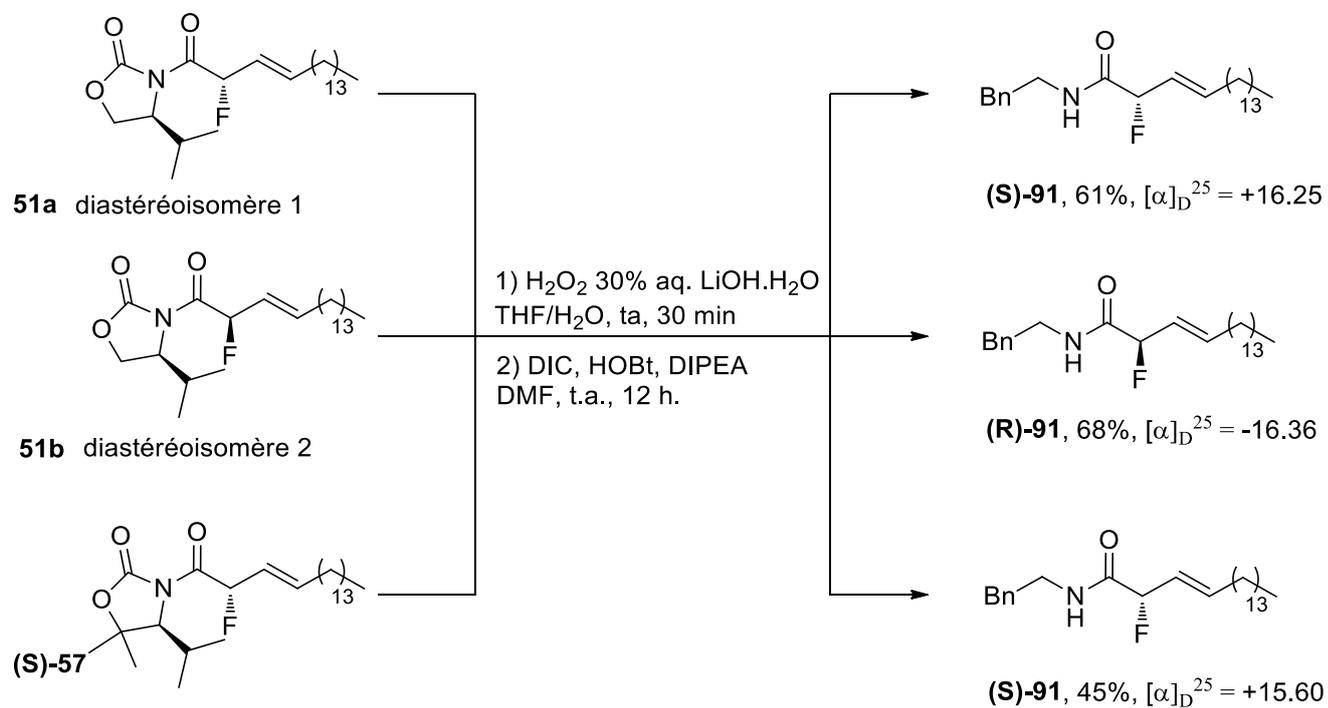


Schéma 99

V. Conclusion

Au cours de ce second chapitre, nous avons développé une réaction de métathèse croisée des fluorures allyliques hautement fonctionnalisés synthétisés à l'occasion du premier chapitre de thèse.

Cette réaction (Schéma 100) est extrêmement générale et peut être employée sur de nombreux dérivés aminés qu'ils soient de type phényle, benzyle, oxazolidinone ou $-NH_2$. La réaction fonctionne également pour de nombreux dérivés d'acides aminés ce qui démontre sa grande tolérance fonctionnelle. Un grand nombre d'oléfines partenaires, fonctionnalisées ou non, peuvent être utilisées augmentant significativement la diversité moléculaire accessible.

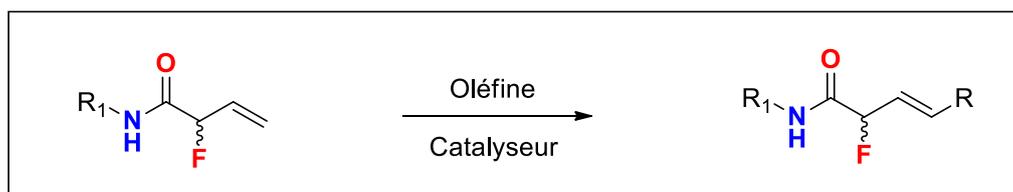


Schéma 100

Afin de démontrer l'impact de cette méthodologie, une cible originale a été trouvée. La synthèse des deux isomères de la fluorosymbioramide **84a** et **84b** ont été réalisés en 5 étapes (5,7 % et 4,5%). Celle de la dehydrofluorosymbioramide **86** a été réalisée en 8 (1,9 %). Ces rendements ne sont toutefois pas optimisés.

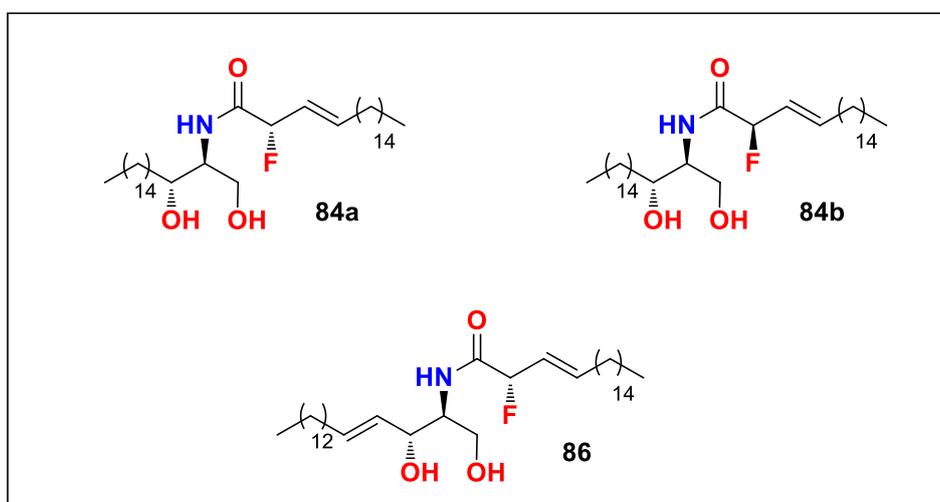
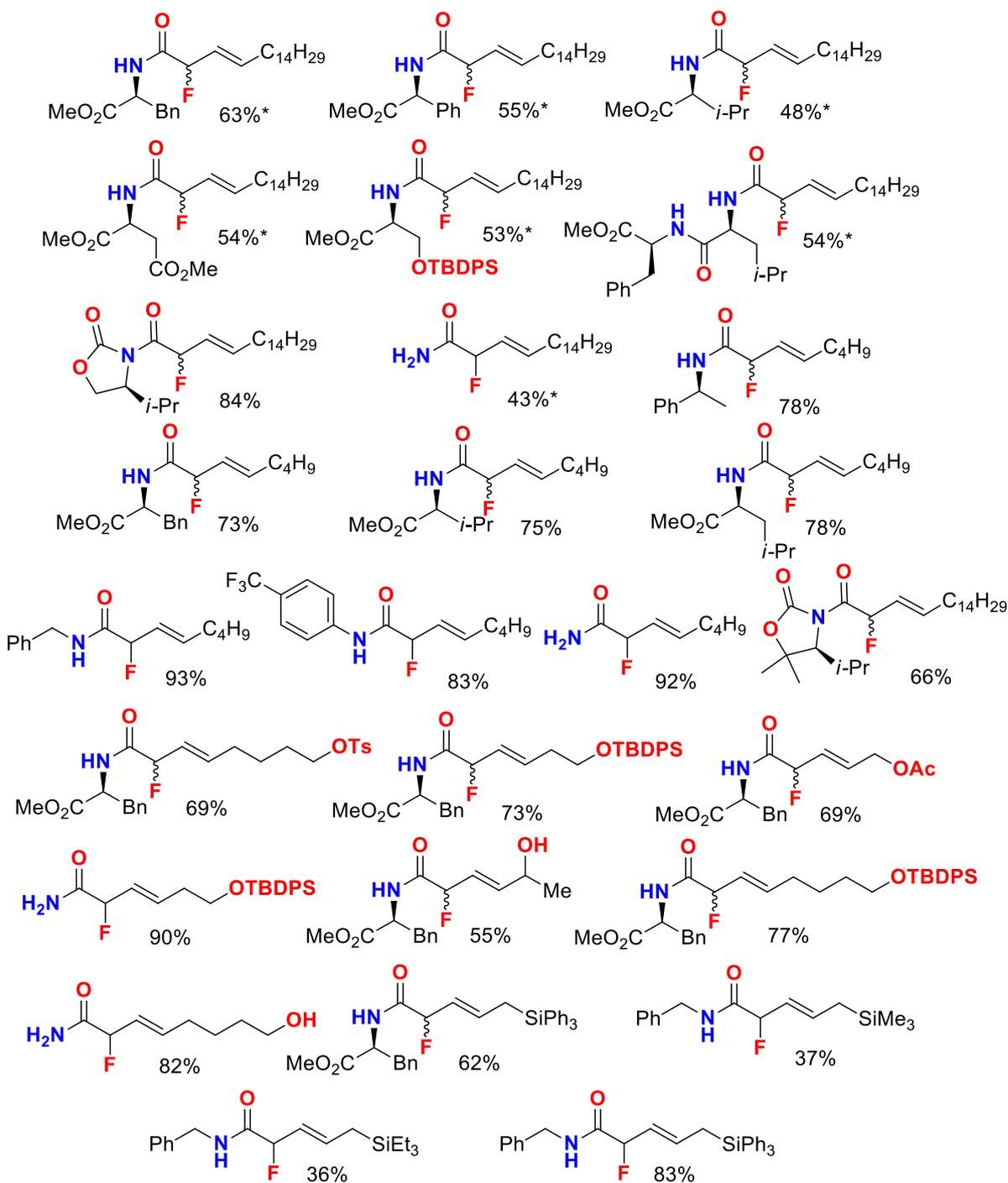


Figure 45

L'identification des diastéréoisomères synthétisés s'est faite par analogie entre les pouvoirs rotatoires de molécules provenant de chaque diastéréoisomères de **51** ayant servi à la synthèse des fluorosymbioramides et du dérivé de l'oxazolidinone (**S**)-**35** énantio pure de configuration connue.

VI. Produits synthétisés au cours du chapitre 2



*réalisé à t.a.
Rendements isolés

Chapitre III.

Réactivité des Fluorures Allyliques Fonctionnalisés par Catalyse aux Métaux de Transition.

I. Introduction : Les γ -aminobutenamides en chimie médicinale.

Souhaitant valoriser les molécules synthétisées au cours du chapitre 2 de cette thèse, nous nous sommes penchés sur la réactivité des fluoroenamides de type **A** (Schéma 101) synthétisés au cours du chapitre précédent. Nous souhaitons notamment étudier leur réactivité dans des réactions catalytiques de substitutions nucléophiles allyliques dans lesquelles le fluor joue le rôle de groupe partant.

En effet, la réactivité du fluor et en particulier celles du fluor allylique simple a jusqu'à présent été très peu étudiée, avec moins d'une dizaine de publications sur le sujet. C'est encore plus frappant lorsque l'on s'intéresse à la réactivité des fluorures allyliques au sein d'un système fonctionnalisé, il n'existe alors à ce jour aucune mention d'un tel système. Ce chapitre pourrait donc constituer une avancée importante dans ce domaine.

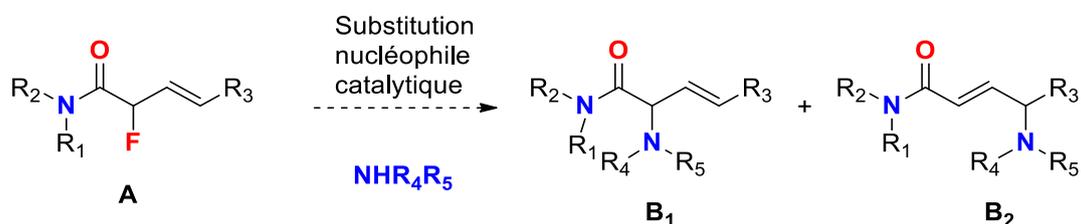


Schéma 101

Lors de ce type de réactions assimilées à des réactions de Tsuji-Trost, deux produits peuvent être formés, **B**₁ et **B**₂ issus de l'addition du nucléophile en α et γ du carbonyle respectivement. Plusieurs types de nucléophiles peuvent être utilisés, qu'ils soient aminés, thiolés, carbonés ou de type alcool.

Notre choix du type de nucléophile aminé a été conditionné par l'importance des motifs γ -aminoamides- α,β -insaturés qui sont des synthons importants que l'on retrouve à la fois dans certaines substances naturelles actives et également dans certains composés pharmaceutiques actuellement testés. Par conséquent, nous allons chercher à développer une méthode catalytique d'accès aux molécules de type **B**₂ en évitant la formation du régioisomère **B**₁.

Ces motifs **B**₂ sont présents dans de nombreuses classes de composés naturels, parmi lesquelles la classe des thalassospiramides et des syringolines. Ces deux produits ont été décrits comme

des inhibiteurs de protéasome. Le motif γ -aminoamide- α,β -insaturé constitue une partie importante du macrocycle à 12 chaînons.

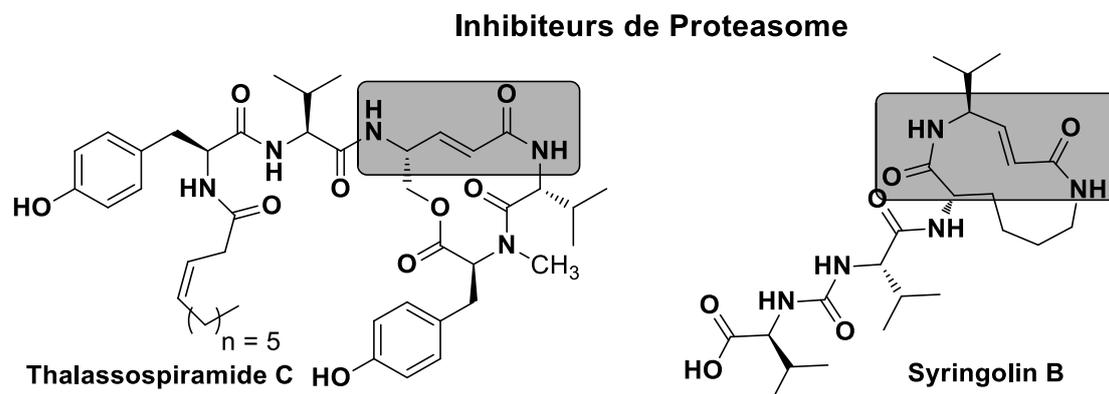


Figure 46

Le cycle à 12-chaînons de la thalassospiramide C, et plus particulièrement son motif carbonyle α,β insaturé jouerait même le rôle du groupement fonctionnel pharmacologiquement actif de la molécule en contraste des inhibiteurs plus courants à l'enzyme calpain 1 protéase humaine (HCAN1).¹⁷⁷ L'activité nanomolaire de cet inhibiteur proviendrait de la formation d'une liaison covalente de la fonction thiol du résidu Cys155 du site catalytique avec la thalassospiramide par une addition de Michael 1,4.

Afin de prouver le type de mécanisme d'action mis en jeu, le groupe de Qian¹⁷⁷ a isolé et caractérisé 16 thalassospiramides différentes des bactéries marines *Thalassospira* et *Tistrella*. Parmi elles, 6 montrait des activités nanomolaires sur la HCAN1 ce qui constitue les inhibiteurs à calpain de sources naturelles les plus puissants.

La plupart des inhibiteurs actuels de la HCAN1 possèdent un aldéhyde qui se lie de façon covalente au site actif de l'enzyme, causant instabilité, mauvaise sélectivité et forte métabolisation. Les thalassospiramides ont été décrites comme des produits à haute sélectivité pour cette cible. Malgré la grande variété de chaînes latérales parmi les 16 connues, la composition du macrocycle à 12 membres ne varie pas montrant ainsi son importance biologique.

¹⁷⁷ Lu, L.; Meehan, M. J.; Gu, S.; Chen, Z.; Zhang, W.; Zhang, G.; Liu, L.; Huang, X.; Dorrestein, P. C.; Xu, Y.; Moore, B. S.; Qian, P.-Y. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 8783

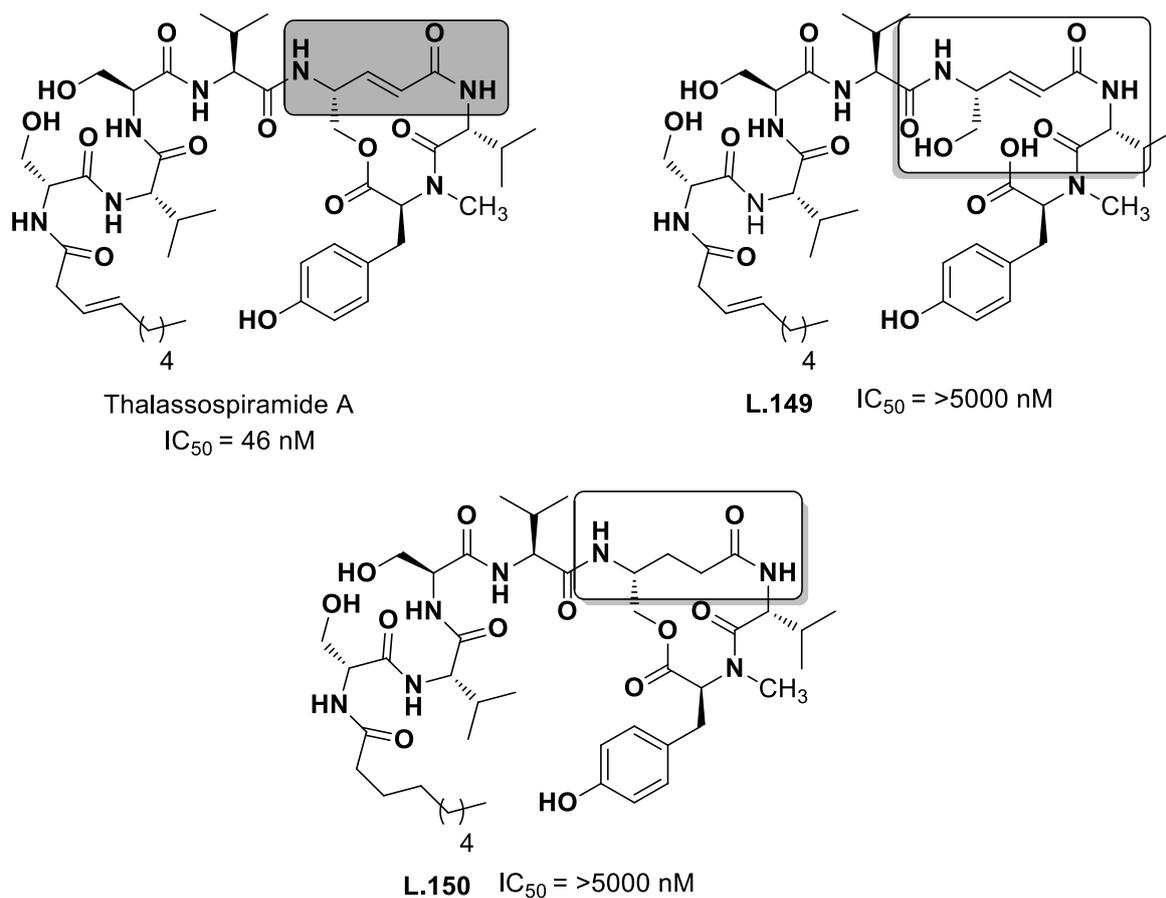


Figure 47

Pour illustrer ce point, les auteurs ont réalisé une comparaison entre la thalassospiramide A native dont l'activité est de 46 nM. Le composé **L.149** dont le macrocycle a été ouvert au niveau de la liaison ester du macrocycle a été synthétisé. L'ouverture du macrocycle entraîne une perte totale de l'activité biologique démontrant ainsi la nécessité de conserver le cœur macrocyclique rigide de la thalassospiramide. Les auteurs ont également démontré l'impact majeur que joue l'accepteur de Michael sur l'activité. La double liaison du cycle a été réduite ce qui s'accompagne là encore d'une perte totale de l'activité.

Ce macrocycle possédant ce γ -aminoamide- α,β -insaturé conférerait une bonne sélectivité et une faible toxicité aux thalassospiramides. En effet les thalassospiramides ne montrent pas d'activité envers d'autres protéasomes, des cystéines et sérines protéases. Ces résultats sont toutefois préliminaires.

En comparant l'interaction entre l'inhibiteur et la protéine par rapport à l'interaction entre l'inhibiteur et une variante mutée de la protéine ne possédant pas de résidu Cys155, les auteurs ont montré qu'un seul inhibiteur se lie par enzyme. Cette interaction ne se fait qu'au niveau de

ce résidu de manière covalente par addition 1,4 de Michael. Le même type de mécanisme d'action a été mis en lumière pour le cas des dérivés de syringolines.^{178,179}

Bien qu'aucun médicament actuellement sur le marché ne fasse intervenir ce type de motif, de nombreux candidats sont actuellement à l'étude afin de mettre à profit le caractère accepteur de Michael du motif γ -aminoamides- α,β -insaturés.

On peut noter 3 classes de composés, tous actuellement testés pour des maladies des voies respiratoires. Le DNK333 est un antagoniste de la Neurokinine 1 et 2 et est actuellement en test clinique contre l'asthme.¹⁸⁰

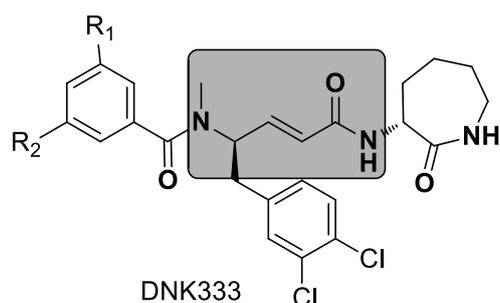


Figure 48

Les composés **L.151** et **L.152** sont tous deux également des antagonistes de la Neurokinine 1 et sont actuellement à l'étude contre des maladies des voies respiratoires supérieures et inférieures, notamment l'asthme, la bronchite, la fibrose, mais également certains cancers.¹⁸¹

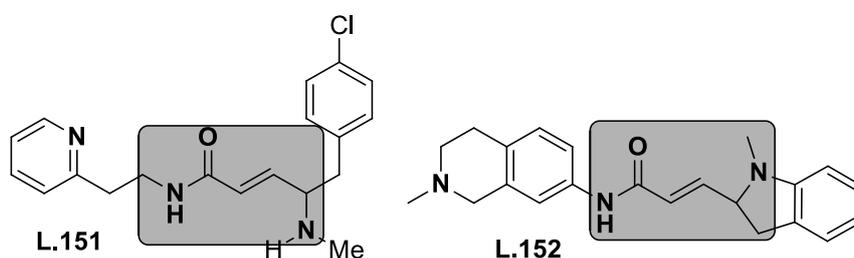


Figure 49

¹⁷⁸ Clerc, J.; Groll, M.; Illich, D. J.; Bachmann, A. S.; Huber, R.; Schellenberg, B.; Dudler, R.; Kaiser, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106* (16), 6507

¹⁷⁹ Bachmann, S.; Archer, C. R.; Huber, R.; Groll, M.; Schellenberg, B.; Powell, T. K.; Lindow, S.; Kaiser, M.; Dudler, R. *Nature*, **2008**, *452* (7188), 755

¹⁸⁰ Swarna, V. M.; Undem, B. J.; Korlipara, V. L. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (4), 890

¹⁸¹ Gerspacher, M.; Von Sprecher, A.; Roggo, S.; Mah, R.; Ofner, S.; Veenstra, S. J.; Betschart, C.; Auberson, Y.; Schilling, W. Preparation of aryl/heteroaryl-substituted acylaminoalkanecarboxamides and acylaminoalkenecarboxamides as neurokinin 1 antagonists. WO 9626183 A1, **1996**

L'état de l'art présenté dans la suite se concentrera sur deux points importants du projet. Tout d'abord, il présentera les différentes méthodes de synthèse du motif γ -amino carbonyle α,β -insaturé, de manière catalytique ou stœchiométrique. Ensuite, il exposera les méthodes ou la réactivité du fluor en tant que groupe partant a été mise à profit.

II. État de l'Art : Méthodes de synthèse de motifs γ -aminobutenamides.

La synthèse de γ -aminoacides α,β insaturés est un sujet très complet qui a fait l'objet de nombreuses publications. Des méthodes efficaces et variées permettent la synthèse de ce type de motifs, notamment la synthèse de γ -aminoesters α,β insaturés qui est sans conteste le motif qui a fait l'objet de la grande majorité de ces publications. Il faut savoir que peu d'études méthodologiques des méthodes stœchiométriques de synthèse de motifs γ -amino carbonyle α,β -insaturés existent. La plupart du temps il s'agit d'exemples isolés utilisés au sein de synthèses multiétapes. Par ailleurs, deux méthodes ont été particulièrement utilisées, l'ouverture d'époxyde par un nucléophile aminé, et les réactions Wittig et apparentées.

1. Méthodes stœchiométriques

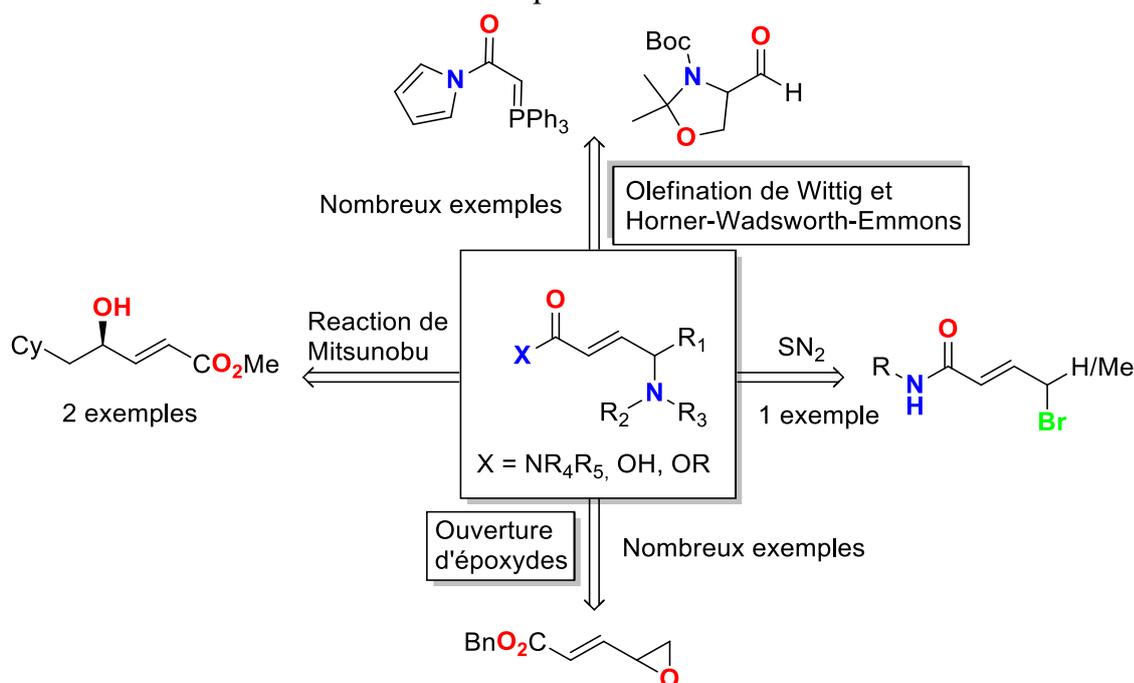
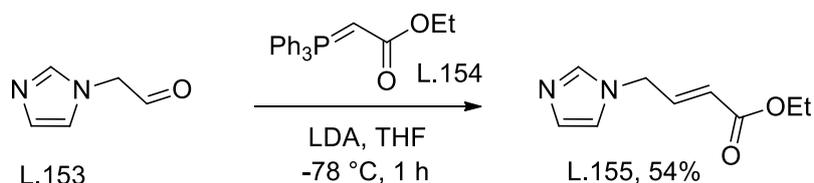


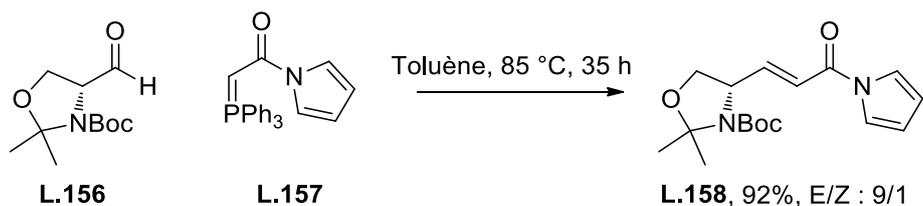
Figure 50

i. Réactions d'oléfinations de Wittig et Horner-Wadsworth-Emmons

Tout d'abord, l'oléfination de Wittig ou celle apparentée d'Horner-Wadsworth-Emmons ont été les premières à être utilisées et celle qui l'ont été le plus. Plus d'une cinquantaine de publications différentes rapportent l'utilisation de cette méthode pour la synthèse du motif γ -aminoesters α,β insaturés, mais aussi dans une moindre mesure du motif γ -aminoacides α,β insaturés. Les premières références parlant de ce sujet datent de 1981.^{182,183} Iizuka décrit cette réaction sur un substrat imidazole **L.153** et un rendement moyen.



Depuis beaucoup de nouvelles publications rapportant de nouveaux substrats se sont ajoutées. La réaction de Wittig comme celle d'Horner-Wadsworth-Emmons ont été utilisées dans de nombreuses synthèses de produits naturels et de composés biologiquement actifs^{184,185,186}. Leur synthèse faisant intervenir les motifs γ -aminoacides α,β insaturés, et γ -aminoesters α,β insaturés dans les mêmes rendements.



On peut par exemple présenter le travail de M. Shibasaki *et al*¹⁸⁷ qui ont produit le motif γ -aminoacides α,β insaturés **L.158** avec un excellent rendement. Cependant la réaction nécessite un temps de réaction relativement long. Pour illustrer la bonne compatibilité de cette méthode

¹⁸² Branch, C. L.; Pearson, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 18, 946

¹⁸³ Iizuka, K.; Akahane, K.; Momoe, D. ichi; Nakazawa, M.; Tanouchi, T.; Kawamura, M.; Ohya, I.; Kajiwara, I.; Iguchi, Y. ichi; Okada, T.; Taniguchi, K.; Miyamoto, T.; Hayashi, M. *J. Med. Chem.* **1981**, 24 (10), 1139

¹⁸⁴ Mali, S. M.; Ganesh Kumar, M.; Katariya, M. M.; Gopi, H. N. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12 (42), 8462

¹⁸⁵ Inoue, M.; Furuyama, H.; Sakazaki, H.; Hirama, M. *Org. Lett.* **2001**, 3 (18), 2863

¹⁸⁶ Passiniemi, M.; Koskinen, A. M. P. *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, 16, 2816

¹⁸⁷ Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Okada, S.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (24), 7559

avec la synthèse totale, on peut citer le travail de Montgomery.¹⁸⁸ Les acides (-)- α -Kainic (**L.159**) et (+)- α -Allokainic (**L.160**) ont été synthétisés de manière diastéréosélective.

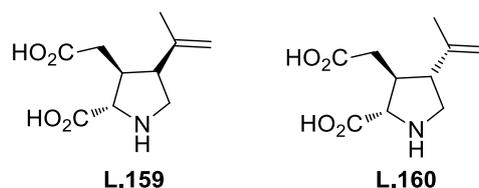


Figure 51

Cette méthode de synthèse d'oléfines est robuste et permet la synthèse à la fois de γ -aminoacides α,β insaturés, et de γ -aminoesters α,β insaturés. Elle a été énormément décrite dans la littérature et intégrée dans un grand nombre de synthèses multi étapes. Son inconvénient majeur provient de la nécessité de synthétiser l'ylure de phosphore qui convient¹⁸⁹ provenant généralement du dérivé bromé correspondant.¹⁹⁰

ii. Réactions de Mitsunobu

Seuls 2 exemples de réaction de Mitsunobu ont été décrits permettant la synthèse de tels motifs. Le premier dans lequel seulement un nucléophile a été utilisé, le phtalimide, qui est introduit en 90% de rendement et une totale inversion de la configuration du centre stéréogène.¹⁹¹ Aucune trace de produit de SN_2' n'a été observée. Cette méthode peut s'avérer utile, elle nécessite cependant la synthèse de sulfoxydes afin d'accéder à l'alcool allylique. De plus elle ne permet l'accès qu'aux dérivés esters (**L.164**).

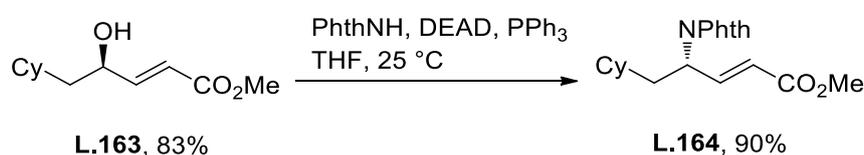


Schéma 104

Le second exemple¹⁹² (Schéma 105) traite là encore de l'addition d'un phtalimide. Dans ce cas, la réaction sur le diol **L.165** protégé privilégie une réaction de type SN_2' dans un excellent rendement. On constate également l'apparition d'un léger excès énantiomérique. Il faut noter

¹⁸⁸ Chevliakov, M. V.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (48), 11139

¹⁸⁹ Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (11), 4497

¹⁹⁰ Evans, D. A.; Sjogren, E. B.; Weber, A. E.; Conn, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (1), 39

¹⁹¹ Burgess, K.; Cassidy, J.; Henderson, I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (6), 2050

¹⁹² Mulzer, J.; Funk, G. *Synthesis (Stuttg.)* **1995**, *1995* (1), 101

que même si cette réaction est efficace, 3 étapes sont nécessaires pour arriver au dérivé acide **L.167**.

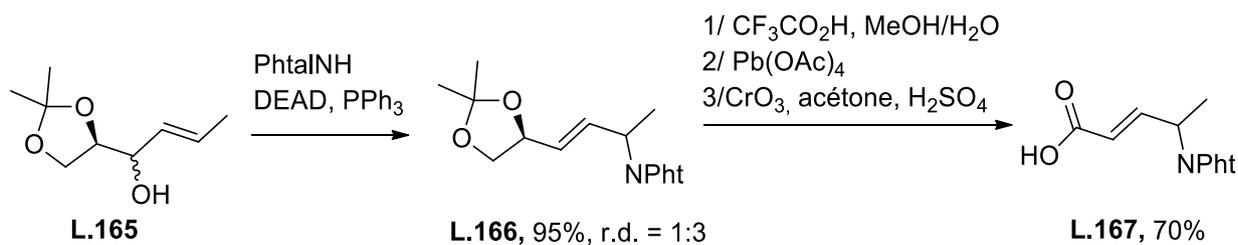


Schéma 105

Les réactions de Mitsunobu même si elles se révèlent être efficaces en termes de rendement ont été très peu étudiées pour la synthèse de ce type de composés. Ainsi la diversité des nucléophiles pouvant être mis en jeu est très faible. De plus, il semblerait que suivant les substrats, des problèmes de régiosélectivité liés à une compétition $\text{S}_{\text{N}} - \text{S}_{\text{N}}'$ soient à anticiper.

iii. Réactions de substitution nucléophiles $\text{S}_{\text{N}}2$

Un exemple de réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$ simple sur un dérivé d'halogène allylique **L.169** a été rapporté pour la synthèse de molécules d'intérêts pharmaceutiques (**L.170**, Schéma 106).¹⁹³ Ici aucune compétition n'est à déplorer et la voie $\text{S}_{\text{N}}2$ est privilégiée permettant de produire les composés d'intérêt dans une gamme de rendement allant de faible à bon.

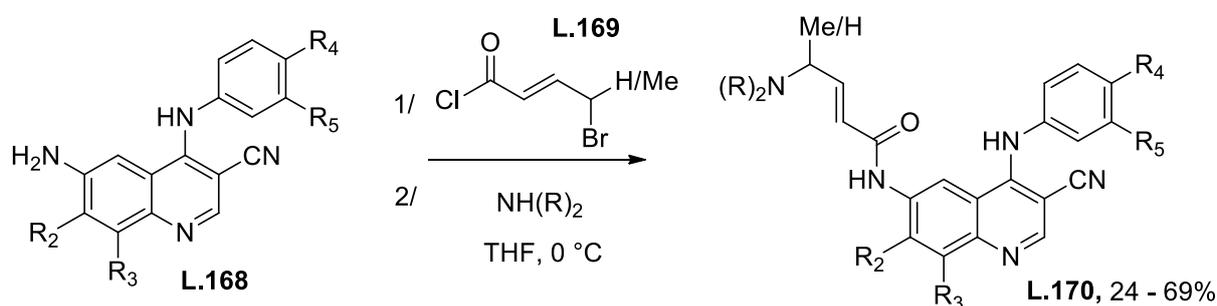


Schéma 106

iv. Ouverture d'époxydes

Une autre méthode très largement utilisée est l'ouverture par un électrophile azotée d'un époxyde adéquat. Ici encore, il serait difficile de décrire de façon exhaustive tout le travail

¹⁹³ Wissner, A.; Overbeek, E.; Reich, M. F.; Floyd, M. B.; Johnson, B. D.; Mamuya, N.; Rosfjord, E. C.; Discafani, C.; Davis, R.; Shi, X.; Rabindran, S. K.; Gruber, B. C.; Ye, F.; Hallett, W. A.; Nilakantan, R.; Shen, R.; Wang, Y. F.; Greenberger, L. M.; Tsou, H. R. *J Med Chem* **2003**, *46* (1), 49

effectué à ce sujet sans en faire un catalogue. L'ouverture de ces époxydes a été réalisée à la fois de manière catalytique et stœchiométrique.

L'activation de l'époxyde **L.171** par un acide de Lewis a permis l'installation d'un groupe azoture.¹⁹⁴ Il est intéressant de noter la complète régio et stéréo sélectivité de la réaction qui a permis d'obtenir des anti-azidoalcools en excellents rendements.

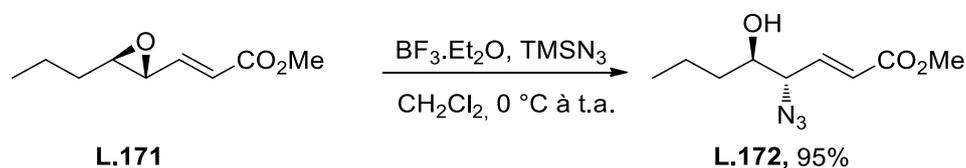


Schéma 107

Cette même méthode a été utilisée pour la synthèse de sucres aminés¹⁹⁵, ou encore dans la synthèse du cœur cyclohexanone de la Lomaivicitin A¹⁹⁶ au cours de laquelle la diméthylamine a été introduite en 51% de rendement sans assistance d'un acide de Lewis.

2. Méthodes catalytiques

Les méthodes permettant de synthétiser des motifs γ -amino carbonyle α,β -insaturés de manière catalytique ont été nettement plus étudiées que leurs homologues stœchiométriques et ont fait l'objet d'études méthodologiques plus poussées. Ici encore, deux méthodes ont particulièrement été utilisées, l'ouverture d'époxyde catalysée par un métal de transition, et les réactions de métathèse croisée. Parmi ces méthodes, aucune n'a permis de produire efficacement le motif γ -aminobutenamides. La totalité des exemples décrivent la synthèse des dérivés esters et plus rarement cétones.

¹⁹⁴ Righi, G.; Mandic', E.; Naponiello, G. C. M.; Bovicelli, P.; Tirota, I. *Tetrahedron* **2012**, *68* (14), 2984

¹⁹⁵ Ehara, T.; Fujii, M.; Ono, M.; Akita, H. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21* (4), 494

¹⁹⁶ Gholap, S. L.; Woo, C. M.; Ravikumar, P. C.; Herzon, S. B. *Org. Lett.* **2009**, *11* (19), 4322

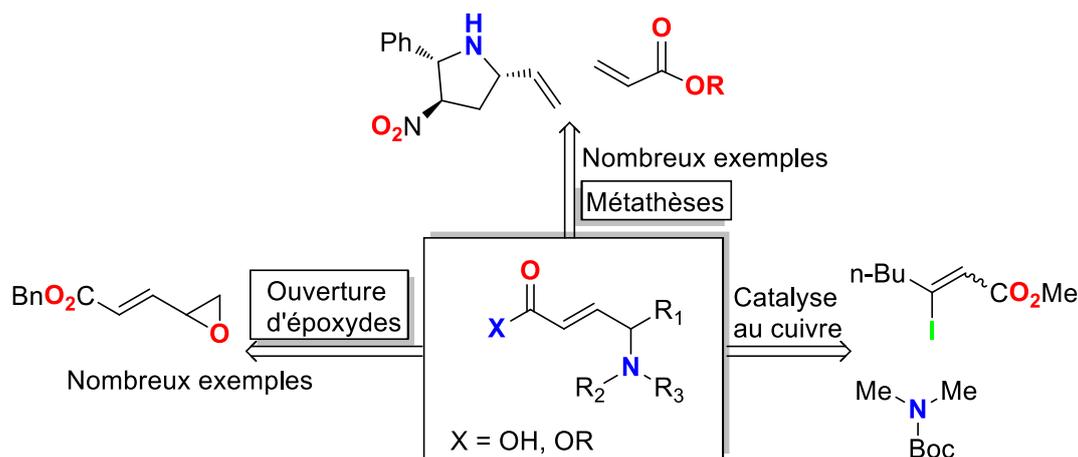


Figure 52

i. Ouverture d'époxydes

L'ouverture catalytique d'époxydes a également été utilisée de façon catalytique grâce à l'utilisation de métaux de transitions (Rh, Pd, Pt). Dès 1989, Tsuda et Saegusa¹⁹⁷ décrivent l'utilisation de Palladium au degré d'oxydation (0) et d'un nucléophile azoté sur un époxyde conjugué.

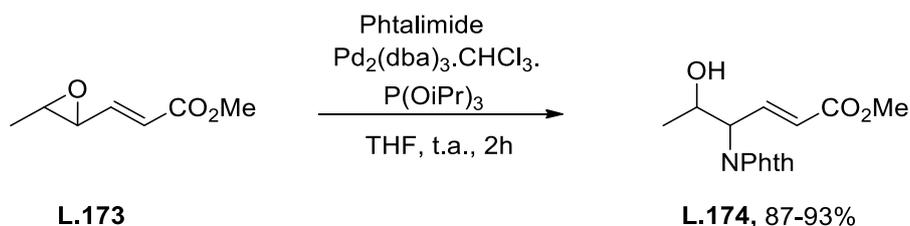


Schéma 108

Le phtalimide s'est trouvé être le meilleur nucléophile avec des rendements isolés allant de 87 à 93%, les sulfonamides ne fonctionnant que moyennement (58%), les amines secondaires (19%), et les amides ne réagissant pas. Les auteurs ne mentionnent pas la stéréochimie de la réaction, ils précisent cependant que seul l'isomère (E) est formé au cours de la réaction.

Miyashita décrit sur le même type de substrat en 2005 l'insertion d'azoture (TMSN₃).¹⁹⁸ La réaction est stéréospécifique via une double inversion de la configuration et donne des rendements supérieurs à 90% que ce soit en série cyclique ou acyclique.

¹⁹⁷ Tsuda, T.; Horii, Y.; Nakagawa, Y.; Ishida, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1989**, 54 (4), 977

¹⁹⁸ Miyashita, M.; Mizutani, T.; Tadano, G.; Iwata, Y.; Miyazawa, M.; Tanino, K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, 44 (32), 5094

On peut également noter le travail de Sharma qui a étendu le nombre de nucléophiles insérés avec succès.¹⁹⁹ Il décrit là encore des ratios diastéréoisomériques supérieurs à 97 :3 et des rendements isolés supérieurs à 85% pour plus de 18 exemples variés. Anilines, benzylamines, morpholines, pyrrolidines, allylamines ou encore des amines aliphatiques peuvent être introduites grâce à l'utilisation d'une quantité catalytique de palladium (0) triphenylphosphine tetrakis (15%).

Bien que le palladium ait été le plus couramment utilisé, d'autres métaux peuvent être également employés. Le platine ou le Rhodium ont également été utilisés.²⁰⁰ Lautens décrit en l'utilisation de $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ sur le même type de substrat que précédemment (**L.173**).²⁰¹

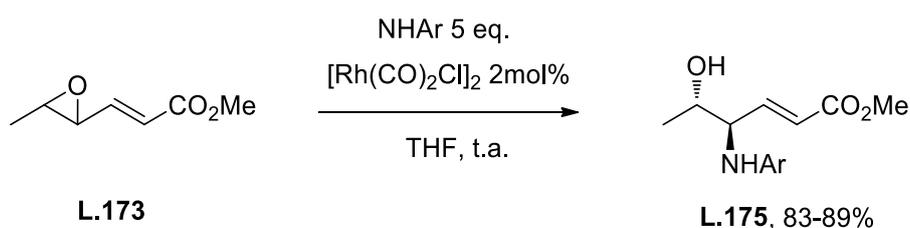


Schéma 109

ii. Réactions de métathèses

La très grande majorité des méthodes pour synthétiser des γ -aminocarbonyles α,β insaturés par réaction de métathèse croisée ou RCM se concentrent sur la synthèse de dérivés esters. Les publications relatant ce type de transformation sont extrêmement nombreuses.

Une publication de Avenoza et Busto²⁰² traite de la métathèse par ouverture de cycle (ROM) de 7-azanorbornènes permettant la formation de différents motifs γ -aminocarbonyles α,β insaturés, esters, acides, cétones et aldéhydes (Schéma 110). Les rendements de formation des dérivés esters et cétones sont excellents, mais chutent à 76% pour le motif aldéhyde et à 23% pour le motif acide carboxylique. La réaction est très rapide pour les motifs esters, mais nécessite des temps de réaction plus longs, entre un et deux jours pour les autres motifs. Il faut noter que la réaction est hautement régiospécifique.

¹⁹⁹ Srikanth, G.; Ramakrishna, K. V. S.; Sharma, G. V. M. *Org. Lett.* **2015**, 17 (18), 4576

²⁰⁰ Zhang, M.; Watanabe, K.; Tsukamoto, M.; Shibuya, R.; Morimoto, H.; Ohshima, T. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, 21 (10), 3937

²⁰¹ Fagnou, K.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2000**, 2 (4), 2319

²⁰² Carreras, J.; Avenoza, A. Busto, J. H. Peregrina, J. M. *Org. Lett.* **2007**, 9 (7), 1235

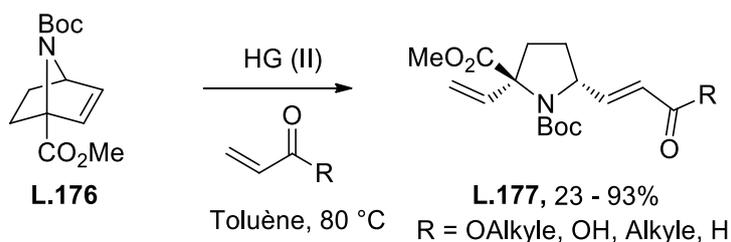


Schéma 110

Outre la métathèse croisée et la métathèse par ouverture de cycle, la métathèse cyclisante est également une méthode envisageable. Le groupe de Scheerer²⁰³ s'est servi de cette réaction dans sa synthèse stéréosélective du squelette de la (+)-Loline **L.179**. La réaction ne fonctionne pas lorsque le catalyseur de Grubbs de première génération est utilisé et ne fonctionne que faiblement lorsque le catalyseur de Grubbs de seconde génération est employé. La réaction nécessite l'emploi de catalyseur de Hoveyda-Grubbs de première génération à haute température, dans le toluène ou le dichlorométhane.

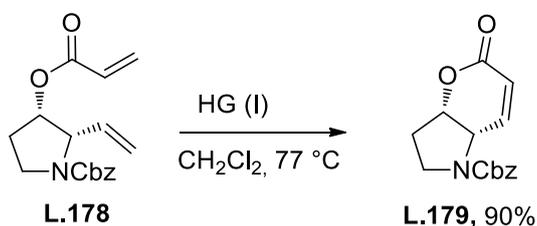


Schéma 111

Le groupe de Ettari²⁰⁴ s'est servi de la métathèse croisée afin de produire ce type de motif présent dans de puissants inhibiteurs à falcipain-2. Alors que la synthèse du motif cétone ou ester est extrêmement aisée, la métathèse croisée du composé **L.180** avec le *N,N*-diméthyle acrylamide ne donne que des rendements médiocres.

²⁰³ Miller, K. E.; Wright, A. J.; Olesen, M. K.; Hovey, M. T.; Scheerer, J. R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (3), 1569

²⁰⁴ Ettari, R.; Micale, N.; Schirmeister, T.; Gelhaus, C.; Leippe, M.; Nizi, E.; Di Francesco, M. E.; Grasso, S.; Zappala, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (7), 2157

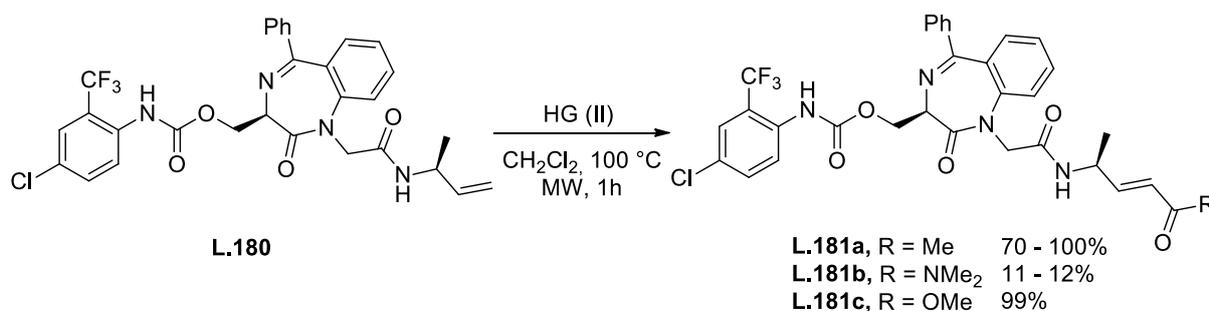


Schéma 112

La synthèse de motifs γ -aminoacides α,β insaturés par réactions de métathèses semble être relativement difficile à effectuer. Il semblerait que la réaction fonctionne nettement mieux avec les esters acryliques qu'avec les acrylamides et esters acryliques ce qui expliquerait la forte disparité dans le nombre de publications traitant des motifs esters comparés aux motifs amides.

iii. Catalyse au cuivre.

L'utilisation d'éthyle diazoacetate avec un aldéhyde aminé en α dans une réaction de catalyse au cuivre permet de produire le type de motif γ -aminocarbonyle α,β insaturés **L.183**.²⁰⁵ La réaction se déroule avec une complète rétention de la stéréochimie en 69% ou 83% de rendement et un ratio (E:Z) supérieur à 93:7. Il s'agit des deux seuls exemples permettant l'accès à ce motif.

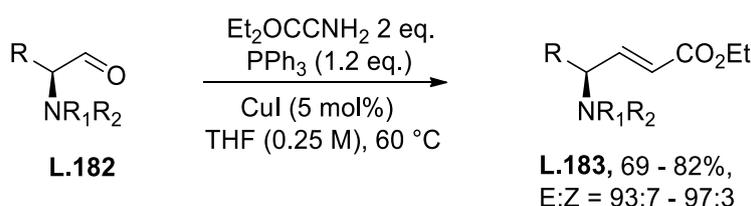


Schéma 113

L'éthyle diazoacetate a également été intégré dans une réaction à trois composants^{206,207} afin de générer des γ -aminoesters α,β insaturés par catalyse au palladium en un excellent rendement à partir de composés simples et commerciaux. La réaction passe par une insertion du carbène dans la liaison vinyle-palladium générant un intermédiaire η^3 -allylpalladium.

²⁰⁵ Lebel, H.; Davi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350 (14–15), 2352

²⁰⁶ Kudirka, R.; Devine, S. K. J.; Adams, C. S.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, 48 (20), 3677

²⁰⁷ Devine, S. K. J.; Van Vranken, D. L. *Org. Lett.* **2007**, 9 (10), 2047

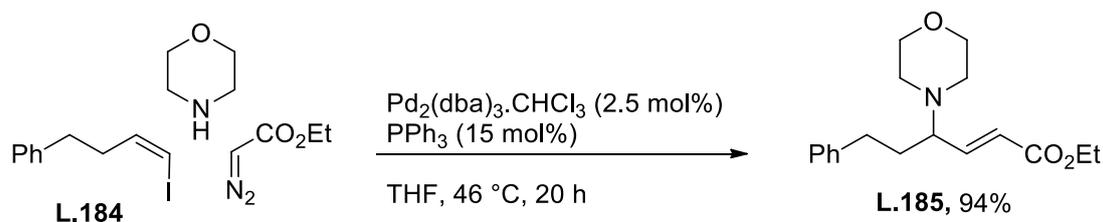


Schéma 114

D'autres méthodes catalytiques faisant intervenir des groupes partant de types acétates ou carbonates existent. Celles-ci ne sont cependant pas nombreuses.

Récemment, Liu et Zhang²⁰⁸ ont publié une méthode de synthèse de γ -aminoesters- α,β -insaturés **L.187** à partir d'esters- β,γ -insaturés **L.186** portant un groupement acétate en α (Schéma 115). La réaction catalysée par le palladium (II) et une phosphine chirale est très générale et permet la synthèse de nombreux produits comportant de nombreuses variations au niveau de la partie aryle de la molécule. Des nucléophiles très variés sont envisageables. La réaction privilégie très nettement le produit d'amination en γ , puisque l'auteur n'observe pas la formation du produit α .

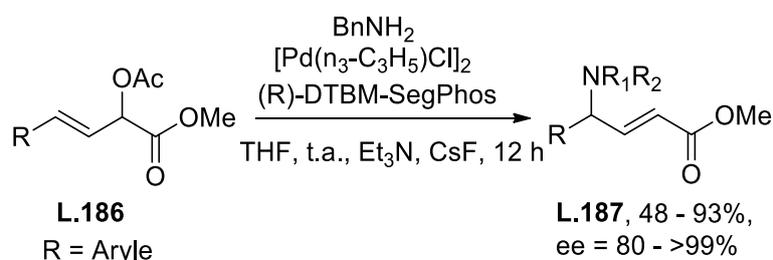


Schéma 115

L'azoture a été pour la première fois utilisé dans cette méthode (TMSN₃ et NaN₃) dans une catalyse au Pd₂(dba)₃ et PPh₃²⁰⁹ (85%) ou au Pd(PPh₃)₄²¹⁰ (60%) dès 1983. D'autres groupes partants permettent le même type de réaction notamment les carbonates (Boc) dont la catalyse à l'iridium a permis d'obtenir le même type de motif.²¹¹ Dans la même publication, on apprend que le même type de produit est, en fait obtenu lorsque le groupement acétate est positionné en position γ .

²⁰⁸ Xia, C.; Shen, J.; Liu, D.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2017**, *19* (16), 4251

²⁰⁹ Deardorff, D. R.; Taniguchi, C. M.; Nelson, A. C.; Pace, A. P.; Kim, A. J.; Pace, A. K.; Jones, R. A.; Tafti, S. A.; Nguyen, C.; O'Connor, C.; Tang, J.; Chen, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (9), 1655

²¹⁰ Murahashi, S. I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (14), 3292

²¹¹ Lee, J. H.; Lee, S. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (7), 2922

En 1987 Tanigaka publie l'amination catalytique de ce type de substrat au moyen de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ dans de bons rendements.²¹² D'autres groupes partant comme le $-\text{OAc}$ ou $-\text{OCOCH}_2\text{Cl}$ fonctionnent également. L'utilisation de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ donne des rendements similaires.

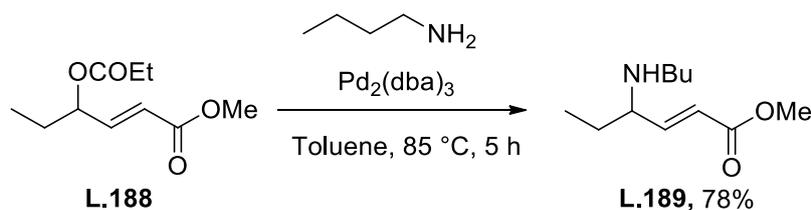


Schéma 116

Dès 1993 des transformations de ce type ont été réalisées par une catalyse au $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ sur un groupe partant benzyloxy.²¹³ Cette méthode a même été mise à profit dans la synthèse totale Hyacinthacine A_1 , un bicyclic [5,5].²¹⁴

On s'aperçoit donc, peu importe le substrat de départ choisi, que l'ester insaturé porte le groupe partant en α ou en γ , le produit final reste le même, et cela en employant des conditions réactionnelles très similaires, voire équivalentes (Schéma 117).

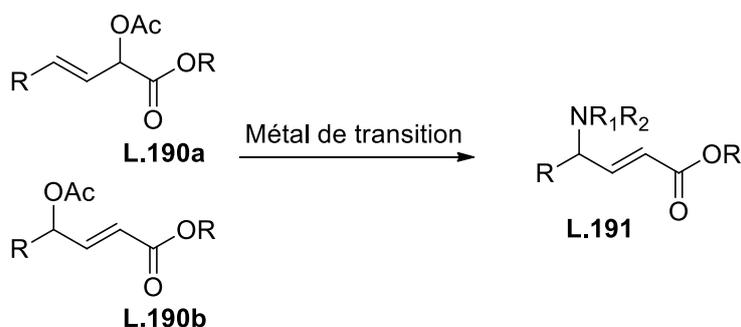


Schéma 117

Il semblerait que les méthodes permettant de générer le motif γ -aminoamide- α,β -insaturés en une étape soient peu représentées. Ceci est certainement dû aux faibles rendements obtenus pour les quelques exemples décrits comparés aux rendements obtenus pour leurs contreparties esters. Une méthode directe permettant de produire ce type de motif serait un atout puisqu'elle éviterait la séquence saponification/couplage peptidique nécessaire pour atteindre le motif

²¹² Tanigaka, R.; Takyu, M.; Kaji, A. **1987**, 2 (386), 386

²¹³ Enders, D.; Finkam, M. *Synlett* **1993**, 1993 (6), 401

²¹⁴ Chandrasekhar, S.; Parida, B. B.; Rambabu, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (19), 7826

amide à partir du motif ester sans oublier dans certains cas la nécessité de protéger l'amine allylique (Schéma 118).

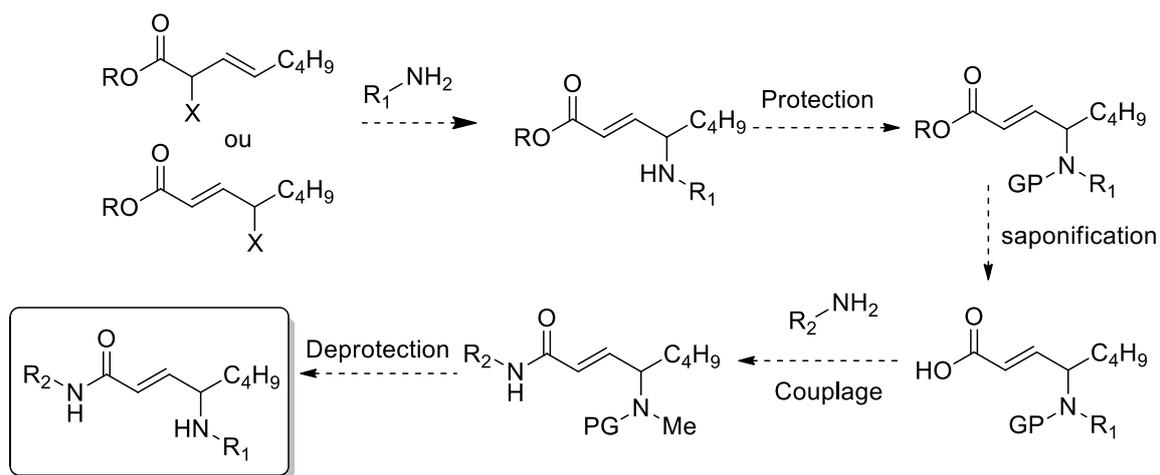


Schéma 118

Étant donné la nature très similaire des molécules fluorées synthétisées au cours du chapitre 2 de cette thèse, on est en droit de se demander comment se comporterait le fluor dans une réaction de substitution catalytique pour accéder directement à des motifs γ -aminoamide- α,β -insaturés (Schéma 119).

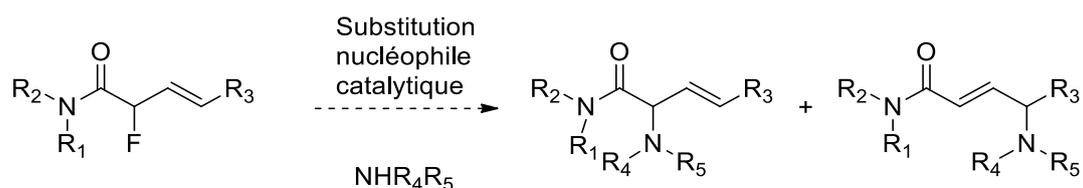


Schéma 119

III. Le fluor allylique en tant que groupe partant

L'utilisation de fluor en tant que groupement partant a fait l'objet de quelques diverses publications, même si le sujet n'est pas un axe de recherche majeur.²¹⁵ L'un des types de fluor les plus couramment utilisés en tant que groupe partant est le fluor en position benzylique. En revanche, peu d'études existent sur l'utilisation du fluor allylique en tant que groupe partant.

Les premières études sur le sujet ont été réalisées sur un motif allylique difluoré. Le groupe de Paquin a particulièrement étudié le sujet. Dans une série de publications, il décrit l'utilisation de ce motif, tout d'abord pallado-catalysée pour faire entrer des nucléophiles mous de type aminé dans des rendements allant de 63 à 97%.²¹⁶ La méthodologie a ensuite été étendue aux nucléophiles durs, et ne nécessite plus de catalyse. La réaction de SN₂' permet de faire entrer des nucléophiles variés, alkyles, amidures ou encore thiols.^{217,218,219,220}

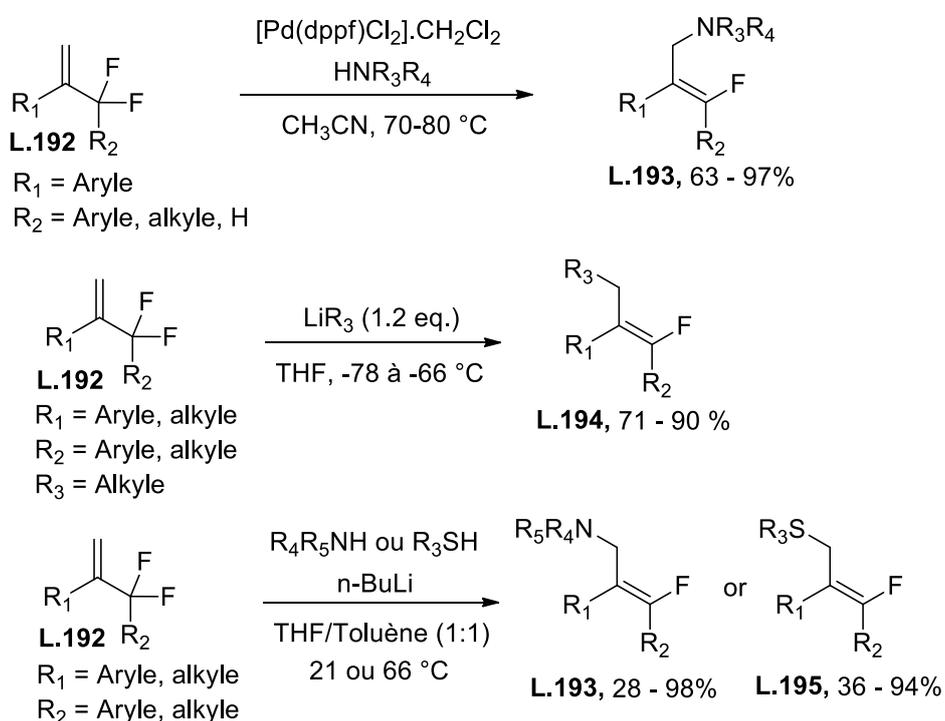


Schéma 120

²¹⁵ Unzner, T. A.; Magauer, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (7), 877

²¹⁶ Pigeon, X.; Bergeron, M.; Barabé, F.; Dubé, P.; Frost, H. N.; Paquin, J. F. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, 49 (6), 1123

²¹⁷ Bergeron, M.; Johnson, T.; Paquin, J. F. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, 50 (47), 11112

²¹⁸ Bergeron, M.; Guyader, D.; Paquin, J. F. *Org. Lett.* **2012**, 14 (23), 5888

²¹⁹ Hamel, J.-D.; Drouin, M.; Paquin, J.-F. *J. Fluor. Chem.* **2015**, 174, 81

²²⁰ Hong, Y. Y.; Kim, J. H.; Choi, S. J.; Jeong, I. H. *J. Fluor. Chem.* **2013**, 155, 83

Dans une publication ultérieure, le groupe de Gouverneur a comparé la réactivité des différents groupes partant couramment utilisés lors des réactions de catalyse au palladium et au platine.²²¹ L'auteur a tout d'abord démontré que la substitution nucléophile allylique catalysée par le platine se déroulait par une double-inversion de la configuration du groupe partant allylique, chose qui était longtemps supposée, mais n'avait jusqu'alors jamais été vérifiée. L'auteur a également comparé deux métaux, le palladium et le platine (Schéma 121) grâce à une sonde stéréochimique **L.196** utilisée par Trost. On remarque alors que le palladium et le platine montrent des réactivités et stéréosélectivités comparables avec rétention de la configuration du centre réactionnel.

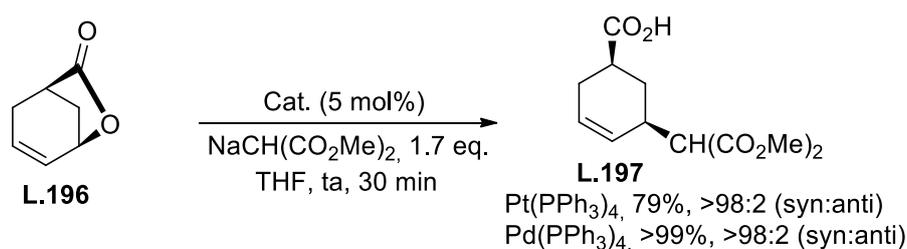


Schéma 121

Concernant le caractère groupe partant du fluor, la même réaction a été appliquée à un cyclohexène fluoré présentant des groupements allyliques de types acétate, benzoyle, et carbonate de méthyle. La réaction a été menée pour chacun des produits avec 1.2 et 2 équivalents de nucléophiles (Schéma 122). Dans tous les cas, le produit majoritaire est le produit issu du départ du fluor **L.199** et de plus faibles proportions de produits **L.200** et **L.201** ont été obtenus. Il faut noter également que dans la plupart des cas, les produits isolés l'ont été dans d'excellents r.d. démontrant là encore le faible effritement de l'information chirale dans ce type de réaction. L'analyse de ces résultats a permis à l'auteur de déterminer l'ordre de réactivité comme suit $F \geq \text{OCO}_2\text{Me} \gg \text{OBz} \geq \text{OAc}$. Cet ordre contraste avec celui obtenu lorsque le palladium est utilisé à la place.

²²¹ Benedetto, E.; Keita, M.; Tredwell, M.; Hollingworth, C.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Organometallics* **2012**, *31* (4), 1408

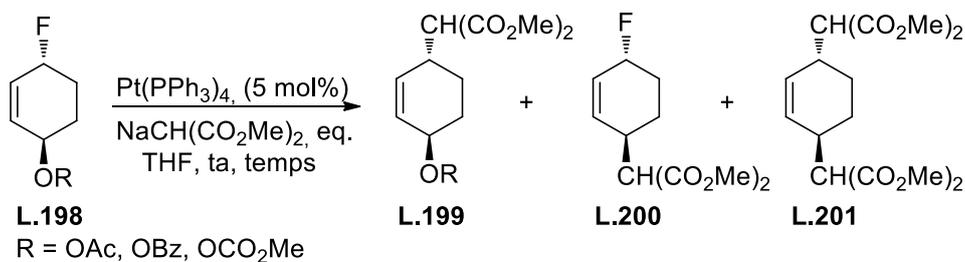


Schéma 122

La réaction effectuée sur le produit syn-**L.198** plus réactif ne montre pas non plus de perte de diastéréosélectivité. L'épimérisation du centre chiral du composé anti-**L.199** n'a pas lieu, en revanche, le composé syn-**L.200** subit dans une certaine mesure ce phénomène. En effet, lorsque tous deux sont soumis aux conditions réactionnelles sans nucléophile pendant 24h. le r.d. des produits anti reste inchangé. Une faible érosion est observée pour le produit syn, qui voit son ratio passer de 20:80 à 25:75.

L'étude cinétique de la réaction reste en accord avec les différences de réactivité observées entre les isomères. En effet, la disparition du produit syn se fait à une vitesse nettement plus importante que celle du produit anti.

Afin de tester le potentiel réactionnel de la catalyse au platine sur des fluorures allyliques, plusieurs nucléophiles ont été soumis aux conditions réactionnelles usuelles. Ce type de réaction a permis d'introduire des nucléophiles variés, durs et mous, allant des malonates, aux amines en passant par les phénolates.²²² Une réaction de contrôle a été menée dans chaque cas, prouvant que la transformation se déroule uniquement par catalyse au platine.

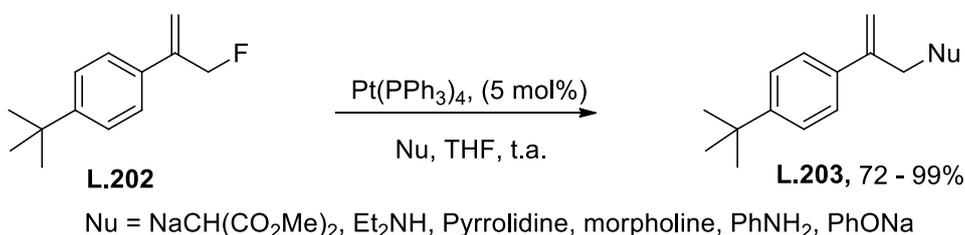


Schéma 123

Il s'agit là des seuls exemples d'utilisation catalytiques de tels fluorures allyliques et le choix du substrat ne nous renseigne en rien sur les problèmes liés à la régiosélectivité de la réaction

²²² Nyffeler, P. T.; Duron, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C. H. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *44* (2), 192

d'un motif plus fonctionnalisé, notamment ceux présentant un motif fortement électrotracteur comme nos substrats.

IV. Aminations catalysées au palladium et platine

1. Études préliminaires

Nous avons tout d'abord mené une étude préliminaire afin de déterminer des conditions propres et précises. Deux des solvants les plus utilisés en métallocatalyse, le THF et le toluène, ont été comparé lors de la transformation présentée ci-dessous (Schéma 124). Le nucléophile aminé utilisé, la morpholine, a été utilisé en léger excès et le catalyseur employé est le $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$ ²²¹.

La réaction a été réalisée à 40 et 70 °C pour chaque solvant. La différence dans l'aspect du brut réactionnel en RMN du proton que provoque une température plus grande est importante. À 40 °C bien que la réaction soit plus longue, la clarté du brut par RMN du proton est très nettement supérieure dans le THF (courbes rouge et verte) (Figure 53).

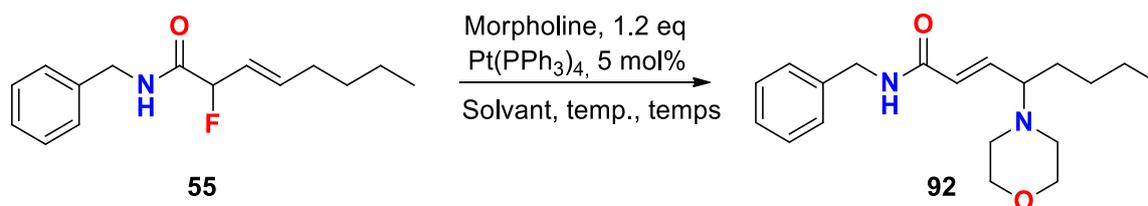


Schéma 124

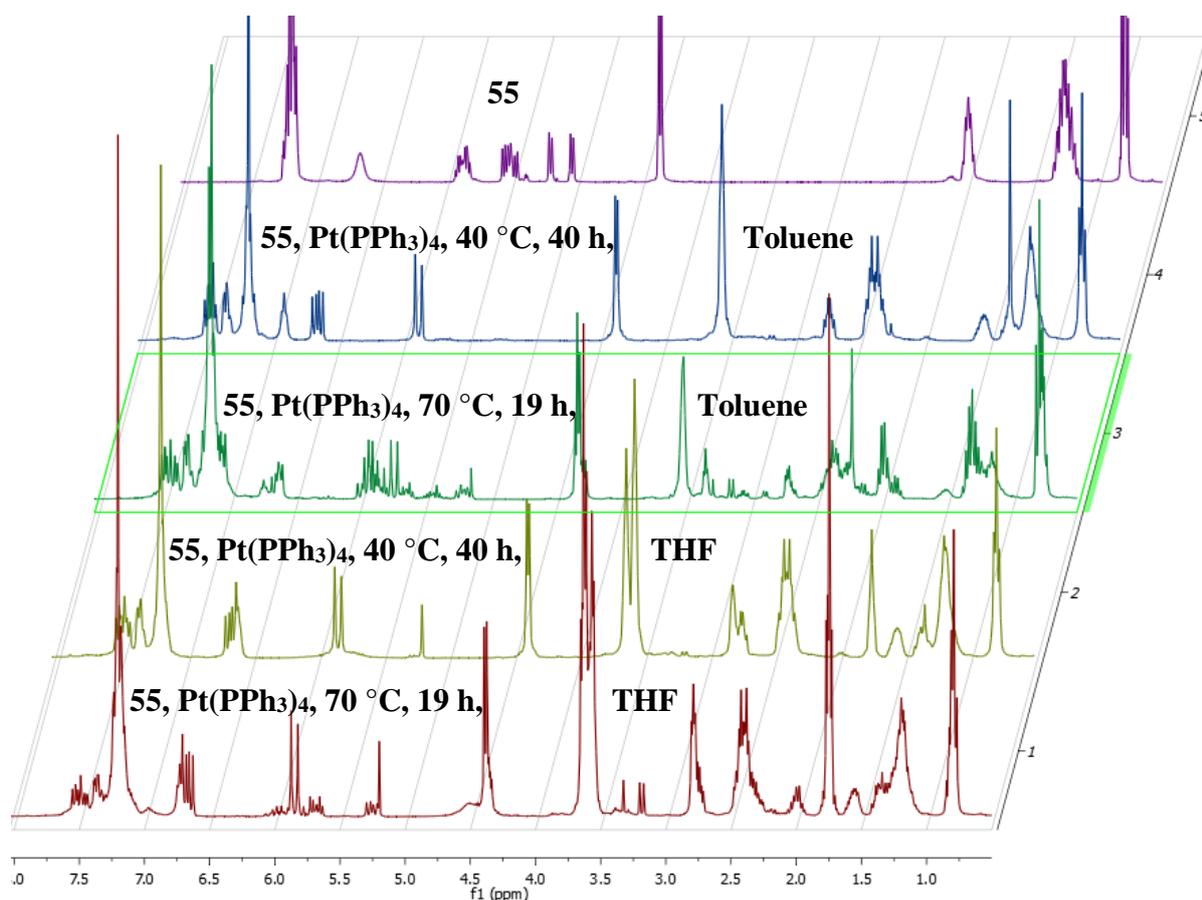


Figure 53

Tableau 12

Entrée	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Aspect
1	THF	40	40	Clair et propre
2	THF	70	19	Formation de sous – produit faible
3	Toluène	40	40	Clair et propre
4	Toluène	70	19	Formation de sous – produit forte

Cette différence en aspect est encore plus marquante dans le cas du toluène. Le spectre obtenu à 40 °C (courbe bleue) pourrait figurer dans une partie expérimentale si l'on omet les signaux générés par la triphénylphosphine. À l'inverse la RMN obtenue à 70 °C (courbe turquoise) démontre clairement la formation d'un sous-produit. Pour cette raison, nous avons décidé de réaliser la suite de cette étude à 40 °C.

2. Influence de la nature du solvant

Le solvant joue généralement un grand rôle dans le comportement des réactions de catalyse. Nous avons donc choisi d'étudier l'impact de 7 différents solvants à 40 °C selon les mêmes conditions que précédemment. Cette étude a été réalisée avec deux catalyseurs le Pt(PPh₃)₄ et son équivalent à base de palladium, afin de nous faire une idée de l'apport du platine par rapport au palladium plus largement utilisé.

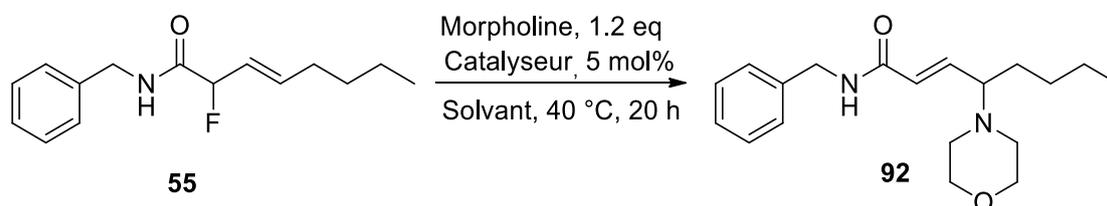


Schéma 125

Une réaction test sans catalyseur nous apporte la preuve qu'un processus catalytique est bien à l'œuvre. De manière générale, la réaction fonctionne mieux avec le catalyseur à base de platine qu'avec le palladium. La différence est peu marquée dans le toluène (1%), mais se fait énormément ressentir dans le THF (37%) ou le dichlorométhane (61%).

Tableau 13

Entrée	Solvant	Catalyseur	Rendement isolé (%)
1	THF	-	0
2	Acétonitrile	Pt(PPh ₃) ₄	61
3	Acétonitrile	Pd(PPh ₃) ₄	82
4	Acétone	Pt(PPh ₃) ₄	89
5	Acétone	Pd(PPh ₃) ₄	75
6	Dioxane	Pt(PPh ₃) ₄	91
7	Dioxane	Pd(PPh ₃) ₄	74
8	Dichlorométhane	Pt(PPh ₃) ₄	94
9	Dichlorométhane	Pd(PPh ₃) ₄	33
10	Éther diisopropylique	Pt(PPh ₃) ₄	95
11	Éther diisopropylique	Pd(PPh ₃) ₄	82
12	THF	Pt(PPh ₃) ₄	93
13	THF	Pd(PPh ₃) ₄	56
14	Toluène	Pt(PPh ₃) ₄	84
15	Toluène	Pd(PPh ₃) ₄	85

L'acétonitrile est le seul solvant dans lequel le palladium se trouve être plus efficace que le platine. Dans tous les cas, le platine permet de réaliser la transformation dans des rendements allant de bon à excellent (61 – 95 %). On remarque également que le platine s'emploie mieux dans les solvants aprotiques apolaires (THF, éther diisopropylique, dichlorométhane ...) que dans les solvants polaires (acétonitrile, acétone). L'utilisation de solvants protiques est envisageable puisque la réaction a été réalisée sur un substrat similaire dans le méthanol dans un rendement équivalent.

3. Influence de la nature du catalyseur

Le catalyseur à base de platine semble donc être meilleur que son équivalent à base de palladium. Cependant une étude plus poussée de l'impact de différents catalyseurs a été réalisée dans le toluène à 40 °C.

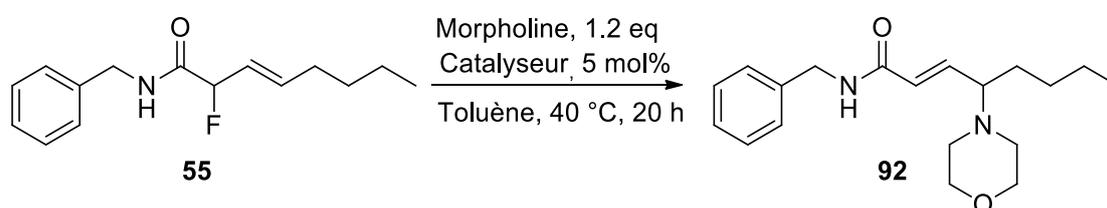


Schéma 126

Devant le coût élevé et le peu de sources commerciales des catalyseurs à base de platines, seules différentes sources de palladium ont été étudiées. D'emblée, on remarque que la réaction nécessite une source de palladium (0) puisque la réaction ne se déroule pas lorsque le Pd(OAc)₂ est utilisé seul, sans ajout de phosphine, mais donne de très bons rendements (81%) lorsqu'une phosphine aromatique est utilisée. D'autres phosphines aromatiques bidentates permettent également à la réaction d'avoir lieu, avec une légère chute du rendement cependant. L'utilisation de phosphine non aromatique telle que la tricyclohexylphosphine ne permet pas de produire le γ -aminoamide **92**.

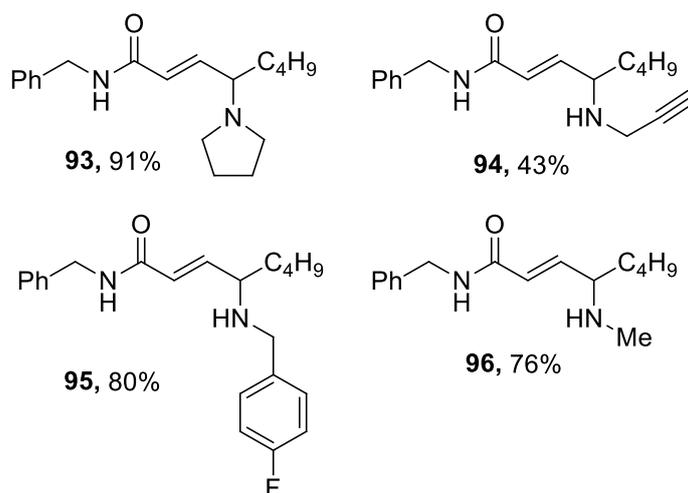
Un catalyseur sans ligand phosphine comme le Pd₂(dba)₃ fonctionne, mais s'accompagne d'une baisse significative du rendement ce qui nous indique que les meilleurs catalyseurs pour ce type de transformation sont des catalyseurs Pt (0) ou Pd (0) présentant des ligands de type phosphine aromatique.

Tableau 14

Entrée	Catalyseur	Rendement isolé (%)
1	Pt(PPh ₃) ₄	84
2	Pd(PPh ₃) ₄	85
3	Pd ₂ (dba) ₃	42
4	Pd(OAc) ₂	0
5	Pd(OAc) ₂ + 2 PPh ₃	81
6	Pd(OAc) ₂ + dppe	74
7	Pd(OAc) ₂ + 2 PCy ₃	0

4. Influence de divers nucléophiles aminés

Ensuite, divers nucléophiles aminés ont été testés. Les nucléophiles aminés aliphatiques cycliques tels que la pyrrolidine peuvent être aisément introduits dans de très bons rendements. Des nucléophiles de types benzyliques sont envisageables. La propargylamine est un nucléophile très intéressant puisqu'il ouvre la voie à de la post-fonctionnalisation comme de la chimie « click » par exemple, très utilisée pour les peptidomimétiques. Une chute de rendement est toutefois observée même lorsque l'excès d'amine est accentué. À noter que les anilines sont de mauvais nucléophiles et ne réagissent pas dans ces conditions réactionnelles.²¹⁶

**Figure 54**

5. Influence de la nature du catalyseur sur les dérivés d'acides aminés

Nous avons ensuite décidé de continuer le développement de la méthodologie dans le cas de molécules portant un centre chiral sur la partie amide de la molécule. Nous sommes tout

particulièrement intéressés par les dérivés d'acides aminés, puisque premièrement beaucoup d'exemples ont été produits au cours du chapitre précédent. Deuxièmement ces motifs γ -aminobutenamides dérivés d'acides aminés sont présents dans des produits naturels notamment les thalassospiramides présentées précédemment, qui comportent un macrocycle dérivé de la valine.

Une étude supplémentaire de l'influence du catalyseur dans le cas des composés comportant un centre chiral supplémentaire sur la partie amide de la molécule a alors été réalisée afin d'obtenir des conditions réactionnelles correspondant le plus possible aux dérivés d'acides aminés.

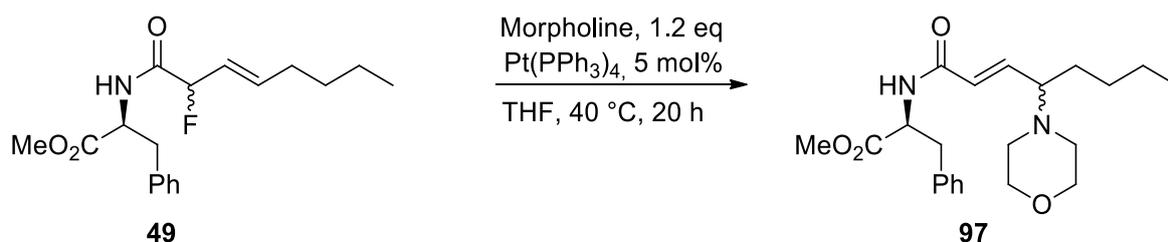


Schéma 127

La réaction ne fonctionne pas en l'absence de catalyseur prouvant le caractère catalytique et non SN_2' de la réaction. Le $\text{Pt(PPh}_3)_4$ s'est là encore montré plus efficace que le $\text{Pd(PPh}_3)_4$. D'autres sources de palladium sont envisageables. Le Pd(OAc)_2 semble être la meilleure d'entre elles, qu'il soit couplé à une phosphine bidentate telle la dppe ou à la triphénylphosphine. Les phosphines non aromatiques ne permettent pas non plus d'obtenir le composé **97**.

Hormis le Pd(OAc)_2 , d'autres sources de Pd(II) ont été testées en présence de phosphines aromatiques. Le Pd(acac) en présence de deux équivalents de PPh_3 ne se traduit par aucune réaction et il faut 2 équivalents de la phosphine bidentate dppe pour voir se former 46% de produit **101**. Il faut par conséquent 4 équivalents phosphines pour réduire de façon notable le Pd(acac) et former l'espèce catalytique active. Le PdCl_2 n'est pas bien loti avec un rendement obtenu de 40%. Le PdCl_2 et le Pd(acac) ne semblent pas être de bonnes sources de Palladium (II).

Ce résultat s'explique sans doute par la très bonne vitesse d'échange de ligand OAc en faveur de la triphénylphosphine très nettement supérieure à celle entre le ligand Cl^- et PPh_3 permettant

de former l'espèce catalytique active Pd(0) plus rapidement.^{223,224} En revanche le Pd₂(dba)₃ et Pd(dba)₂ permettent de réaliser la réaction dans de très bons rendements.

Tableau 15

Entry	Catalyst	Ligand	Rendement isolé (%)
1	Pt(PPh ₃) ₄	-	87
2	Pd(PPh ₃) ₄	-	78
3	Pd(OAc) ₂	dppe	82
4	Pd(OAc) ₂	2 PPh ₃	83
5	Pd(OAc) ₂	2 PCy ₃	0
6	Pd(OAc) ₂	2 P(tBu) ₂ Me	0
7	PdCl ₂	2 PPh ₃	40
8	Pd(acac)	2 PPh ₃	0
9	Pd(acac)	2 dppb	46
10	Pd ₂ (dba) ₃	2 PPh ₃	80
11	Pd(dba) ₂	2 PPh ₃	79

Le système catalytique optimal est le même que celui obtenu sur les dérivés de la benzylamine. Des rendements et tendances similaires ont été observés, nous pouvons en conclure qu'un centre chiral supplémentaire sur la partie amide de la molécule n'influe pas sur la réactivité. Pour la suite de l'étude, nous avons donc choisi le Pt(PPh₃)₄ à 40 °C dans le THF comme conditions de réaction.

6. Influence de divers nucléophiles aminés sur les dérivés d'acides aminés

Le même type de réactivité est observé pour différents nucléophiles introduits sur le dérivé de la phénylalanine. La pyrrolidine, l'isopropylamine, la benzylamine ou α -methylbenzylamine s'insèrent toutes dans de très bons rendements allant de 83 à 93%. La méthylamine peut également être introduite dans un rendement légèrement plus faible.

²²³ White, M. C. Ligand Exchange Mechanisms www.scs.illinois.edu/white/lectures/week2.pdf

²²⁴ Basolo, F.; Chatt, J.; Gray, H. B.; Pearson, R. G.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc.* **1961**, 2207

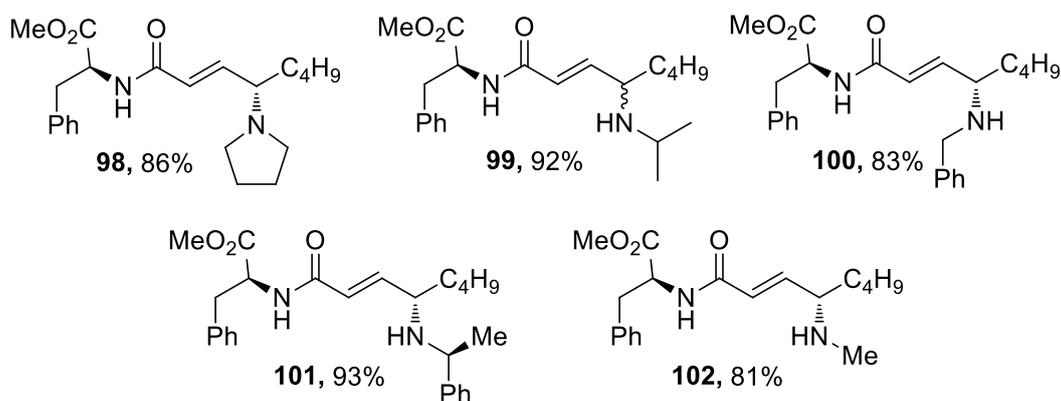


Figure 55

La réaction d'amination sur des dérivés amides comportant un centre chiral nous a poussés à investiguer la diastéréosélectivité de la réaction.

7. Stéréosélectivité de la réaction

Afin d'étudier la diastéréosélectivité de la transformation, la réaction a été réalisée sur deux diastéréoisomères purs des dérivés de la phénylalanine **49** séparés par colonne de gel de silice.

Dans les deux cas, la réaction s'est produite avec une totale rétention de la configuration du centre créé par rapport au centre fluoré détruit. Il s'agit en fait d'une double inversion de la configuration, la morpholine étant un nucléophile mou.²²¹ Peu, voire pas d'effritement de l'excès diastéréoisomérique n'est à déplorer.

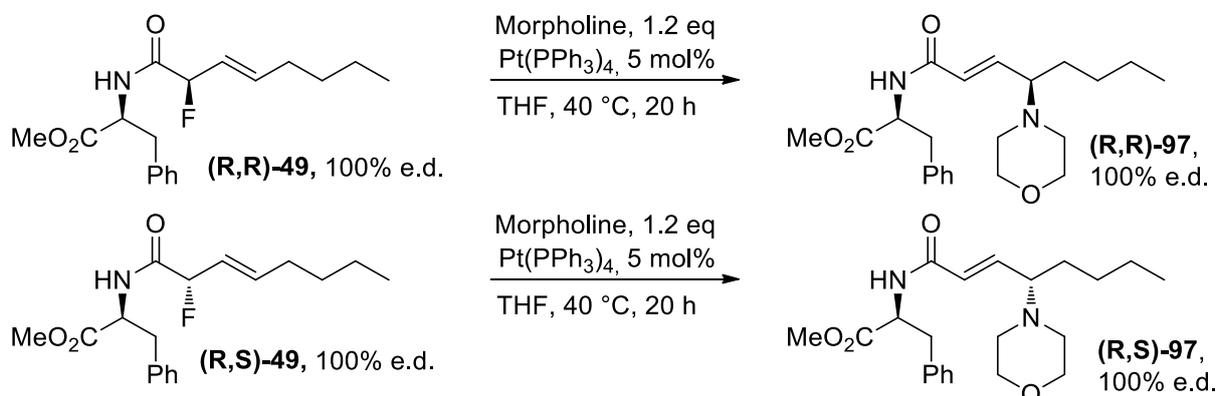


Schéma 128

La présence d'un centre stéréogène sur la partie amide de la molécule ne semble pas impacter le transfert de l'information chirale du centre fluoré vers le centre aminé créé. Pour la suite de

cette étude, les réactions seront donc effectuées sur les mélanges ou les diastéréoisomères purs indistinctement.

8. Influence de la nature de la chaîne amide

Afin d'étudier l'impact de la chaîne amide sur la réaction, nous avons réalisé la réaction sur différents amides fluorés synthétisés au cours du chapitre 2.

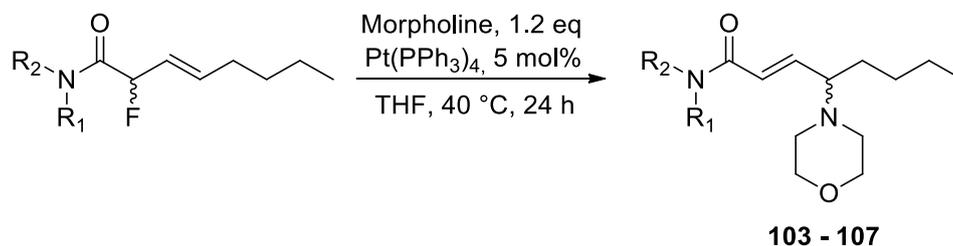


Schéma 129

La réaction est compatible avec les dérivés d'acides aminés comme la Valine, Leucine ou Phénylalanine (69 – 75%). Les dérivés fluorés de benzylamine fonctionnent également dans d'excellents rendements, tout comme les dérivés d'anilines. Il est intéressant de noter que l'emploi du dérivé fluoré de l'amide simple **54** est tout à fait envisageable.

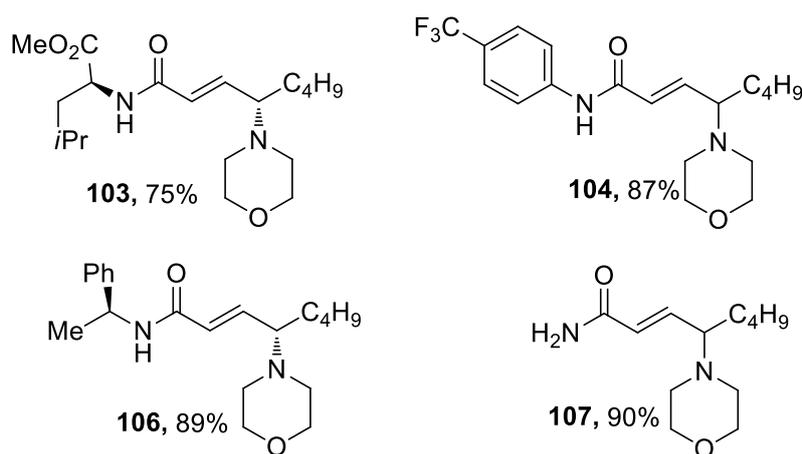


Figure 56

9. Influence du nucléophile aminé

La compatibilité de différents nucléophiles aminés avec les conditions réactionnelles choisies a ensuite été étudiée. D'autres exemples mélangeants variation de la partie amide et du nucléophile sont présentés ci-dessous.

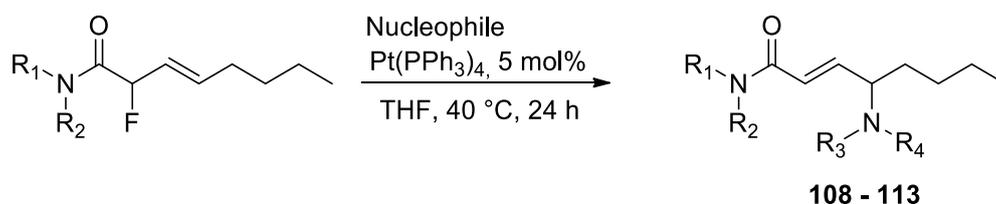
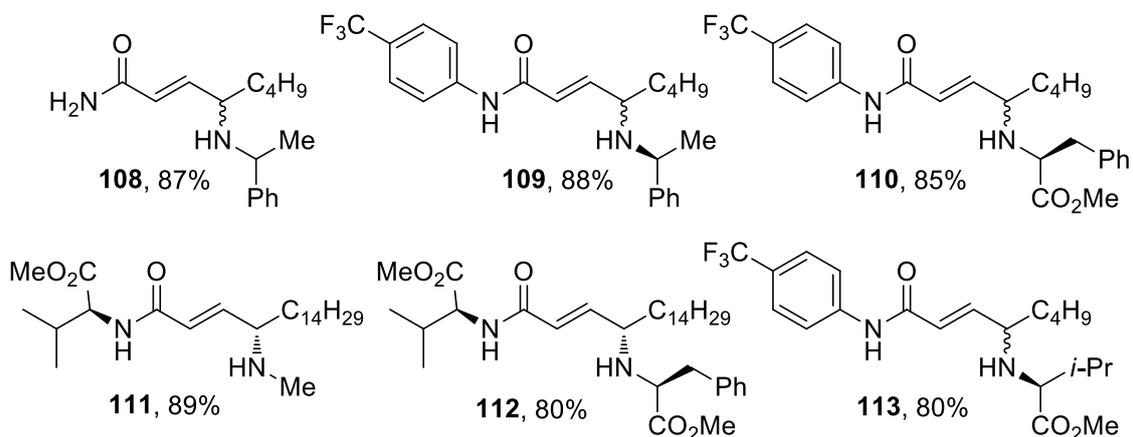


Schéma 130

Le dérivé d'amide libre fonctionne également avec des nucléophiles de type benzylamine tout comme les dérivés d'anilines. Trois exemples très intéressants nous montrent que la réaction fonctionne avec des nucléophiles de type acides aminés (Esters méthyliques de phénylalanine et de leucine), même lorsqu'ils sont sous forme de sels de HCl. L'utilisation d'un équivalent de triméthylamine afin de générer l'amine libre *in situ* est cependant requise. Enfin un nucléophile plus simple encore comme la méthylamine est parfaitement compatible avec nos conditions réactionnelles. Cet exemple **111** est très intéressant pour deux raisons. Il a permis, après couplage peptidique avec un autre acide aminé, de créer un tri-peptide α - γ - α jamais synthétisés dans la littérature. Et ensuite parce que la méthylation d'amides notamment dans le cas des composés peptidomimétiques permet de résoudre certains problèmes liés aux propriétés pharmacocinétiques des composés. L'activité biologique des composés présentant un amide méthylé est généralement maintenue et même accrue par rapport à un composé identique ne l'étant pas.²²⁵



²²⁵ Chatterjee, J.; Gilon, C.; Hoffman, A.; Kessler, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (10), 1331

10. Mécanisme proposé

La réaction d'amination de fluorures allyliques catalysée aux métaux de transitions Palladium et Platine s'apparente à une réaction de Tsuji-Trost (Schéma 131). Elle a cependant rarement été réalisée sur des dérivés de fluorures allyliques. En effet, une seule publication relate actuellement une réaction d'addition de nucléophile sur des fluorures allyliques.²²¹

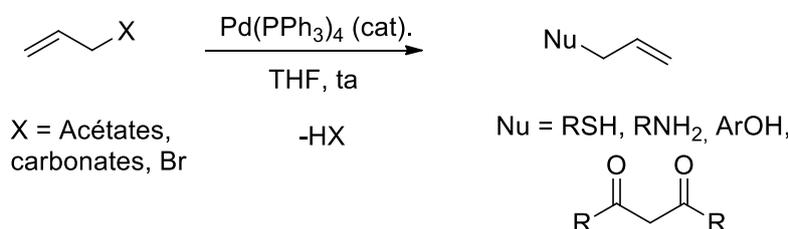


Schéma 131

Le mécanisme général de la réaction est relativement simple et sa robustesse fait de la réaction de Tsuji-Trost une réaction clef dans le design de nouveaux ligands.²²⁶

Nous avons observé un mécanisme mettant en jeu une double inversion au niveau de la stéréochimie du fluor. Le mécanisme communément admis de la réaction de Tsuji-Trost commence tout d'abord par une étape de coordination du catalyseur, dans le cas présent platine, sur la double liaison de l'allyle.²²⁷

Ensuite a lieu l'insertion oxydante formant le complexe η^3 -allyl. Ce complexe se forme avec une inversion de la configuration par rapport au centre fluoré. Le complexe ainsi formé va ensuite pouvoir éliminer l'ion F⁻. Il s'agit dans le cas du platine de l'étape cinétiquement limitante.²²¹

Un nucléophile est alors libre d'attaquer. Dans le cas d'un nucléophile mou comme c'est le cas pour notre projet, le nucléophile peut attaquer dans deux positions. Soit en α du carbonyle, soit en γ . Le produit que nous formons par nos conditions réactionnelles, produit d'amination en γ est le produit thermodynamique de la réaction. En effet celui-ci est plus stable que son homologue d'amination en α et sa formation est favorisée par la reconjugaison de la double liaison avec le motif carbonylé (Figure 58).

²²⁶ Evans, L. A.; Fey, N.; Harvey, J. N.; Hose, D.; Lloyd-jones, G. C.; Murray, P.; Orpen, A. G.; Osborne, R.; Owen-smith, G. J. J.; Purdie, M. **2008**, *130*, 14471

²²⁷ Trost, B. M.; Vranken, D. L. Van. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395

Nous avons pu dans certain cas observer la formation du produit cinétique lorsque la réaction est chauffée davantage, notamment dans le toluène, jusqu'à des ratios de 60:40 en faveur du produit d'amination en α .

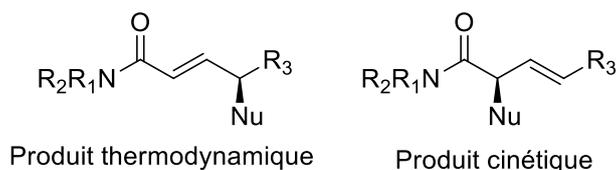


Figure 58

Étant donné que le complexe η^3 -allyl possède toujours à ce stade l'information stéréogénique du fluor et considérant la nature encombrante du catalyseur au platine utilisé, le nucléophile mou ne peut attaquer que par la face opposée à celle occupée par le catalyseur ; que l'attaque se déroule en α ou en γ du carbonyle.

L'étape d'élimination réductrice puis de décooordination permet de régénérer le catalyseur au degré d'oxydation (0) produisant le composé d'addition **M.7** avec une totale rétention de la configuration par rapport au fluor original.

Dans le cas d'un nucléophile dur, celui-ci attaque alors directement l'espèce métallique catalytique, puis l'étape d'élimination réductrice à lieu formant le produit aminé, et régénérant le catalyseur au degré d'oxydation (0) (Schéma 132).

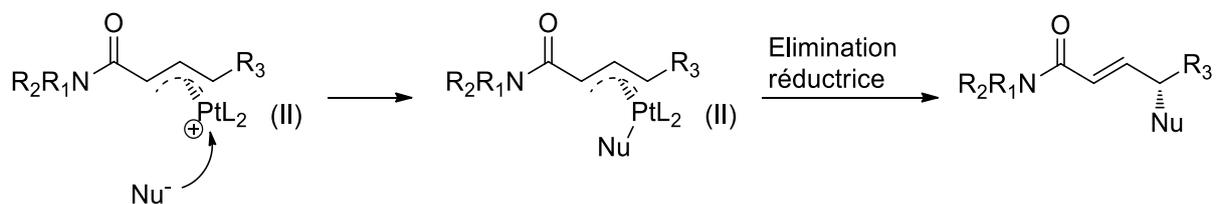


Schéma 132

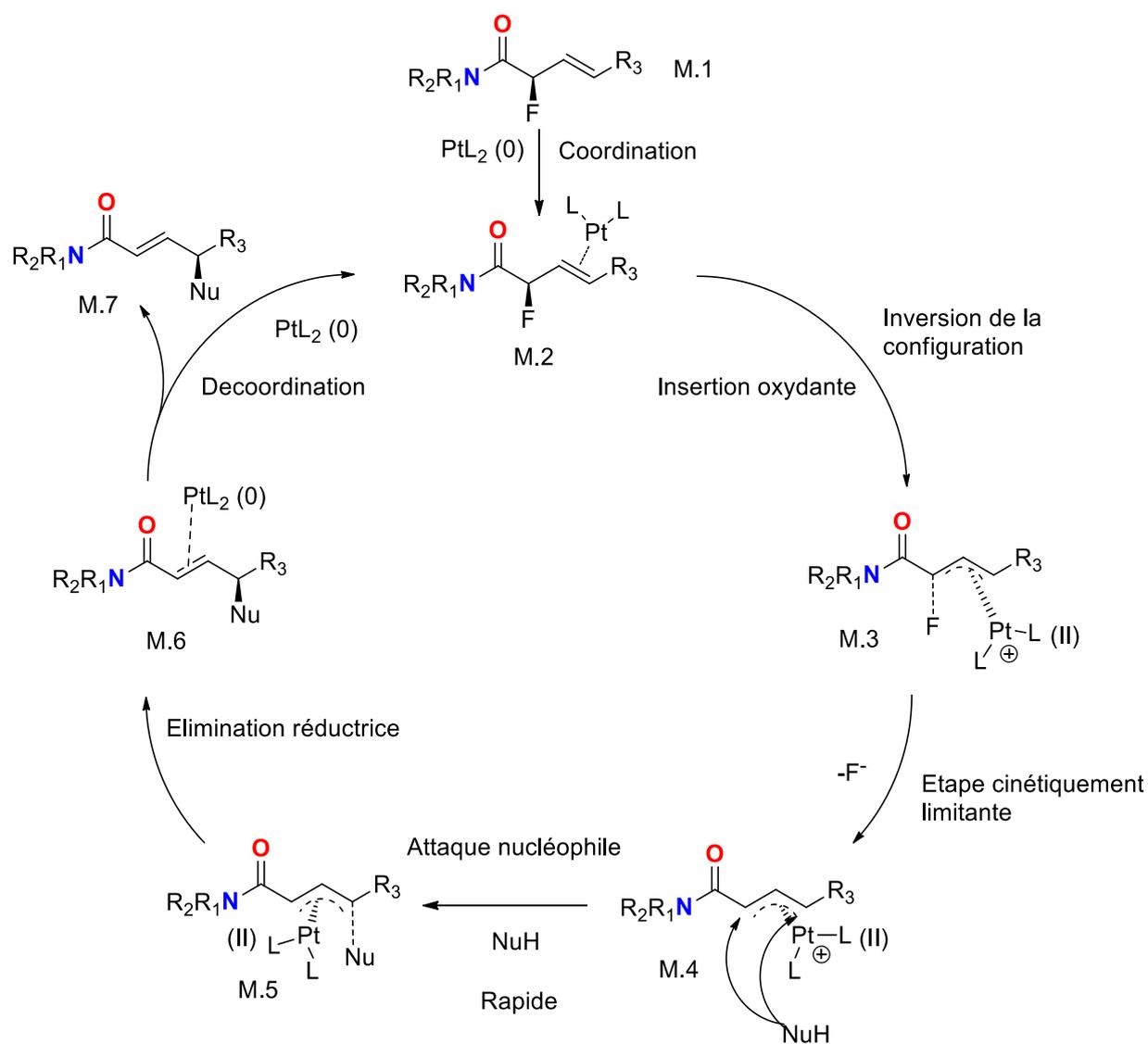


Schéma 133

Ce mécanisme supposé par Gouverneur a été proposé sur une espèce de fluorures allyliques simples dont les substituants de types alkyles n'ont que peu d'influence sur le mécanisme et la régiosélectivité de la réaction. Dans notre cas, nous cherchons à savoir comment se comporte nos fluorures allyliques qui possèdent un groupe fortement électroattracteur de type amide d'un côté et une chaîne alkyle de l'autre (Figure 59).

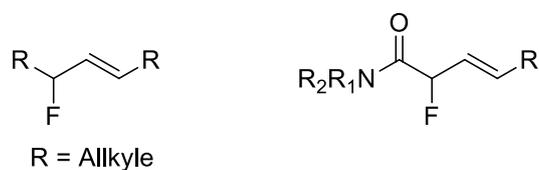


Figure 59

Afin d'infirmer ou de confirmer le mécanisme supposé, nous avons mis en présence le composé fluoré **55** et le catalyseur $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$ en quantité stœchiométrique dans le THF deutéré. Après un temps jugé opportun, le nucléophile morpholine est ajouté en excès au milieu réactionnel (Schéma 134, Figure 61).

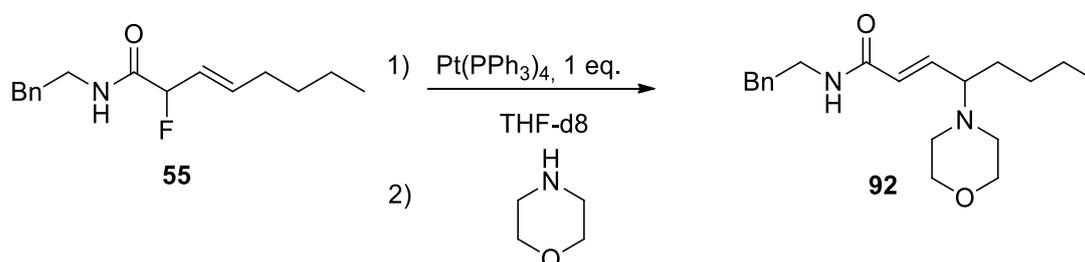


Schéma 134

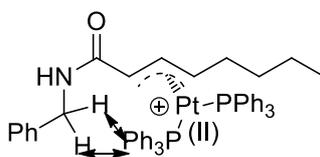
La manipulation est tout d'abord effectuée à température ambiante. On observe la formation graduelle d'un composé inconnu que nous appellerons **A** (6.78 ppm, 3.96 ppm). Cette espèce augmente graduellement en proportion du moment de l'ajout du catalyseur jusqu'à 3 heures (courbe verte, Figure 61).

Conjointement, à partir de 45 minutes (courbe vert pâle) une espèce nouvelle fait son apparition, que nous appellerons **C** (6.79 ppm, dd, $J = 15.21, 4.77$ Hz ; 6.16 d, $J = \text{Hz}, 14.81$), qui augmente graduellement en proportion également, à une vitesse toutefois inférieure à celle de la forme active **A**.

Après 20 heures de réactions, il ne reste plus de l'espèce fluorée de départ (courbe turquoise). Restent uniquement l'espèce **A** et le produit **C** qui est devenu nettement majoritaire. L'ajout du nucléophile est alors réalisé (courbe bleu foncé). Même après 20 heures et dès l'ajout du nucléophile morpholine dans le milieu réactionnel, les signaux correspondants à **A** disparaissent et laissent place aux signaux caractéristiques du produit d'amination **92**, 6.72 (dd, $J = 15.4, 8.9$ Hz, 1H) en moins de 10 minutes. Ceci nous amène à penser qu'il s'agit de l'espèce active dans le cycle catalytique. Cette espèce est stable et ne subit pas d'élimination. En effet son signal à 3.96 ppm fait penser au signal du benzyle dédoublé dans la forme activée sûrement par sa proximité avec le catalyseur de platine. Les constantes de couplages sont les mêmes. Ceci peut être expliqué deux façons soit l'équilibre entre B_1 et B_2 est déplacé vers B_1 . Soit la forme B_2 qui donne le produit γ ne subit pas d'élimination rapide due à la nature du Pt.

L'analyse des signaux pris en RMN du fluor est plus difficile à interpréter. En effet, le fluor une fois libéré dans le milieu semble être sous une forme qui relaxe difficilement rendant toute

quantification difficile. Nous observons cependant un signal large à -169.74 ppm ce qui ne correspond pas au signal caractéristique du HF. Le fluor est donc présent sous une autre forme. Aucun autre signal en RMN du fluor n'apparaît. Ce qui conforte notre hypothèse que les composés **A** et **C** ne sont pas des composés fluorés.



A

Figure 60

Deux jours après l'ajout de morpholine, on observe que les signaux correspondant à l'espèce **C** restent inchangés en aspect et intégration (courbe mauve). Ceci nous laisse penser que **C** n'est pas une espèce réactive et la nature des signaux tend à pointer vers une espèce qui pourrait être un produit d'élimination, provenant d'un intermédiaire **B₂** (Schéma 135). Lorsque cette forme ne trouve pas de nucléophile adéquat, l'une de ses formes limite **B₂** peut subir alors une réaction d'élimination et former le diène **C**. (m, 6.77), (dd, 3.97, J = 15.02, 4.0 Hz).

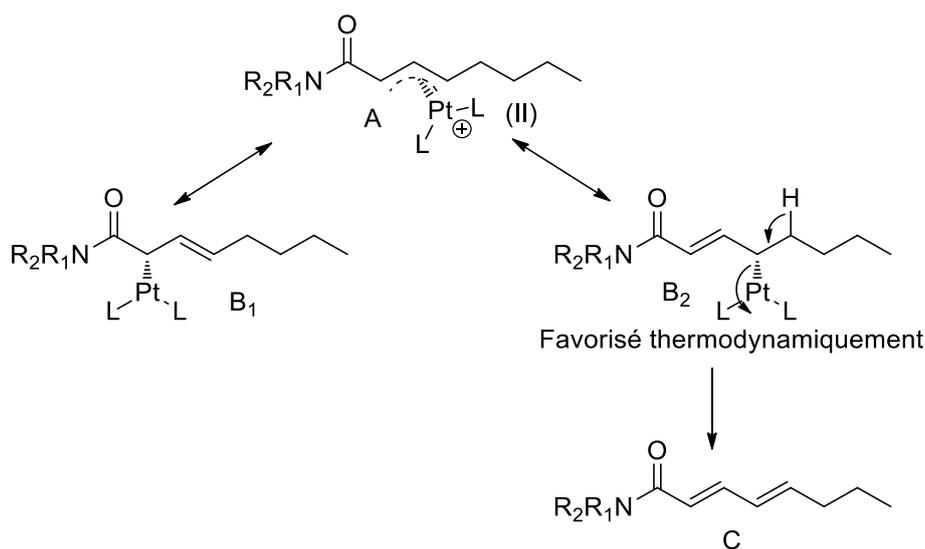


Schéma 135

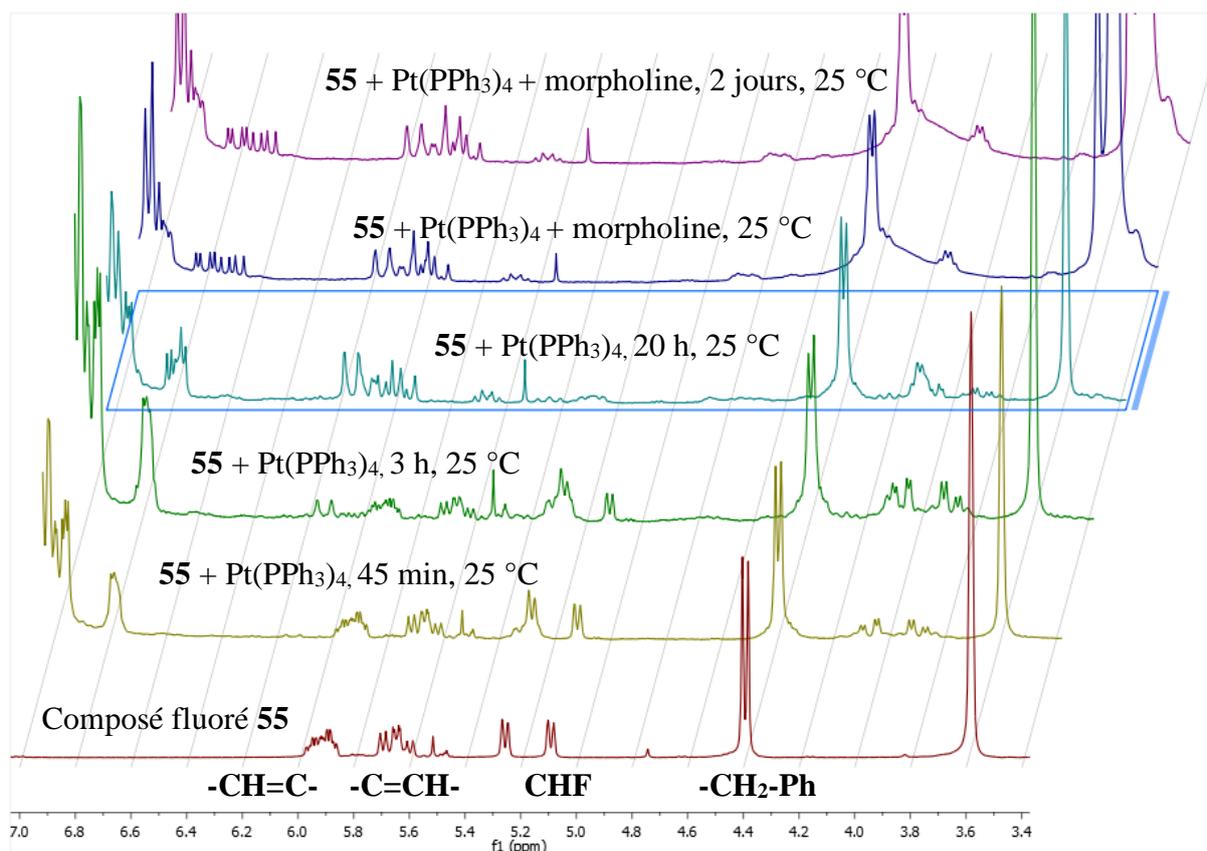


Figure 61

Lors de notre étude à température ambiante, nous avons manqué le moment crucial où **A** se transformait en **C**. La même manipulation a par conséquent été réalisée à 40 °C et montre la forte accélération de la cinétique lorsque la température augmente, de l'ambiante à 40 °C, comme on pouvait s'y attendre (Figure 62).

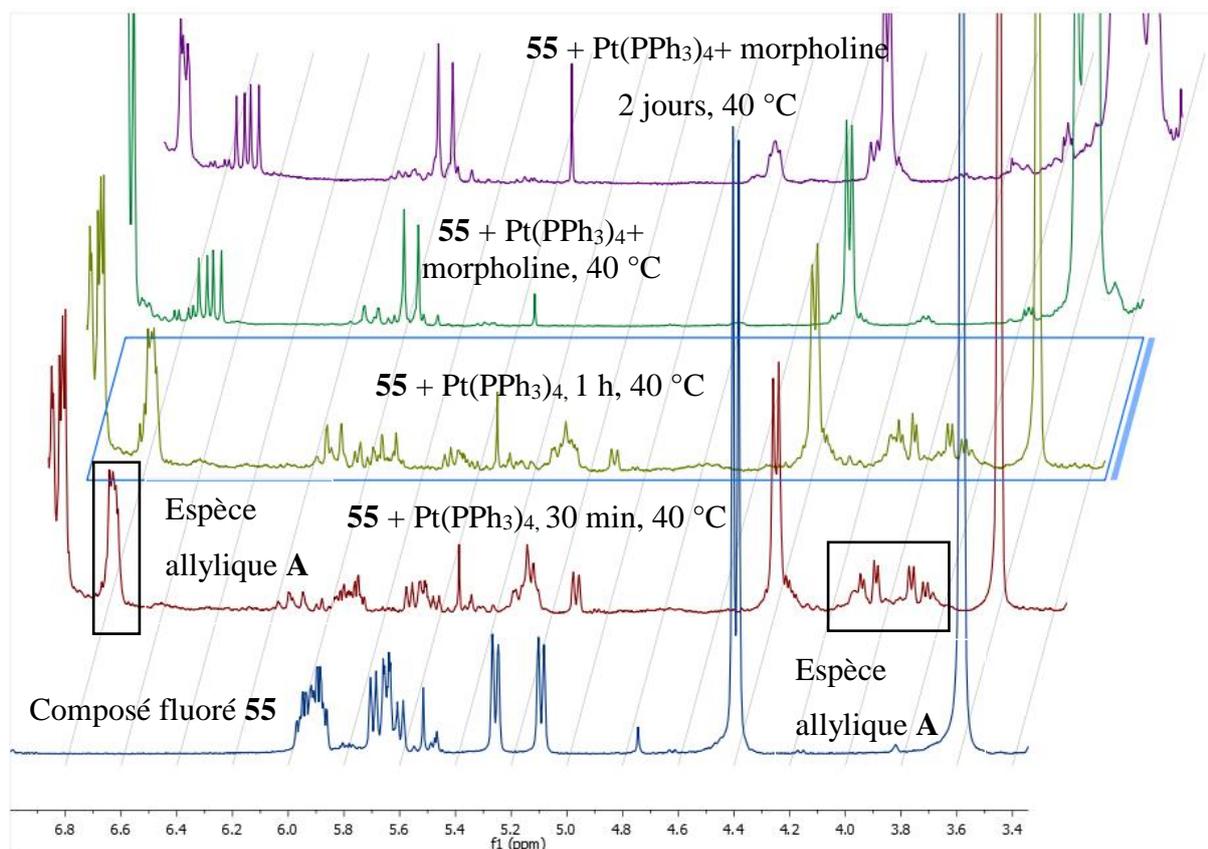


Figure 62

Après 30 minutes de chauffage, on observe que **A** est déjà majoritaire dans le milieu, et que seulement une faible proportion du produit **C** a été formée (courbe rouge). Après une heure de chauffage, la quantité restant de fluor a drastiquement diminuée et une proportion non négligeable de produit d'élimination **C** a été formée (courbe vert pâle). Nous avons donc ajouté le nucléophile qui permet de former le produit d'amination attendu **96** en moins de 10 minutes à 40 °C résultant en un mélange du produit d'amination (75%) et du produit d'élimination (25%) (courbe turquoise). Après 2 jours, un autre spectre a été pris qui montre les mêmes proportions inchangées (courbe mauve, Figure 62).

La même manipulation a été réalisée dans deux autres solvants deutérés, l'acétone et l'acétonitrile à 40 °C. Tous deux démontrent une cinétique bien plus faible à la fois de la formation de l'espèce active, mais aussi de l'espèce issue de l'élimination du platine.

La même manipulation a été effectuée dans le cas du nucléophile qui a été mis en présence d'une quantité stœchiométrique de catalyseur à température ambiante pour une durée de 15

minutes (Schéma 136). Aucune différence notable n'est observée sur le spectre proton après ajout du catalyseur (Figure 63) (courbe rouge).

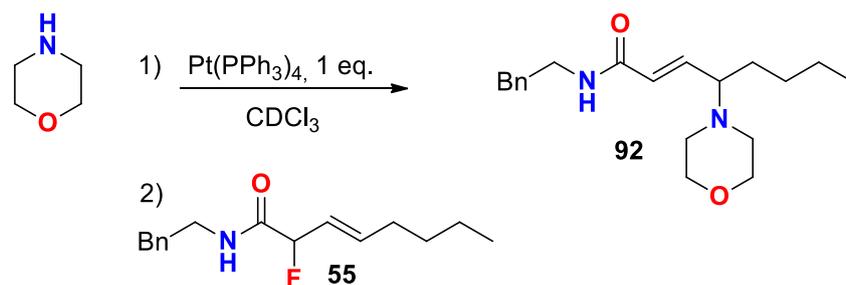


Schéma 136

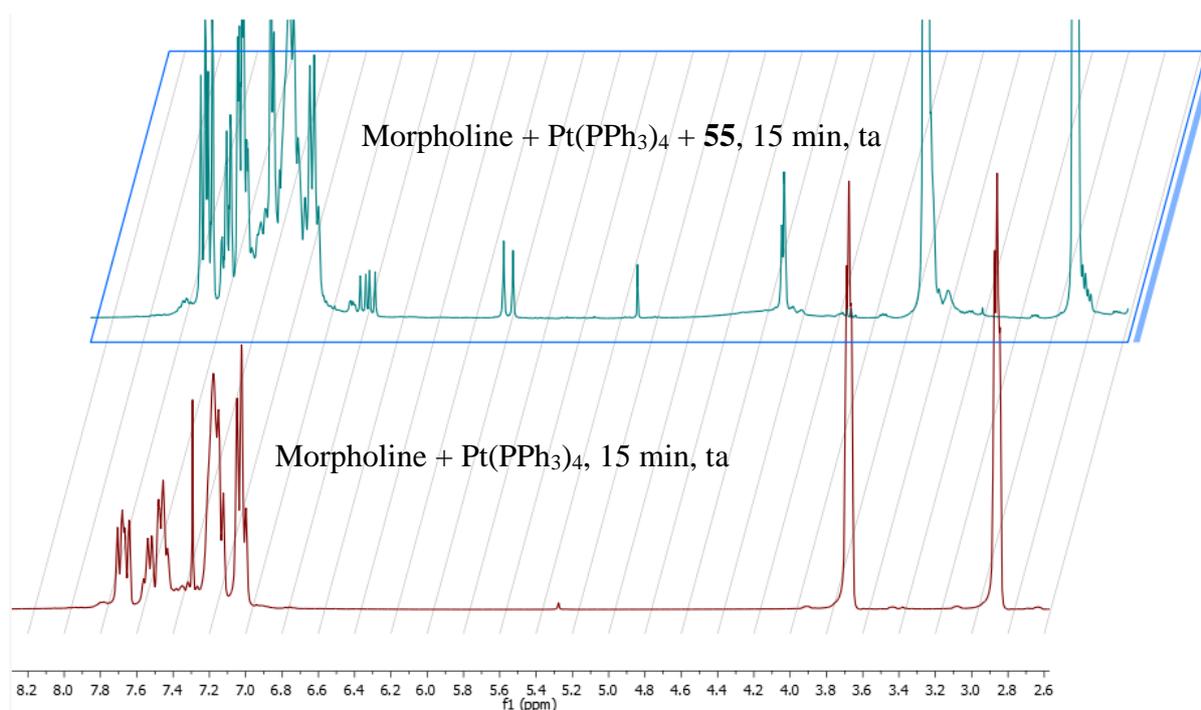


Figure 63

En revanche, lorsque le composé fluoré **55** est ajouté, après moins de 15 minutes à t.a. on observe sa complète disparition et la formation immédiate et unique du produit d'amination **92** escompté dans un spectre d'une étonnante clarté (courbe turquoise, Figure 63). Ce résultat nous indique que la cinétique de l'attaque nucléophile est très nettement augmentée. La présence d'un nucléophile réactif de type amine dès le départ limite la formation des produits secondaires.

Le cas du Palladium est différent. On observe l'apparition de nouveaux signaux lorsque le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ est mélangé à la morpholine (Figure 64). Ces signaux proviennent certainement de

l'échange de ligand entre morpholine et triphényle phosphine postulé précédemment. De plus, lorsque le composé fluoré est ajouté, sa disparition et la formation du produit d'animation sont instantanées. Les signaux attribués au catalyseur contenant un ligand morpholine disparaissent plus rapidement que ceux de la morpholine indiquant qu'il s'agit d'une espèce plus réactive. Même si cet échange de ligands n'a pas été observé dans le cas du platine, la réactivité ne semble pas être impactée lorsque le catalyseur est prémixé à la morpholine.

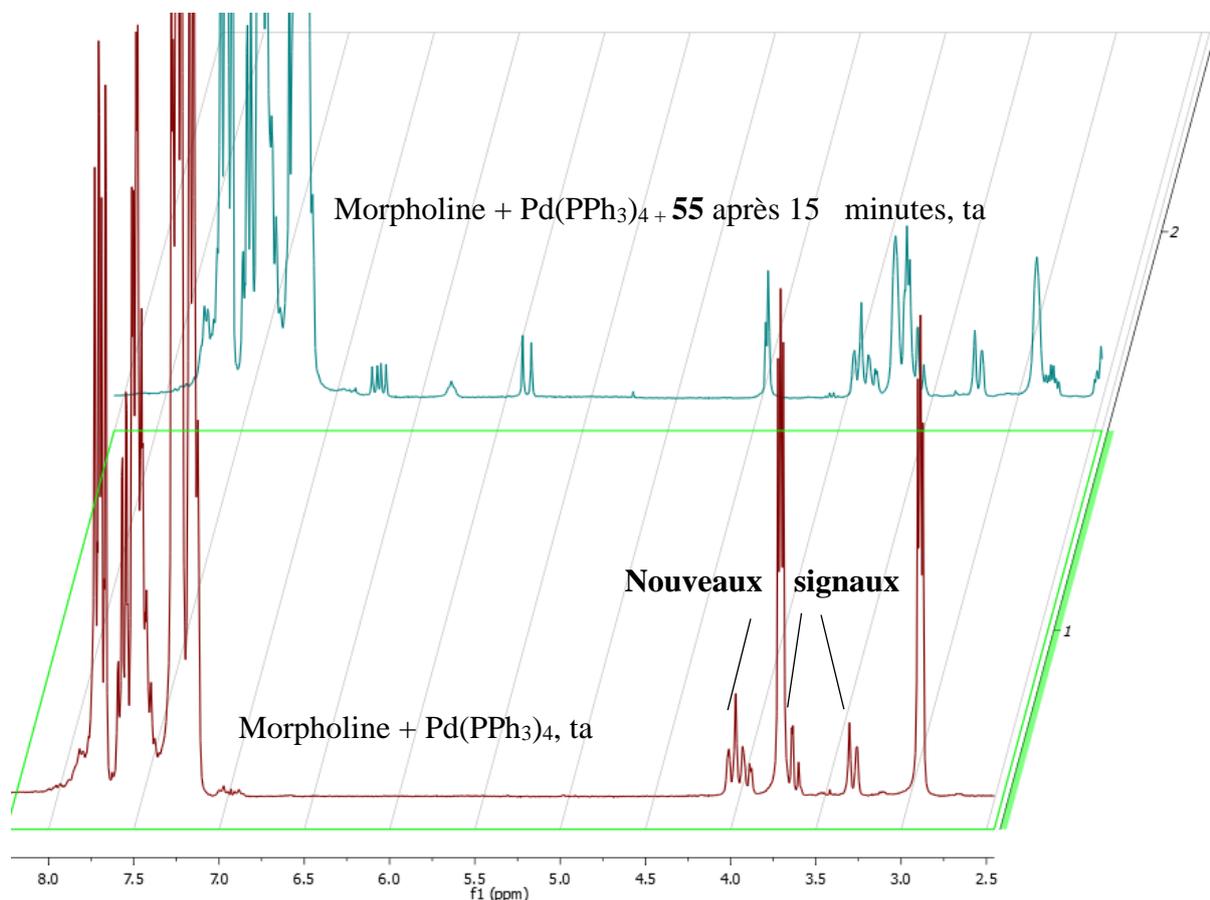


Figure 64

En revanche, la réactivité du palladium vis-à-vis de l'espèce fluorée est totalement différente de celle du platine (Figure 65). En effet la formation le produit d'élimination est observée dans ce cas en moins de 5 minutes à température ambiante (courbe verte,). En 10 minutes, la totalité du substrat a été consommée (courbe bleue). L'ajout du nucléophile à ce moment montre qu'il s'agit bien d'une espèce non réactive et non d'un intermédiaire réactionnel (courbe violette).

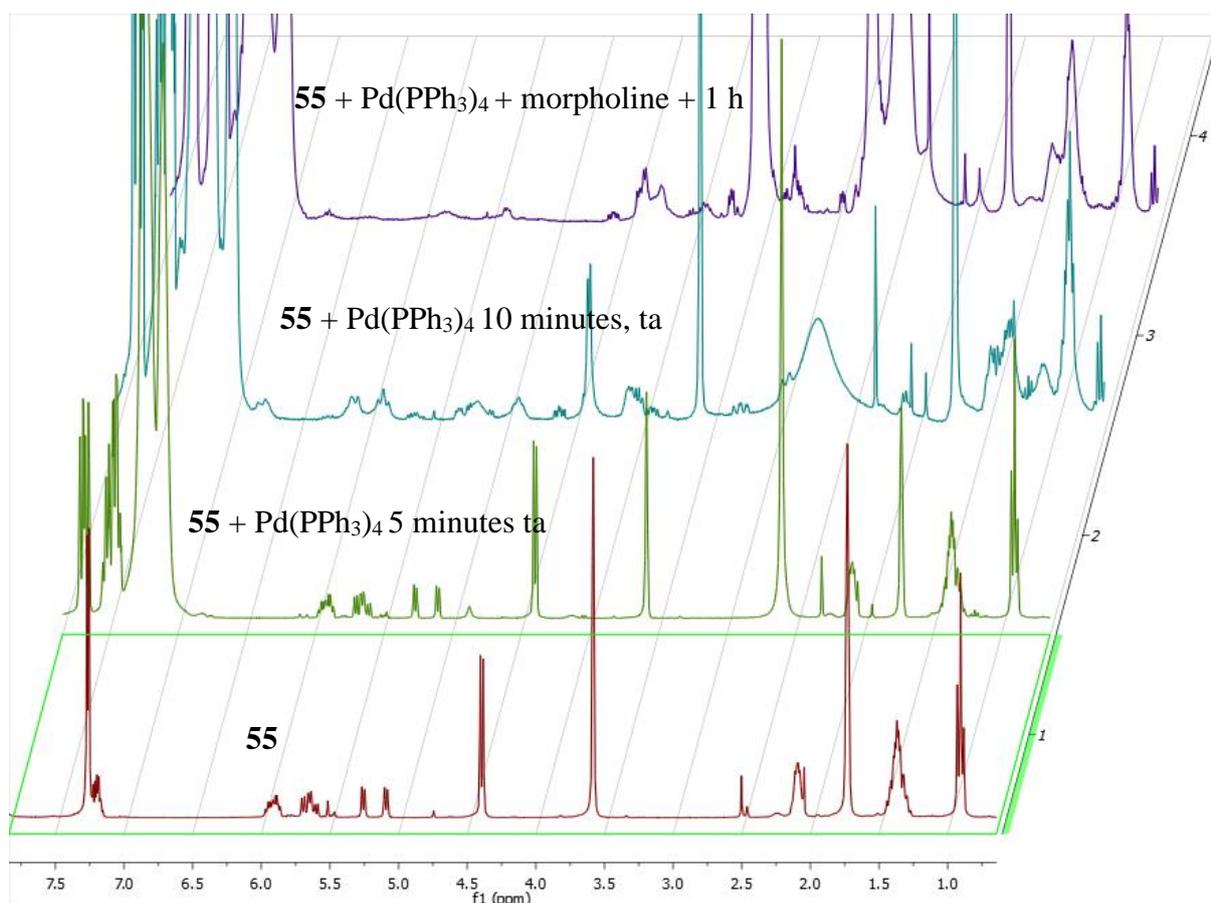


Figure 65

Tous ces résultats nous donnent une information sur le mécanisme catalytique mis en jeu lors de cette réaction et les intermédiaires présents en fonction de la nature du métal.

Dans le cas du platine, aucun intermédiaire n'est observé lorsqu'il est mis en présence de morpholine à 40 °C, la réaction est cependant extrêmement rapide lorsque le composé fluoré est rajouté, même à ta.

Le platine mis en présence de l'espèce fluorée seule forme lentement un intermédiaire **A**, probablement π -allyle, qui lorsqu'aucun nucléophile n'est ajouté forme un produit secondaire probablement d'élimination **C**. Lorsque la morpholine est ajoutée, le produit d'amination se forme très rapidement.

Dans le cas du palladium, un intermédiaire se forme lorsqu'il est mis en présence de morpholine, un échange de ligand a sûrement lieu. Cet intermédiaire est très réactif. La réaction est quasi-instantanée avec l'espèce fluorée ajoutée.

Le palladium mis en présence de l'espèce fluorée seule forme rapidement à t.a. un intermédiaire conjointement à un produit d'élimination.

V. Extension de la méthodologie en intramoléculaire

Nous avons ensuite voulu étendre notre méthodologie en série intramoléculaire. La cyclisation de dérivés de type **a** (Schéma 137) obtenus par métathèses de nos composés fluorés et d'une oléfine aminée adéquate permettrait de synthétiser des composés cycliques azotés de type **B** de différentes tailles. Ces composés pourront être des intermédiaires de choix pour la synthèse de motifs bicycliques de type pyrrolizidines, indolizidines ou stemonas obtenus après une séquence « one-pot » d'hydrogénation/cyclisation. Par ailleurs, la double liaison résiduelle pourra servir de vecteur de fonctionnalisation vers de puissantes molécules actives telles la letiginosine (anticancéreux) par dihydroxylation notamment.

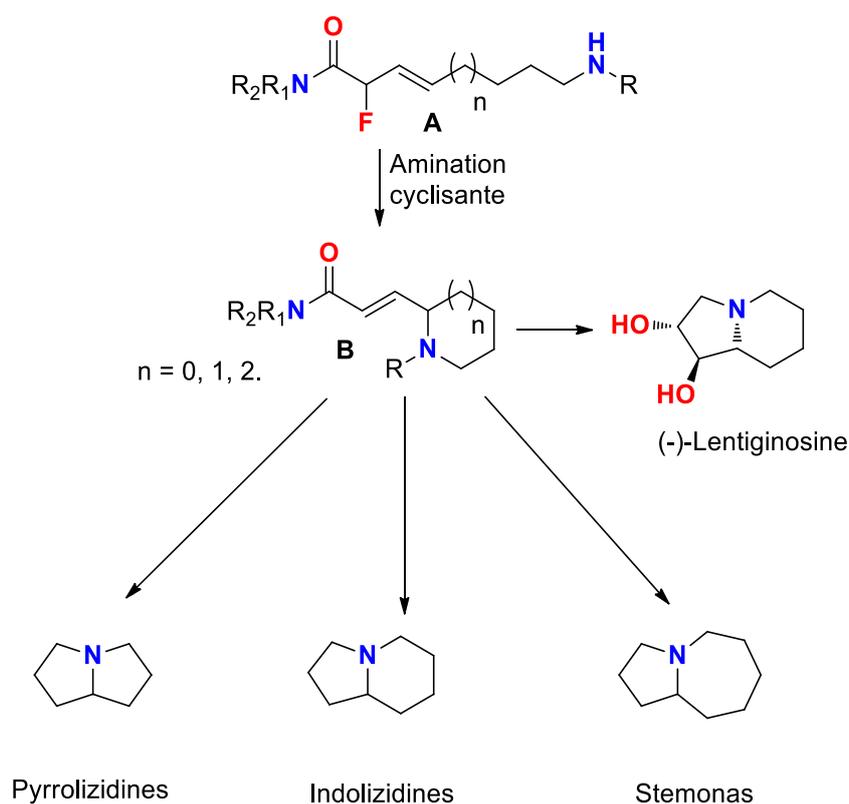


Schéma 137

Les composés de type **B** peuvent être obtenus suivant 3 déconnexions, 1, 2 et 3. (Figure 66). Les méthodes les plus couramment utilisées pour atteindre ce type de molécules font appel à des réactions de Wittig ou apparentées²²⁸ ou de métathèse croisée²²⁹ se basant sur la déconnexion 1, ou encore une catalyse au cuivre sur un dérivé iodé afin d'incorporer la chaîne

²²⁸ Shaikh, T. M.; Sudalai, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, 20 (19), 2287

²²⁹ Koch, D.; Maechling, S.; Blechert, S. *Tetrahedron* **2007**, 63 (30), 7112

latérale insaturée sur le cycle,²³⁰ déconnexion 2. (Figure 66) En revanche, il n'existe à ce jour aucune méthode catalytique cyclisante permettant de produire ce type de motifs, selon la déconnexion 3. C'est ce type de cyclisation qui nous intéresse.

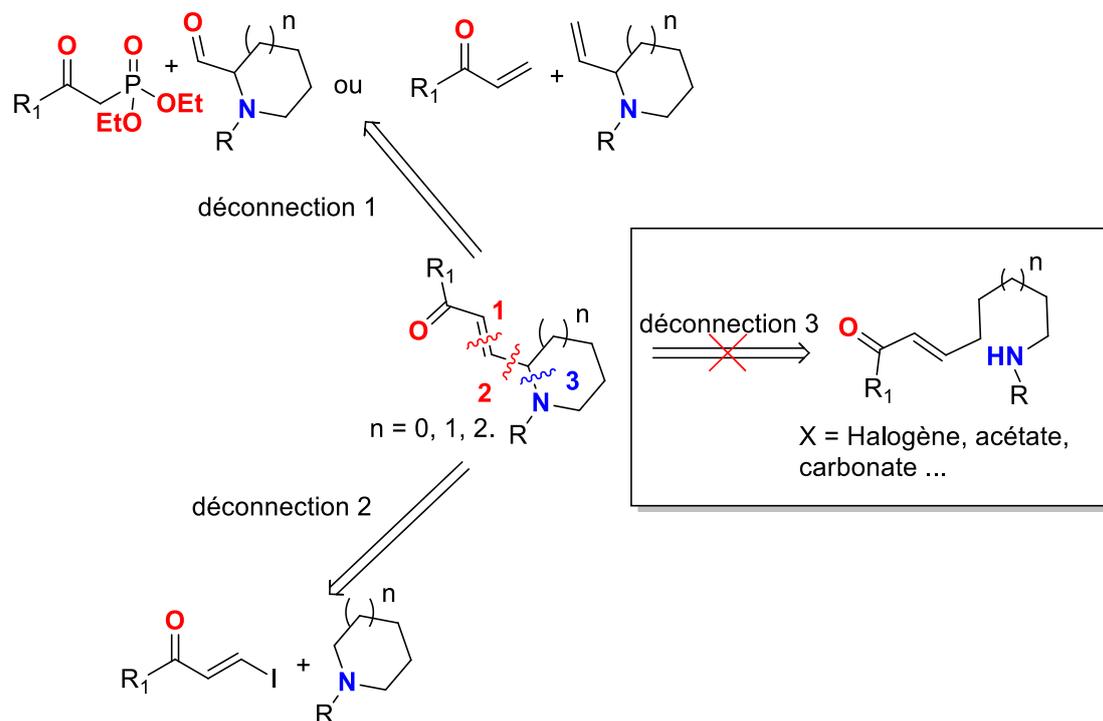


Figure 66

En revanche, plusieurs types de cyclisations sont possibles sur les composés présentant une double liaison non fonctionnalisée (Schéma 138). La réaction de cyclisation peut se dérouler avec une réduction de la double liaison, comme c'est le cas lors des réactions d'azidomzercurations.²³¹ Deux autres types de cyclisations peuvent avoir lieu, qui sont généralement en compétition, la cyclisation endo et exo. Suivant le carbone recevant l'attaque nucléophile (voie a ou b), le produit **A** ou **B** est privilégié. Le substituant R joue un rôle très important dans la régiosélectivité de la réaction.

²³⁰ Watson, R. T.; Gore, V. K.; Chandupatla, K. R.; Dieter, R. K.; Snyder, J. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (18), 6105

²³¹ Pearson, W. H.; Hutta, D. A.; Fang, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8326

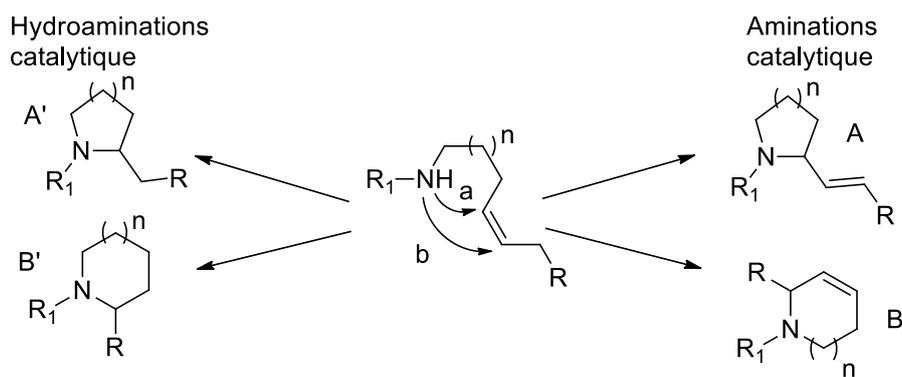


Schéma 138

Récemment, de nombreuses publications relatent la possibilité de produire ce type de cycles azotés par réactions catalytiques (Figure 67). Les tailles de cycle les plus couramment obtenues sont les pyrrolidines et pipéridines. Les azépanes sont généralement plus difficiles à obtenir par ces méthodes.

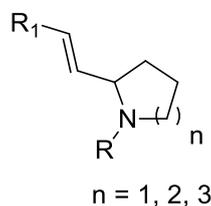


Figure 67

Une méthode généralement utilisée pour synthétiser ce type de substrat est l'utilisation de composés diéniques dont la cyclisation est induite par une catalyse au lanthane (Schéma 139).^{232,233 229,230} La cyclisation se déroule avec une bonne régiosélectivité, en effet peu de produit de cyclisation endo est observé. Le ratio (E/Z) des produits n'est généralement pas bon, mais l'ajout d'une base de Lewis de type phosphine chirale permet de l'améliorer. Cette stratégie a d'ailleurs été utilisée pour la synthèse de la Coniine. Le mécanisme de la réaction montre des similarités avec les hydroaminations d'aminoalcènes.

²³² Hong, S.; Kawaoka, A. M.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (51), 15878

²³³ Aillaud, I.; Olier, C.; Chapurina, Y.; Collin, J.; Schulz, E.; Guillot, R.; Hannedouche, J.; Trifonov, A. *Organometallics* **2011**, *30* (12), 3378

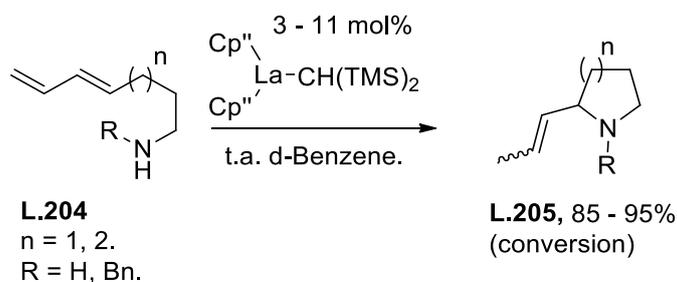


Schéma 139

De la même manière, des catalyseurs similaires peuvent être utilisés pour la cyclisation d'allènes (Schéma 140).^{234,235} Là encore, la régiosélectivité de la réaction est très bonne puisque le produit de cyclisation endo n'est pas observé. Les conversions obtenues dans ce cas sont excellentes et supérieures à celles obtenues dans le cas des diènes. D'autres catalyseurs à base de samarium, d'yttrium ou de lutécium peuvent être utilisés, mais résultent en une plus faible cinétique.

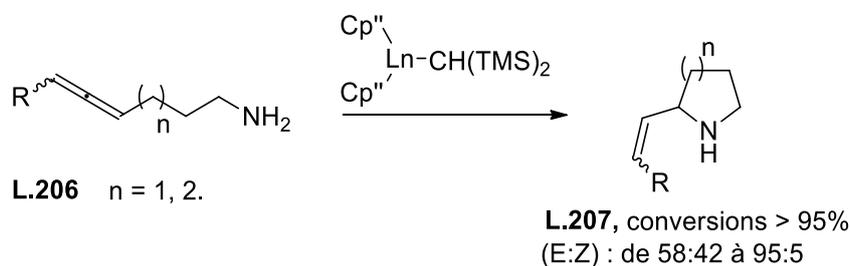


Schéma 140

Lors de cette transformation, le choix du catalyseur peut s'avérer crucial. En effet, l'utilisation d'un catalyseur à base de titane produit de manière quasi unique le produit de cyclisation endo. À l'inverse, avec un catalyseur à base de Zirconium, ce produit n'est observé que sous forme de traces. Le produit majoritaire dans ce cas est le produit de cyclisation 5-exo (Schéma 141).²³⁶

²³⁴ Arredondo, V. M.; McDonald, F. E.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4871.

²³⁵ Arredondo, V. M.; McDonald, F. E.; Marks, T. J.; Qk. *Organometallics* **1999**, *18* (10), 1949

²³⁶ Ackermann, L.; Bergman, R. G.; Loy, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (39), 11956

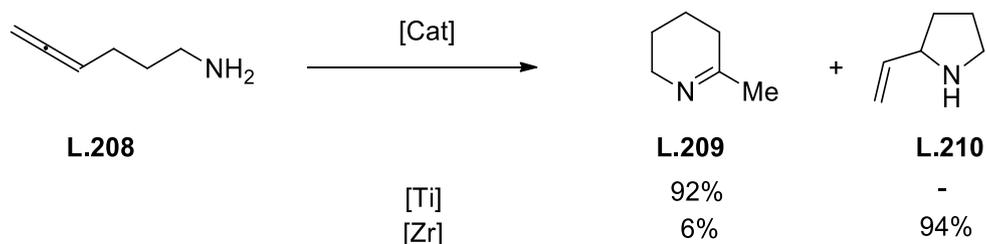


Schéma 141

Les méthodes utilisant des métaux de transitions pour la transformation de diènes ou d'allènes semblent très efficaces et versatiles. Elles ne laissent cependant pas la possibilité de synthétiser de cycle azoté à 7 membres. L'accès aux précurseurs et aux catalyseurs peut s'avérer difficile également. Plus récemment les mêmes transformations ont été faites avec des catalyseurs à base de cuivre comme le CuI dans d'excellents rendements (jusqu'à 99%), mais ne permettent pas non plus de produire d'azépanes.²³⁷

D'autres méthodes de cyclisation existent ne nécessitant pas de groupe partant aux abords de la double liaison. Elles peuvent s'apparenter à des réactions d'activation de liaison C-H avec ou sans migration de double liaison. Ces réactions catalysées au rhodium²³⁸ ou palladium²³⁹ nécessitent une activation de l'amine. (Schéma 142).

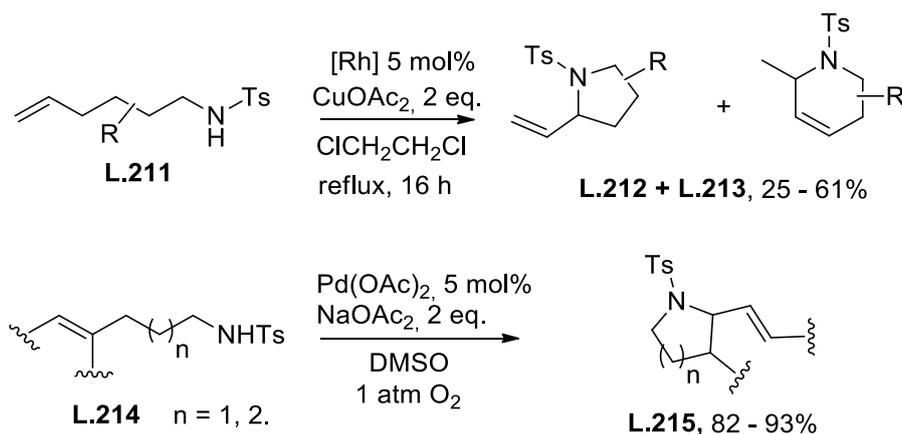


Schéma 142

Dans le cas du rhodium, le mécanisme de la réaction passe, après abstraction de l'hydrogène par un complexe π -allyle, puis après métallation du nucléophile par un intermédiaire à 6 centres. Ce chemin menant au produit exo est en compétition avec celui menant au produit endo passant

²³⁷ Tshako, A.; Oikawa, D.; Sakai, K.; Okamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (46), 6529

²³⁸ Cochet, T.; Bellosta, V.; Roche, D.; Ortholand, J.-Y.; Greiner, A.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (87), 10745

²³⁹ Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Hasvold, L. A.; Peterson, K. P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61 (2), 3584

par un intermédiaire à 7 centres moins favorables, expliquant la faible proportion de produit endo observé (Schéma 143).

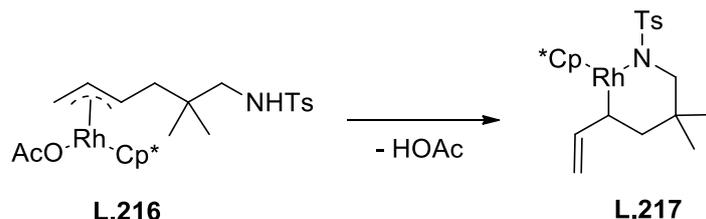


Schéma 143

Dans le cas du palladium, le mécanisme semble être moins clair, et changer suivant l'espèce de palladium mise en jeu. Il semblerait cependant que le mécanisme passe également par un intermédiaire π -allyle.

Ces méthodes peuvent s'avérer efficaces, cependant, la plupart du temps, une compétition endo/exo dont les produits ne sont pas toujours séparables. De plus dans le cas du rhodium, le complexe π -allyle peut migrer et ainsi mener à la formation d'un produit pipéridine exo. Le contrôle de la régiosélectivité de la réaction peut être difficile par cette méthode. Une variante de cette réaction sans métal a été développée au moyen d'une catalyse par un organosélénium activant la double liaison et d'une base. Cette méthode est toutefois moins efficace que celles utilisant des métaux de transition.²⁴⁰

Les méthodes les plus généralement utilisées font intervenir un groupe partant sur le motif allyle. Celui-ci est le plus couramment de type carbonate ou hydroxyle. Un exemple de 1987 utilise un allyltriméthyle silane comme vecteur de cyclisation (Schéma 144).²⁴¹ Une forte proportion de cycle à 8 membres est observée (1:1). Le mécanisme décrit passe par une oxydation directe de l'allylsilane, formant un radical cation. L'auteur décrit ce mécanisme comme un « umpolung » des allylsilanes.

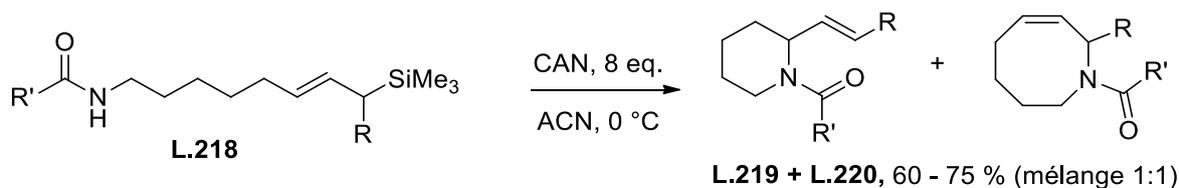


Schéma 144

²⁴⁰ Guo, R.; Huang, J.; Huang, H.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2016**, *18* (3), 504

²⁴¹ Wilson, S. R.; Augelli-Szafran, C. E. *Tetrahedron* **1988**, *44* (13), 3983

La catalyse par un acide phosphorique est également une option. Zimmerman et Nagorny²⁴² décrivent en 2014 l'utilisation d'acide phosphorique chiral afin de produire des pipéridines et azépanes à partir d'acétals insaturés (Schéma 145). Cette méthode permet d'obtenir aisément des pipéridines dans des rendements allant de moyen à bon et de généralement très bon excès énantiomériques provenant en partie de l'énantioenrichissement du produit de cyclisation par acétalisation de l'énantiomère minoritaire.

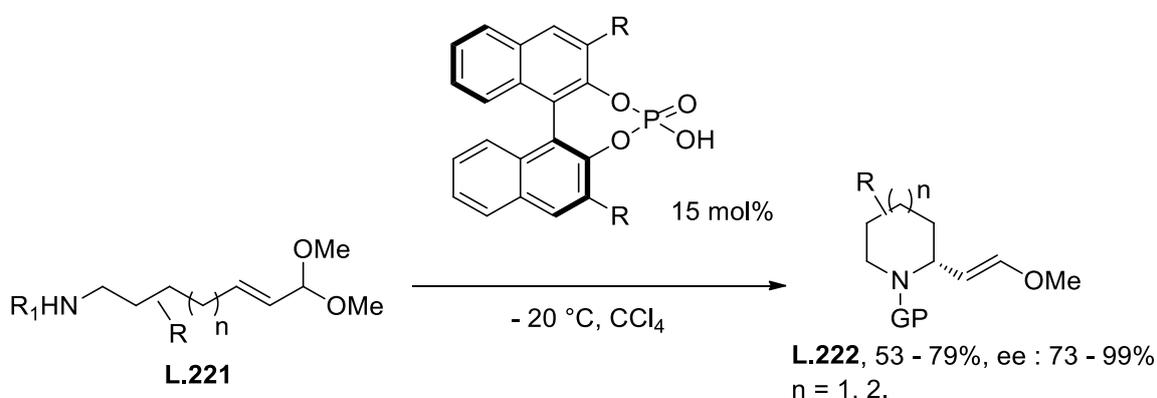


Schéma 145

Des études computationnelles utilisant une méthode développée au sein du même groupe montrent que le mécanisme de la réaction passe par l'intermédiaire Figure 68, qui subit une réaction de type SN₂'. Le même catalyseur a été utilisé par Shi²⁴³ pour la production de pipéridines et pyrrolidines cette fois, dans des rendements et excès légèrement plus faibles.

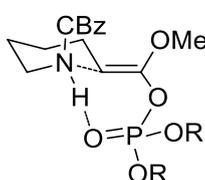


Figure 68

Les catalyseurs basés sur des métaux de transitions sont le plus couramment utilisés dans des réactions de type Tsuji-Trost pour la synthèse de pyrrolidines pipéridines et azépanes. À cette fin, les allyles-carbonates ont été assez largement employés. L'Iridium a par exemple été utilisé en 2005 sur des dérivés allylcarbonates pour la synthèse énantiosélective de cycles

²⁴² Sun, Z.; Winschel, G. A.; Zimmerman, P. M.; Nagorny, P. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, 53 (42), 11194

²⁴³ Li, L.; Li, Z.; Huang, D.; Wang, H.; Shi, Y. *RSC Adv.* **2013**, 3 (14), 4523

azotés.²⁴⁴ Cette réaction a été utilisée pour la synthèse asymétrique de tétraisoquinolines et autres hétérocycles azotés saturés (Schéma 146).²⁴⁵ Diverses tailles de cycles peuvent être obtenues, dans d'excellents excès énantiomériques. Le rendement chute pour une taille de cycle dépassant 6 membres.

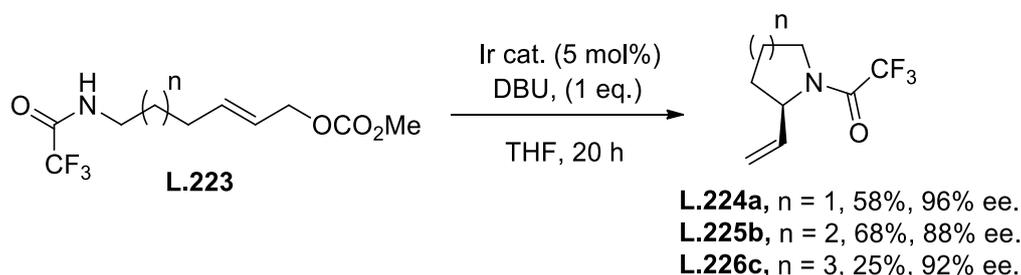


Schéma 146

Le palladium peut être employé pour effectuer le même type de réaction.²⁴⁶ Elle est dans ce cas très rapide et très efficace avec des rendements de 98 et 97% pour les pyrrolidines et les pipéridines respectivement en seulement 30 minutes. La réaction fonctionne moins bien et est plus lente dans le cas des azépanes avec 70% de rendement en 24 h (Schéma 147). Les auteurs ont tenté d'induire une chiralité grâce à l'utilisation de phosphines et catalyseurs chiraux. Ces tests se sont avérés concluants, puisque des ratios énantiomériques allant jusqu'à 97:3 ont été obtenus. Le palladium et une activation par un groupement tosyle semblent être plus efficaces que l'iridium et l'activation par un groupement trifluoroacétamide. Les rendements observés et les excès énantiomériques sont excellents, toutefois, 5 étapes sont nécessaires pour accéder au carbonate. Le même type de transformation a été réalisé sur les dérivés chlorés²⁴⁶ pour produire pyrrolidines et pipéridines (82 – 98%) grâce à une catalyse mixte Pd-Ti L'amine n'a pas eu besoin ici d'être activée par un groupement protecteur.

²⁴⁴ Welter, C.; Dahnz, A.; Brunner, B.; Streiff, S.; Dubon, P.; Helmchen, G. *Org. Lett.* **2005**, 7 (7), 1239

²⁴⁵ Teichert, J. F.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, 50 (3), 688

²⁴⁶ Walker, W. K.; Anderson, D. L.; Stokes, R. W.; Smith, S. J.; Michaelis, D. J. *Org. Lett.* **2015**, 17 (3), 752

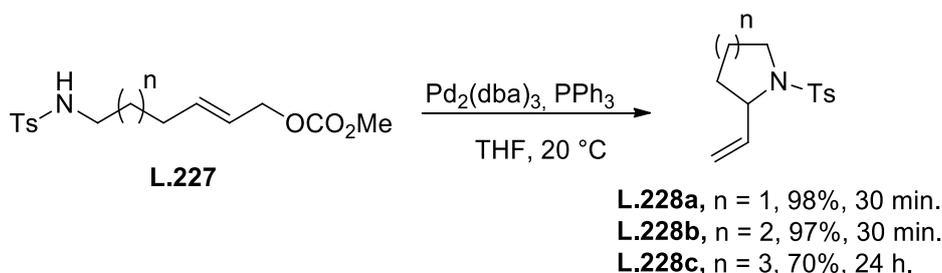


Schéma 147

Enfin, les dérivés d'alcools allyliques ont également été utilisés pour la synthèse de cycles azotés saturés. Une transformation qui a été beaucoup étudiée est la formation de la pipéridine **L.230** (Schéma 148), un précurseur de la coniine. Cette transformation a pour la première fois été réalisée en 1994 (entrée 1) puis réalisée plus efficacement en 2009.

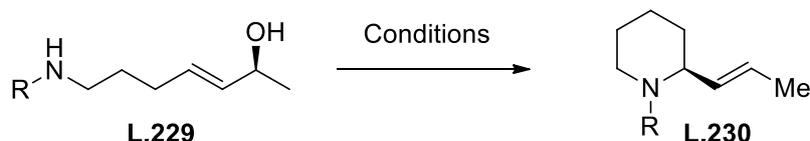


Schéma 148

Entrée	R	Conditions	rendement	Référence
1	CBz L.230a	30 mol% PdCl ₂ (ACN) ₂ THF, ta, 6 h	89% (70% ee)	²⁴⁷
2	CBz L.230a	10 mol% PdCl ₂ (ACN) ₂ THF, ta, 75 min	93% (92% ee)	²⁴⁸
3	Ph L.230b	10 mol% Pd[(OPh) ₃] ₄ , toluène, 55 °C, 90 h.	81% (90% ee)	²⁴⁹
4	Bn L.230c	5 mol% AuCl, 50 mol% AgSbF ₆ , dioxane, 100 °C, 14 h	99% (96% ee)	²⁵⁰

La réaction mettant en jeu le palladium passe par la formation d'un complexe π -allyle gardant l'information chirale de l'alcool allylique. Un échange de ligand a lieu. Ces deux formes étant en équilibre. Le nucléophile peut alors attaquer la double liaison activée du même côté que le complexe π -allyle. Après azapalladation, le composé cyclique est obtenu par élimination de

²⁴⁷ Hirai, Y.; Nagatsu, M. *Chem. Lett.* **1994**, 23 (1), 21

²⁴⁸ Hande, S. M.; Kawai, N.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (1), 244

²⁴⁹ Sawadjoon, S.; Sjöberg, P. J. R.; Orthaber, A.; Matsson, O.; Samec, J. S. M. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, 20 (6), 1520

²⁵⁰ Mukherjee, P.; Widenhofer, R. A. *Org. Lett.* **2011**, 13 (6), 1334

HCl. Une étape de syn élimination permet de produire l'alcène correspondant. Il s'agit cependant d'un mécanisme proposé.

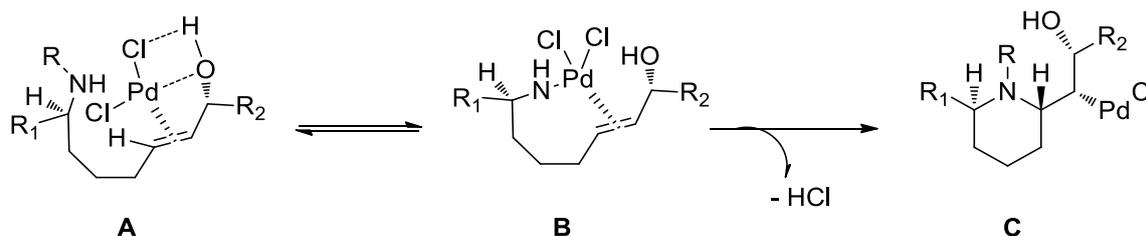


Schéma 149

Le mécanisme de la réaction mettant en jeu le catalyseur à base d'or est légèrement différent (Schéma 150). Tout d'abord il y a formation d'un complexe Au(I)- π alcène selon un intermédiaire cyclique chaise plaçant le substituant benzyle de l'amine en équatorial et la chaîne portant le groupement hydroxyle en axial. L'addition nucléophile de l'amine sur la double liaison activée suivie par un transfert de proton de l'amine vers l'alcool forme l'intermédiaire C. La β -élimination d'une molécule d'eau et du catalyseur produit le produit désiré dans un très bon excès énantiomérique. Ce mécanisme est confirmé par Aponick deux ans plus tard.²⁵¹

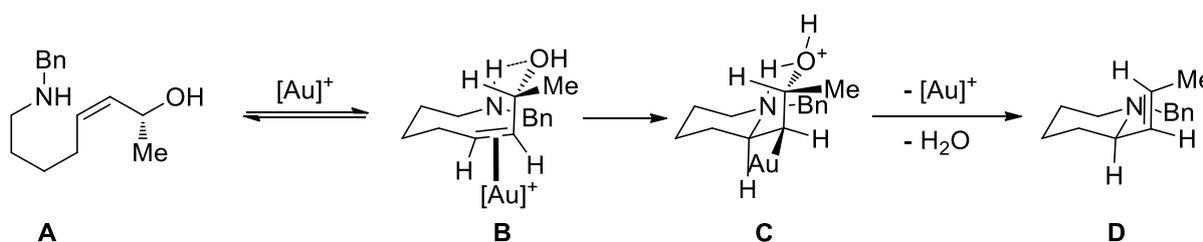


Schéma 150

Kawai et Uenishi ont publié une série d'articles décrivant la synthèse de tétraisoquinolines par une catalyse au triflate de bismuth (Schéma 151).^{252,253,254,255,256} la réaction peut être réalisée avec d'autres métaux tels que le palladium, le fer, l'étain, le gallium et autres métaux relativement durs. Les substituants présents sur le cycle benzénique affectent grandement le rendement et le ratio énantiomérique de la réaction. Le passage d'un substituant méthoxy de la position 7 à la position 6 fait gagner en rendement, mais perdre toute information chirale. Le

²⁵¹ Ketcham, J. M.; Cardoso, F. S. P.; Biannic, B.; Piras, H.; Aponick, A. *Isr. J. Chem.* **2013**, 53 (11–12), 923

²⁵² Kawai, N.; Abe, R.; Uenishi, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (47), 6580.

²⁵³ Kawai, N.; Matsuda, M.; Uenishi, J. *Tetrahedron* **2011**, 67 (45), 8648

²⁵⁴ Kawai, N.; Abe, R.; Matsuda, M.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2011**, 2102

²⁵⁵ Kurata, K.; Inoue, K.; Nishimura, K.; Hoshiya, N.; Kawai, N.; Uenishi, J. *Synthesis*. **2015**, 47 (9), 1238

²⁵⁶ Hoshiya, N.; Noda, K.; Mihara, Y.; Kawai, N.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (15), 7790

mécanisme de la réaction est un processus de type SN_2' *syn*, la réaction passant par un complexe de bismuth coordonné au carbonyle et au groupement hydroxyle. Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de divers alcaloïdes tels que la trolline, la schulzeine B ou la crispine A.

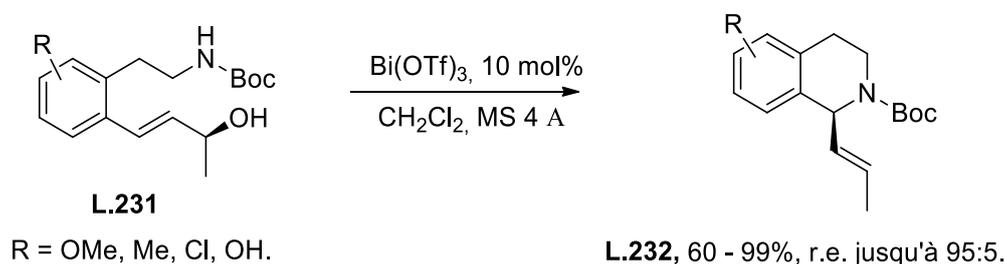


Schéma 151

La réaction fonctionne également avec les dérivés allyliques chlorés et des amines non activées permettant de produire des cycles à 5 et 6 membres dans des rendements allant de 82 à 99% grâce à une catalyse au palladium et un ligand à base de titane.²⁴⁶ D'autres exemples utilisant l'or²⁵¹ ou le ruthénium²⁵⁷ ont également été décrit.

Les réactions de type Tsuji-Trost sont très variées et efficaces. Elles permettent l'utilisation de divers dérivés allyliques et métaux de transitions pour la synthèse de composés cycliques azotés dans de bons rendements et l'induction d'une information chirale. Elles permettent également la synthèse d'azépanes, là où d'autres méthodes se sont avérées vaines.

Bien qu'il existe de nombreux exemples de construction de cycles azotés de manière catalytique, à ce jour, aucune méthode de construction de cycles azotés à 5, 6 ou 7 chaînons à partir de dérivés fluorés n'a été décrite. De plus, de façon assez surprenante le platine ne semble pas avoir fait l'objet d'une attention particulière à cette fin. Notre méthode pourrait donc constituer un précédent en la matière.

1. Retrosynthèse.

Ces motifs cycliques **R.12** pourraient provenir d'un composé fluoré acyclique **R.13** portant une chaîne latérale aminée de longueur adéquate aux largeurs de cycles visées. Ce dernier serait quant à lui, l'application directe de la méthodologie développée au cours du chapitre 2 et serait obtenu par réaction de métathèse croisée d'un composé fluoré de type amide et d'une oléfine

²⁵⁷ Seki, T.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 608

aminée d'une longueur de 5 à 7 carbones afin d'accéder aux tailles de cycles souhaitées. Le composé fluoré serait l'application du premier chapitre de la thèse.

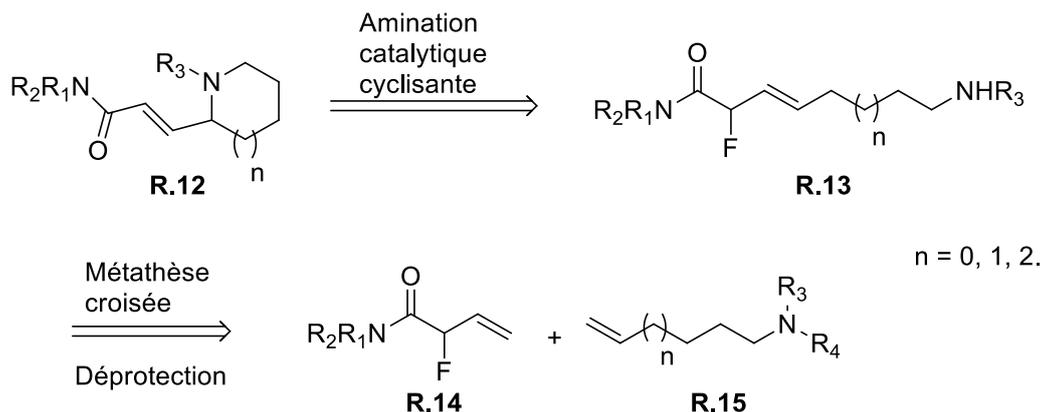


Schéma 152

2. Accès aux cycles à 5 chaînons.

La première étape consiste à choisir la bonne chaîne latérale à introduire par réaction de métathèse croisée sur notre motif fluoré issu du premier chapitre de cette thèse. Notre choix s'est porté sur une chaîne portant une amine protégée à la fois sous forme de carbamate et par un groupement α -méthyle benzylamine. Ces deux groupements orthogonaux pourront permettre la déprotection sélective du $-Boc$ ultérieurement. L'utilisation d'un groupement protecteur $-Boc$ est ici indispensable au bon déroulement de la réaction de métathèse croisée. En son absence, la réaction n'a tout simplement pas lieu. Nous avons choisi de nous baser sur le motif amide fluoré $-CONH_2$ (**25**) puisqu'il s'agit du motif le plus simple et le plus rapide à synthétiser. La réaction de métathèse croisée fonctionne dans ce cas extrêmement bien et permet d'obtenir l'oléfine disubstituée (E) sous forme de deux diastéréoisomères en 82% de rendement.

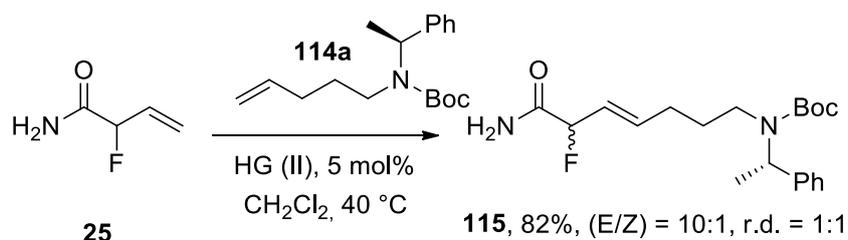


Schéma 153

Le composé fluoré **115** est ensuite déprotégé dans des conditions standard de déprotection du groupement $-Boc$, en présence de TFA à ta dans le dichlorométhane et suivie par CCM. Cette

étape est réalisée en excellent rendement, sans impacter le ratio (E/Z) ni le ratio diastéréoisomérique.

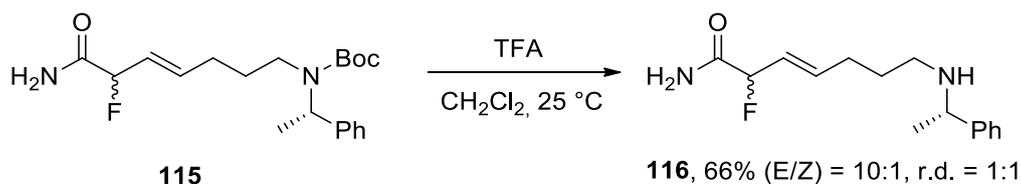


Schéma 154

L'étape d'amination catalytique que nous avons développée en série intermoléculaire est effectuée sur le mélange de diastéréoisomères **116**. Le composé cyclique **117** est alors obtenu dans un rendement de 86% à 65 °C dans le THF après 16 h selon les mêmes conditions que celles utilisées pour le développement en série acyclique. À ce stade, les diastéréoisomères sont clairement séparables. Nous aurions pu également séparer le mélange à l'étape précédente, mais la forte polarité du composé rend les étapes de purifications sur colonne chromatographique difficiles. On remarque que le ratio diastéréoisomérique reste inchangé, le groupement protecteur chiral n'ayant alors aucune influence sur celui-ci. Ceci reste en accord avec les résultats en série acyclique.

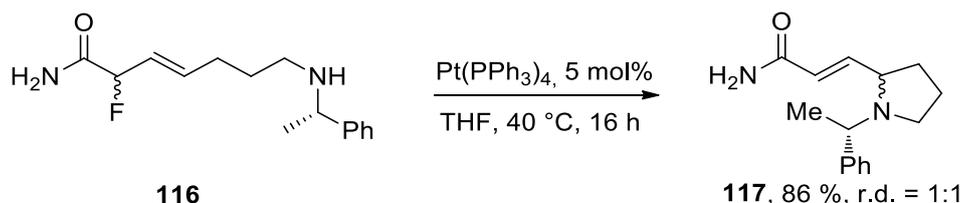


Schéma 155

3. Accès aux cycles à 6 chaînons

De la même manière que précédemment, une chaîne latérale comportant un alcène terminal et un groupement amine protégé par l' α -méthylbenzyle et un Boc a été choisie. La réaction se déroule de façon similaire à précédemment et permet d'obtenir le fluoré **118** en 81% de rendement.

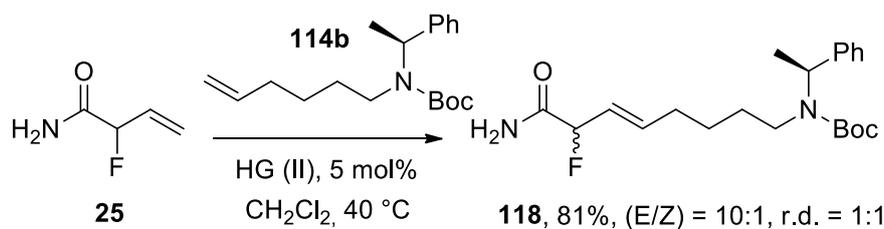


Schéma 156

Le groupement –Boc est alors ôté par l'utilisation de TFA dans le dichlorométhane à 25 °C. La réaction est suivie avec attention par CCM pour éviter tout risque d'hydrolyse de l'amide en acide et permet de produire l'amine disubstituée **119** en un rendement de 95%.

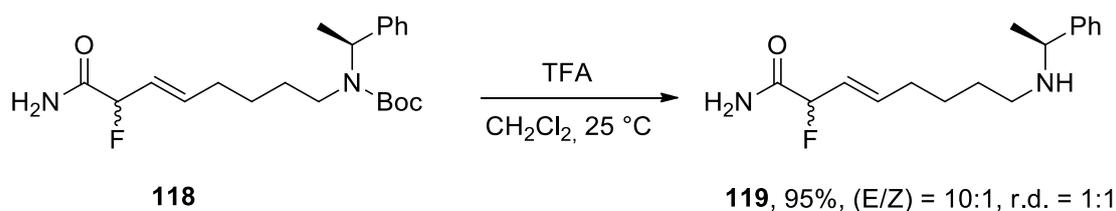


Schéma 157

L'étape de cyclisation reste principalement inchangée, mise à part l'augmentation de la température de réaction à 65 °C. Le produit cyclisé **120** est obtenu sans encombre en 77% de rendement. Rendement inférieur aux 86% obtenus, lors de la formation du cycle à 5 chaînons à une température de 40 °C. La formation du cycle à 5 chaînons semble donc favorisée. L'accès du nucléophile aminé au site catalytique notamment à la position γ -de l'amide est sans doute favorisé.

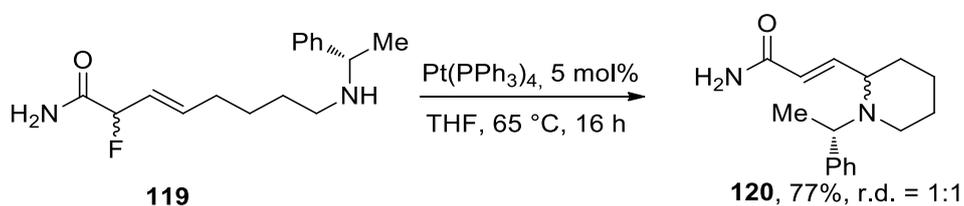


Schéma 158

4. Accès aux cycles à 7 chaînons

La même stratégie de synthèse a été utilisée dans le cas de la formation du cycle à 7 chaînons. Le rendement obtenu est dans ce cas-là nettement inférieur à ceux obtenus dans le cas du cycle à 5 et 6. La proximité de la double liaison avec le motif aminé -Boc protégé semble être un facteur important pour le rendement de la réaction.

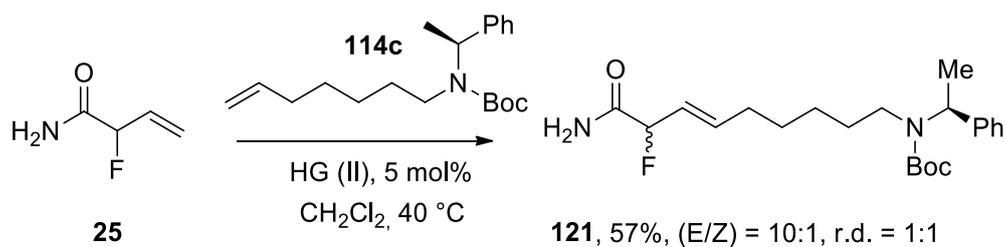


Schéma 159

De la même manière l'amine est déprotégée de son –Boc en 81% en faisant tout aussi attention à l'éventuelle hydrolyse de l'amide.

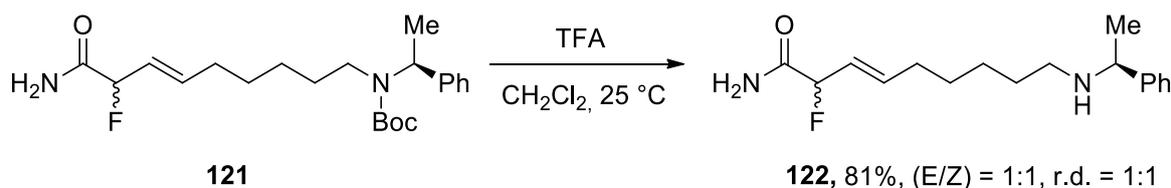


Schéma 160

Malgré nos efforts, la cyclisation du cycle à 7 chaînons est infructueuse. Même après 3 jours passés à 65 °C, la réaction de cyclisation ne se produit pas. À la place est récupéré un produit non fluoré et non cyclique. Ce produit, non caractérisé semble être le produit **124** (Figure 69).

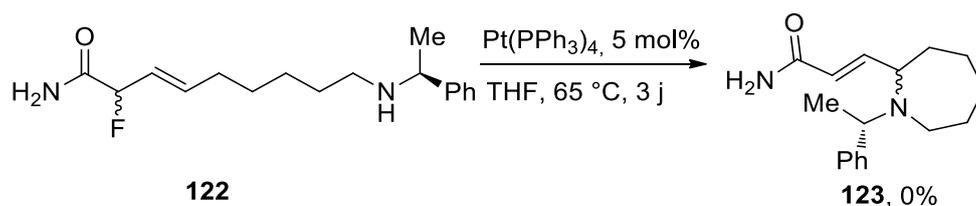


Schéma 161

Ce composé nous indique donc que l'insertion du platine s'est bien produite, mais que le nucléophile n'a pu être introduit. Notre hypothèse est que l'angle d'attaque du nucléophile est différent des angles d'attaques des cycles à 5 et 6 de par la longueur plus importante de la chaîne. Cet angle est alors bloqué par le motif α -méthyle benzylamine très encombrant empêchant la réaction de se produire.

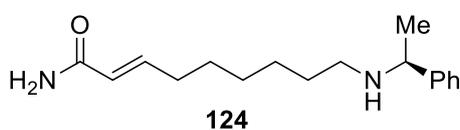
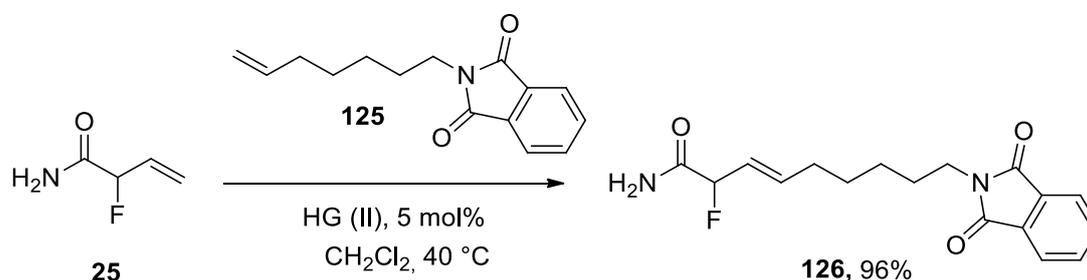
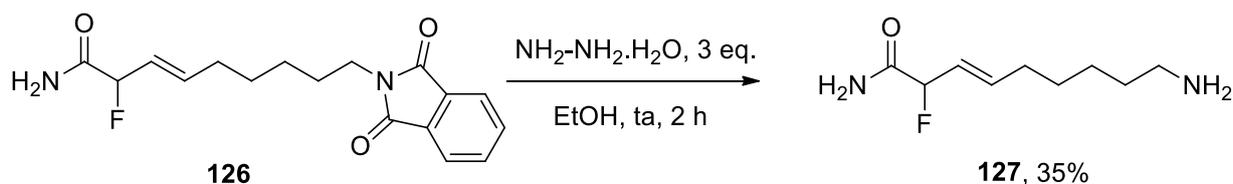


Figure 69

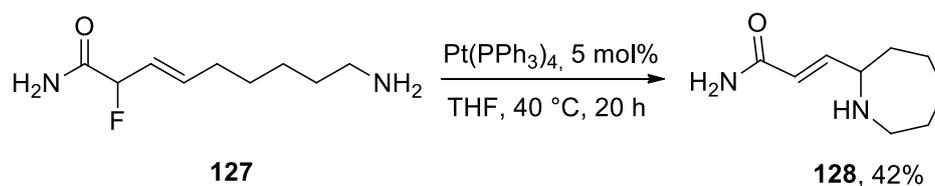
Afin de tester cette hypothèse, une nouvelle stratégie de synthèse a été envisagée. Une oléfine possédant une amine protégée par un phtalimide est insérée dans un rendement quasi quantitatif sur le dérivé fluoré **25** dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment. L'oléfine a été synthétisée en une étape par réaction de Mitsunobu entre l'alcool insaturé et le phtalimide.



Le phtalimide est ensuite déprotégé au moyen d'hydrate d'hydrazine. Le rendement faible obtenu de 35% peut s'expliquer par la purification difficile du composé, du fait de sa très forte polarité, très similaire à la polarité du résidu de phtalimide obtenu après déprotection. Deux à trois colonnes chromatographiques ont été nécessaires afin de purifier ce produit. Il est sans doute possible d'optimiser le procédé par recristallisation par exemple.



La réaction de cyclisation du composé **127** comportant une amine primaire est alors possible en 42% de rendement dans les conditions réactionnelles usuelles. Cela prouve le rôle néfaste que joue l' α -méthyle benzylamine sur la réaction de cyclisation. La cyclisation à 7 membres est généralement moins favorable que celles à 6 membres, expliquant le rendement faible obtenu.



Nous avons démontré que cette méthodologie était applicable en série intramoléculaire à la synthèse de cycles à 5, 6 et 7 chaînons. Nous souhaitons maintenant démontrer le potentiel d'application de cette méthodologie à des synthèses plus longues d'alcaloïdes comme les pyrrolizidines, indolizidines et stémonas. Notre choix s'est porté sur la synthèse d'indolizidines, et plus particulièrement de la coniceine, un alcaloïde fréquemment utilisé pour l'illustration de méthodologies.



Figure 70

5. Synthèses existantes de la coniceine.

La coniceine (Figure 70) est un alcaloïde simple par sa structure et de petite taille ($M = 125.21 \text{ g.mol}^{-1}$). Elle est le représentant le plus simple des alcaloïdes de la famille des indolizidines comprenant de nombreux représentants.²⁵⁸

Elle a fait et fait toujours l'objet d'un fort intérêt de la part de nombreux chimistes qui se servent de cet exemple pour illustrer la viabilité des méthodologies qu'ils développent. Ainsi, plus de 75 publications relatent la synthèse de la coniceine. Il serait trop long de toutes les citer, seuls quelques exemples seront discutés dans cette partie.

La première synthèse de la coniceine remonte à la publication de Boekelheide et Rothchild dont l'étape clé de cyclisation est réalisée grâce à une réduction au nickel de Raney dans l'éthanol dans un très bon rendement considérant le nombre d'étapes réalisées en une transformation. La synthèse n'est malheureusement pas énantiosélective.²⁵⁹

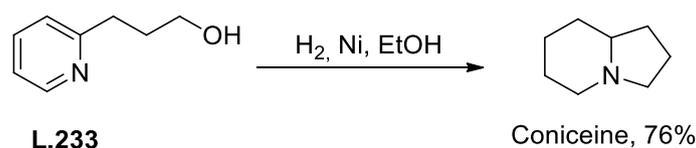


Schéma 165

²⁵⁸ Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22 (5), 603

²⁵⁹ Boekelheide, V.; Rothchild, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70 (2), 864

L'étape clé pour la formation de la coniceine est bien souvent la formation du second cycle. Le groupe d'Edwards réalise l'insertion transannulaire racémique à partir du N-chloroazacyclononane en 68% de rendement.

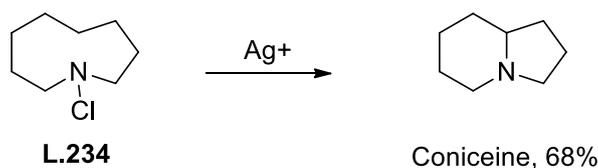


Schéma 166

Plus récemment, des synthèses énantiosélectives ont été développées. On peut par exemple noter celle du groupe de Meyers qui après installation de deux chaînes allyles sur un γ -lactame avec un bon ratio diastéréosélectif, réalise la seconde cyclisation à 6 chaînons grâce à une réaction de métathèse cyclisante dans d'excellents rendements. Les dernières étapes sont deux étapes que l'on retrouve dans de nombreuses synthèses de coniceines ; la double liaison résiduelle de l'étape de métathèse est réduite au moyen de $\text{Pd}(\text{OH})_2$, puis le γ -lactame est converti en simple amine cyclique grâce au LiAlH_4 .²⁶⁰

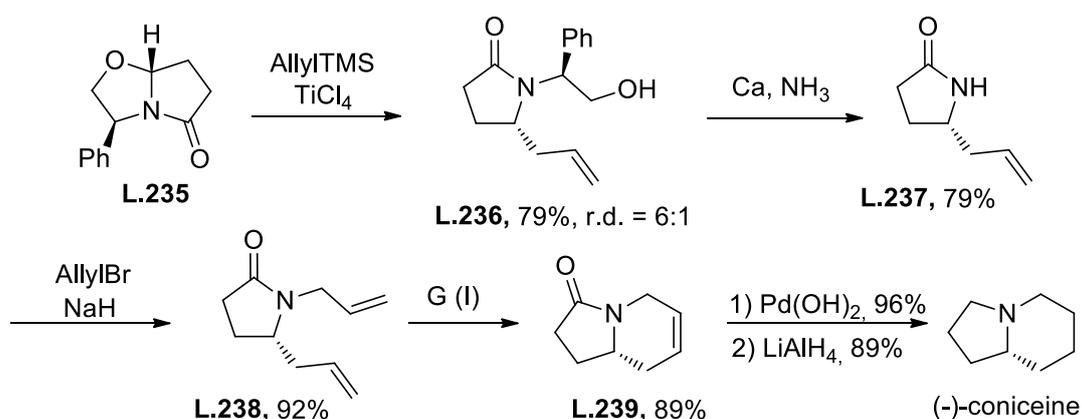
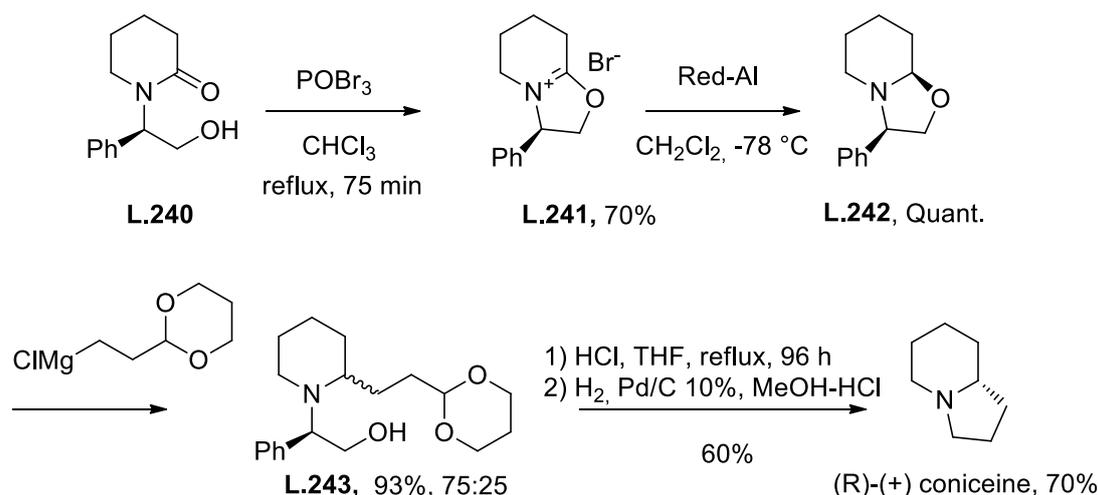


Schéma 167

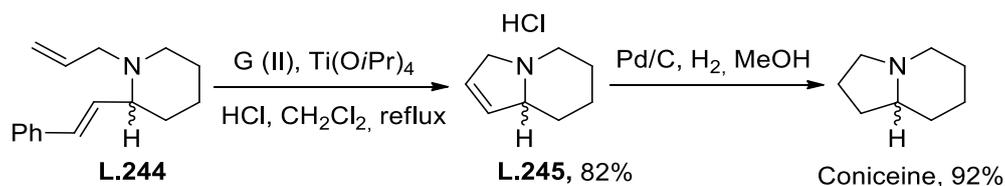
Un début de stratégie similaire est observé chez Juarez et Teràn partant d'un δ -lactame comportant le même groupement protecteur. Le composé est rapidement transformé en dérivé d'oxazoline correspondant après traitement au POBr_3 . Le composé subit alors une réduction diastéréosélective quantitative au moyen de Red-Al à basse température, un unique diastéréoisomère est obtenu. Le réactif de Grignard adéquat est alors introduit en excellent rendement. L'auteur explique la relative faible sélectivité par le manque d'encombrement

²⁶⁰ Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Chem. Commun.* **2000**, 22 (12), 1027

stérique généré par l'organomagnésien. Enfin l'aldéhyde est régénéré formant ainsi une imine qui est directement réduite après 96 h au moyen de Pd/C formant ainsi la (R)-(+)-coniceine.²⁶¹



Récemment, le groupe de Huang utilise également une étape de métathèse cyclisante permettant de former le cycle à 5 chaînons. L'emploi de catalyseur de Grubbs de seconde génération couplé à un acide de Lewis permet de produire la coniceine insaturée en 82% de rendement qui est ensuite réduite par hydrogénation catalytique produisant ainsi la coniceine sous forme racémique.²⁶² La synthèse du précurseur de **L.244** n'est pas décrite par les auteurs.



L'une des synthèses les plus récentes de la coniceine fait intervenir une étape clé de photocyclisation photosensibilisée au bleu de méthylène. La synthèse passe là encore par une étape d'hydrogénation de double liaison puis de réduction du motif lactame.²⁶³ Malheureusement, la synthèse n'est pas énantiosélective. L'intermédiaire aminofurane **L.249** est produit en 3 étapes à haut rendement à partir du furanol **L.246**. Celui-ci est converti en son

²⁶¹ Castro, A.; Ramírez, J.; Juárez, J.; Terán, J. L.; Galindo, A.; Gnecco, D. **2007**, *71* (12), 2699

²⁶² Huang, P.-Q.; Huang, Y.-H.; Wang, S.-R. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (3), 431

²⁶³ Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (14), 4605.

équivalent iodé de façon quasi quantitative, puis un motif azoture est introduit en 82% de rendement pour être réduit au LAH.

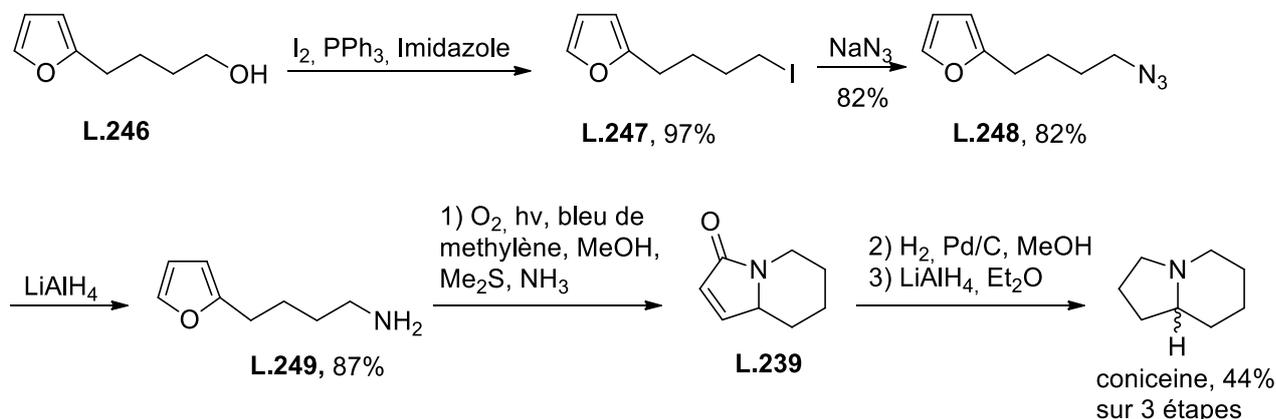


Schéma 170

La synthèse de Schneider passe par la réduction du motif lactame de l'intermédiaire **L.253**, grâce à l'emploi d'un hydrure puis d'éthérate de BF_3 et de triéthylsilane. L'amine est ainsi déprotégée de son groupement Boc, ce qui permet la formation du cycle lactame à 6 chaînons.²⁶⁴ L'intermédiaire γ -lactame est synthétisée de manière énantiosélective à partir d'une aldimine et d'un silyl acétal de vinylcetene en 3 étapes.

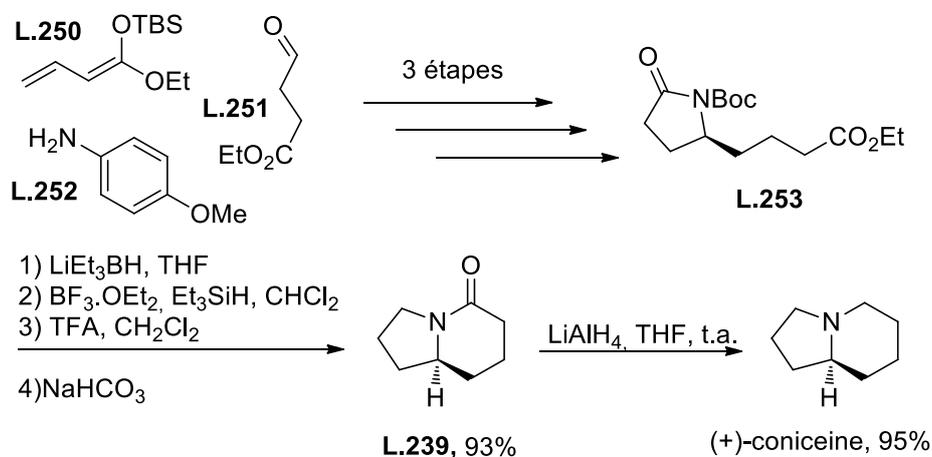


Schéma 171

²⁶⁴ Abels, F.; Lindemann, C.; Schneider, C. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20* (7), 1964

Comme on a pu le voir dans cette partie, toutes ces synthèses sont très différentes et originales. Elles font chacune intervenir des méthodologies très différentes, même si l'on retrouve des similarités fréquemment dans certaines synthèses. Ces synthèses passent souvent par l'obtention d'un intermédiaire de type lactame insaturé **L.239** (Figure 71).

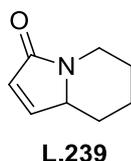


Figure 71

6. Rétrosynthèse envisagée

La simplicité de sa structure et l'absence de groupes fonctionnels font de la coniceine un challenge rétrosynthétique. Les premières déconnexions évidentes sont celles au pied de l'azote trisubstitué, ce qui laisse 3 choix de déconnexions. Enfin, des déconnexions sur le cycle à 6 ou à 5 chaînons peuvent être envisagées par l'emploi de métathèses cyclisantes par exemple. Le nombre de déconnexions envisageables est relativement élevé considérant la simplicité structurale de la molécule.

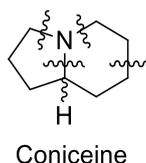


Figure 72

Afin d'illustrer au mieux notre méthodologie intramoléculaire, nous souhaitons baser notre approche sur le composé **124** et de démontrer que celui-ci permet d'accéder rapidement à la conicéine (Schéma 172).

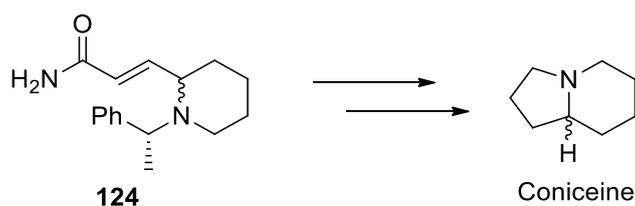


Schéma 172

La coniceine pourrait être obtenue par une séquence de réduction à partir du lactame **R.16**. Ces étapes ayant déjà été décrites dans la littérature de nombreuses fois, l'enjeu de la synthèse réside dans l'accès à ce motif. Celui-ci pourrait être obtenu par déprotection du groupement protégeant l'amine **R.17** et d'une hydrolyse de la partie amide de la molécule permettant ainsi la cyclisation. Ce motif amide α,β insaturé serait l'application de notre méthodologie développée au cours de ce chapitre.

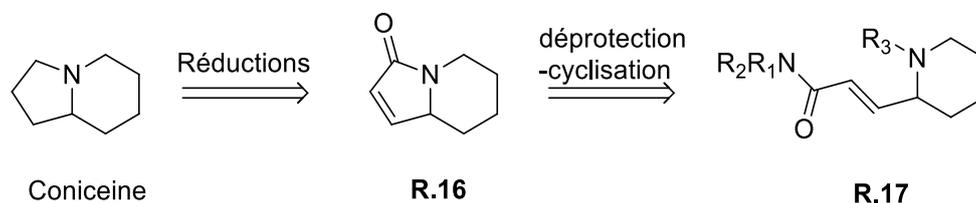


Schéma 173

7. Synthèse de la coniceine.

La synthèse de la coniceine repose sur l'utilisation d'un composé fluoré synthétisé dans la première partie de cette thèse. Notre choix s'est porté sur le motif amide libre $-\text{CONH}_2$. En effet, suivant la rétrosynthèse envisagée, la deuxième étape de cyclisation nécessitera certainement la formation d'un motif acide carboxylique qui est chose aisée à partir de l'amide libre.

Afin d'appréhender les conditions permettant la formation du γ -lactame **129**, nous avons réalisé la transformation sur le racémique. Un milieu réactionnel contenant une source de palladium actif, $\text{Pd}(\text{OH})_2$, du dihydrogène, et de l'acide acétique glacial sont nécessaires au bon déroulement de la réaction. Nous avons privilégié le $\text{Pd}(\text{OH})_2$ au Pd/C (10%) plus classique, car moins sujet à des inflammations spontanées, même si ce dernier peut être utilisé de façon similaire. Le rendement de 40% peut sembler faible, mais il s'agit en réalité d'un rendement sur 4 étapes, comprenant la réduction de la double liaison conjuguée à la partie amide de la molécule, de la déprotection du motif α -méthyle benzylamine ce qui permet à la dernière étape de formation du lactame en milieu acide de se produire.

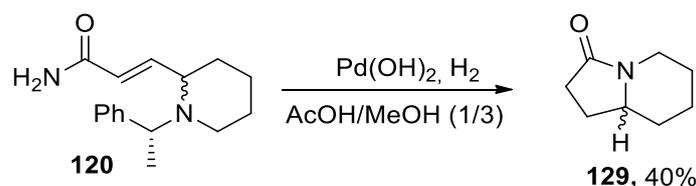


Schéma 174

Enfin, l'accès à la coniceine racémique est possible par la réduction du motif lactame **129** en 83% grâce au $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ dans le THF à ta, méthode de réduction plus douce que des réductions au LAH par exemple. La coniceine a été produite en 7 étapes de séquence linéaire ce qui en fait une des synthèses les plus rapides présentes dans la littérature à ce jour en un rendement global de 16%.

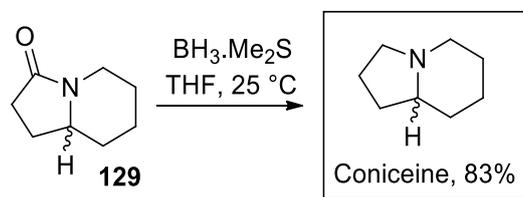


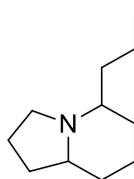
Schéma 175

Cette synthèse fait appel aux 3 méthodologies développées au cours des chapitres 1, 2 et 3 de cette thèse, c'est-à-dire à l'accès au composé fluoré **26**, à la métathèse croisée de ces composés dont le comportement n'était pas connu et enfin à la réaction de catalyse des composés fluorés allyliques en série intramoléculaire.

8. Application à la synthèse de l'indolizidine 167B

Cette méthodologie de synthèse intramoléculaire peut être étendue à d'autres alcaloïdes de types indolizidines en choisissant la chaîne adéquate lors de la réaction de métathèse croisée.

L'indolizidine 167B fait partie de la même classe d'alcaloïdes que la coniceine et a été isolé de la peau de la dendrobatidae, une grenouille aussi appelée « grenouille à flèches empoisonnées ». ²⁶² Ses premières synthèses totales racémiques ont été réalisées en 1940 et 1988 et sa première synthèse énantio pure en 1990. ²⁶³



indolizidine 167B

Figure 73

De façon similaire à la coniceine, l'oléfine portant la chaîne propyle latérale de configuration (S) est installée au moyen d'une réaction de métathèse croisée catalysée par le catalyseur de

Hoveyda-Grubbs de seconde génération. Le produit **131** est ainsi formé sous forme d'un mélange de diastéréoisomères de ratio 1:1 en 64% de rendement non optimisé. Les produits de départ peuvent être récupérés aisément même si l'oléfine portant la copule d'Ellman a tendance à dimériser très rapidement.

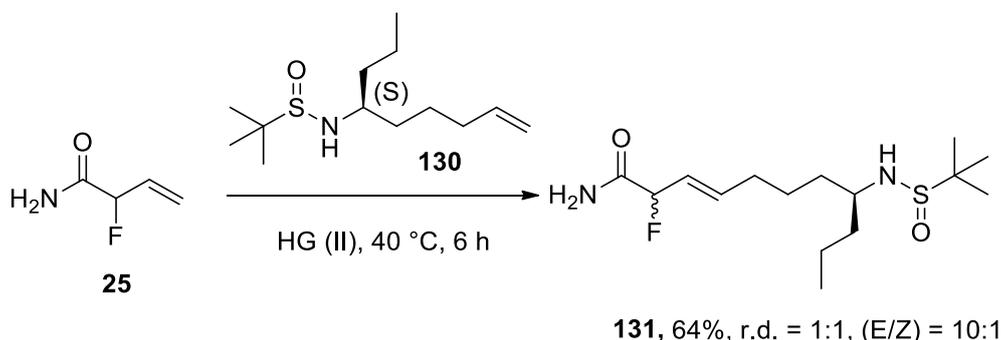


Schéma 176

Cette chaîne a été synthétisée aisément en deux étapes à partir de l'aldéhyde adéquat fraîchement distillé. Tout d'abord, la copule d'Ellman (S) est introduite sur l'aldéhyde pour former le dérivé d'imine correspondant dans des conditions amplement décrites dans la littérature.²⁶⁴ Il est ensuite alkylé en 88% de rendement par un organomagnésien fraîchement préparé dans les mêmes conditions que celles utilisées par Wolfe.²⁶⁵

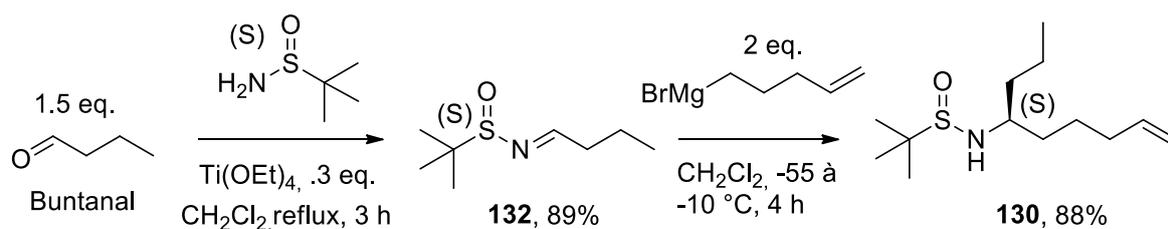


Schéma 177

La copule d'Ellman est ôtée du composé fluoré **131** par un simple traitement au HCl (4N) dans le dioxane. L'utilisation d'un acide non-aqueux est ici essentielle. Un acide aqueux favoriserait la formation du dérivé acide carboxylique à partir de l'amide et rendrait les purifications ultérieures extrêmement difficiles.

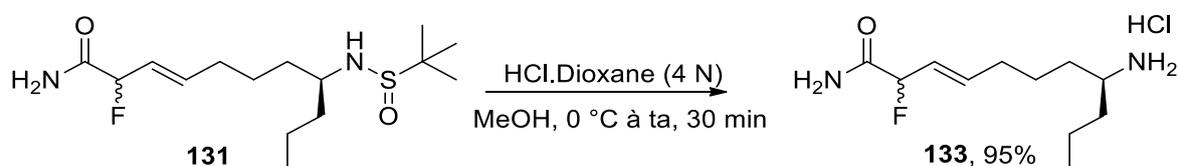


Schéma 178

La réaction d'amination cyclisante est alors réalisée de la même manière que pour la coniceine, dans le THF à 40 °C en utilisant une forte charge catalytique de catalyseur. Le sel résiduel de HCl issu de l'étape préalable de déprotection rend l'emploi d'un équivalent de triéthylamine indispensable, sans quoi la réaction n'a pas lieu. Le composé cyclique **134** est ainsi formé dans un rendement moyen toutefois.

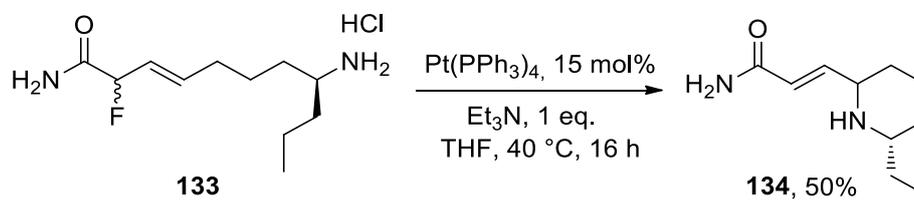


Schéma 179

Le temps nous ayant fait défaut, les étapes nécessaires à la synthèse de l'indolizidine 167B seront réalisées ultérieurement. Seules deux étapes sont nécessaires, et ont déjà été développées auparavant. Il s'agit de l'étape de réduction/cyclisation permettant l'accès au dérivé lactame, puis de l'étape de réduction de ce lactame. Ces étapes ont déjà été effectuées sur la coniceine et ne devraient pas poser de problème majeur, tant la structure des deux alcaloïdes est similaire.

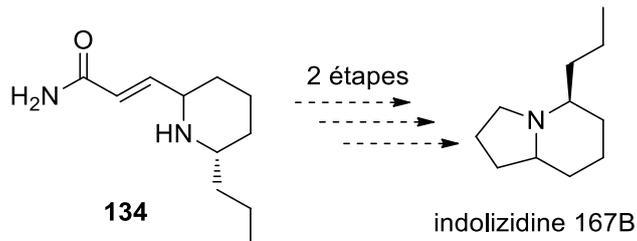


Schéma 180

VI. Conclusion

Dans ce dernier chapitre, nous avons étudié le comportement des motifs fluorés synthétisés au cours du chapitre 2 dans une réaction de catalyse au palladium ou au platine dans lequel le fluor joue le rôle de groupe partant. Ce sujet n'a été que très peu étudié par le passé. Peu de méthodes existent permettant l'accès direct à ces motifs γ -aminoamides- α,β -insaturés. Et aucune de ces méthodes n'utilise de catalyse, que ce soit sur des dérivés fluorés, des acétates ou des carbonates allyliques. La quasi-totalité des méthodes décrites passent par l'équivalent ester, nécessitant ainsi une étape supplémentaire de saponification/couplage pour accéder au motif souhaité.

Nous avons développé au cours de cette méthodologie une méthode fiable et large d'accès à des γ -aminoamides- α,β -insaturés en 4 à 5 étapes à partir de produits commerciaux.

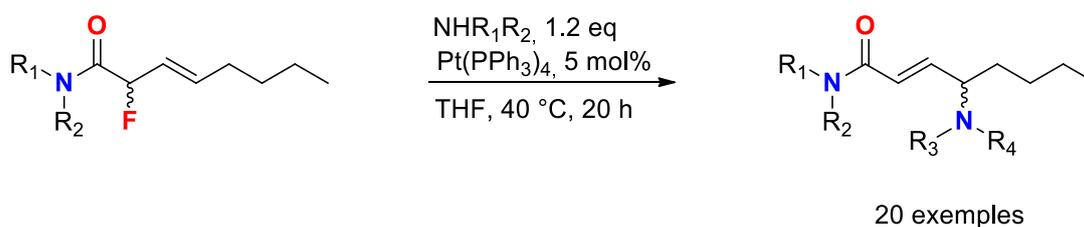


Schéma 181

De nombreux nucléophiles aminés peuvent être utilisés qu'ils soient aliphatiques, ou benzyliques, mono ou disubstitués, linéaires ou cycliques. Des nucléophiles plus fonctionnalisés comme des dérivés d'acides aminés peuvent également être employés. Nous avons étudié de nombreux solvants, polaires ou non, protiques ou aprotiques et avons déterminé que le platine était généralement meilleur que le palladium pour réaliser la transformation et que les solvants apolaires aprotiques étaient globalement plus efficaces, même si la réaction a pu être menée dans des solvants polaires et protiques.

La température joue un rôle crucial dans la réaction. Elle permet d'accélérer la cinétique de la réaction, lente à ta. Cependant augmenter la température au-delà de 40 °C diminue fortement la régiosélectivité de la réaction. Réaction propre

Cette méthodologie pourrait être d'intérêt en chimie pharmaceutique. En effet, elle donne accès à des dipeptides portant un motif accepteur de Michael, motif possédant une forte activité biologique. L'utilisation de méthylamine en tant que nucléophile dans la réaction donne accès à des dipeptides portant un amide méthylé actuellement recherché pour ses propriétés

pharmacocinétiques (Figure 74). Cette méthodologie pourrait être de choix pour la synthèse de peptidomimétiques notamment.

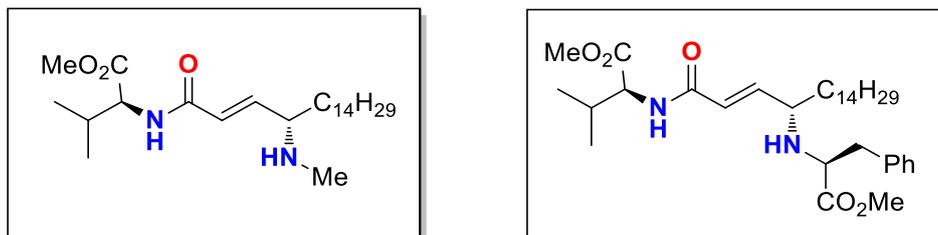


Figure 74

La méthodologie a ensuite été étendue au niveau intramoléculaire. Différentes tailles de cycles ont été réalisées (5 – 7). Afin d'illustrer au mieux les capacités de cette méthodologie, une cible originale a été trouvée sous la forme de la coniceine (Figure 75). Le mélange racémique a été synthétisé en 7 étapes et en un rendement global de 16% en faisant appel aux trois méthodologies développées au cours de cette thèse.

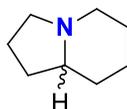
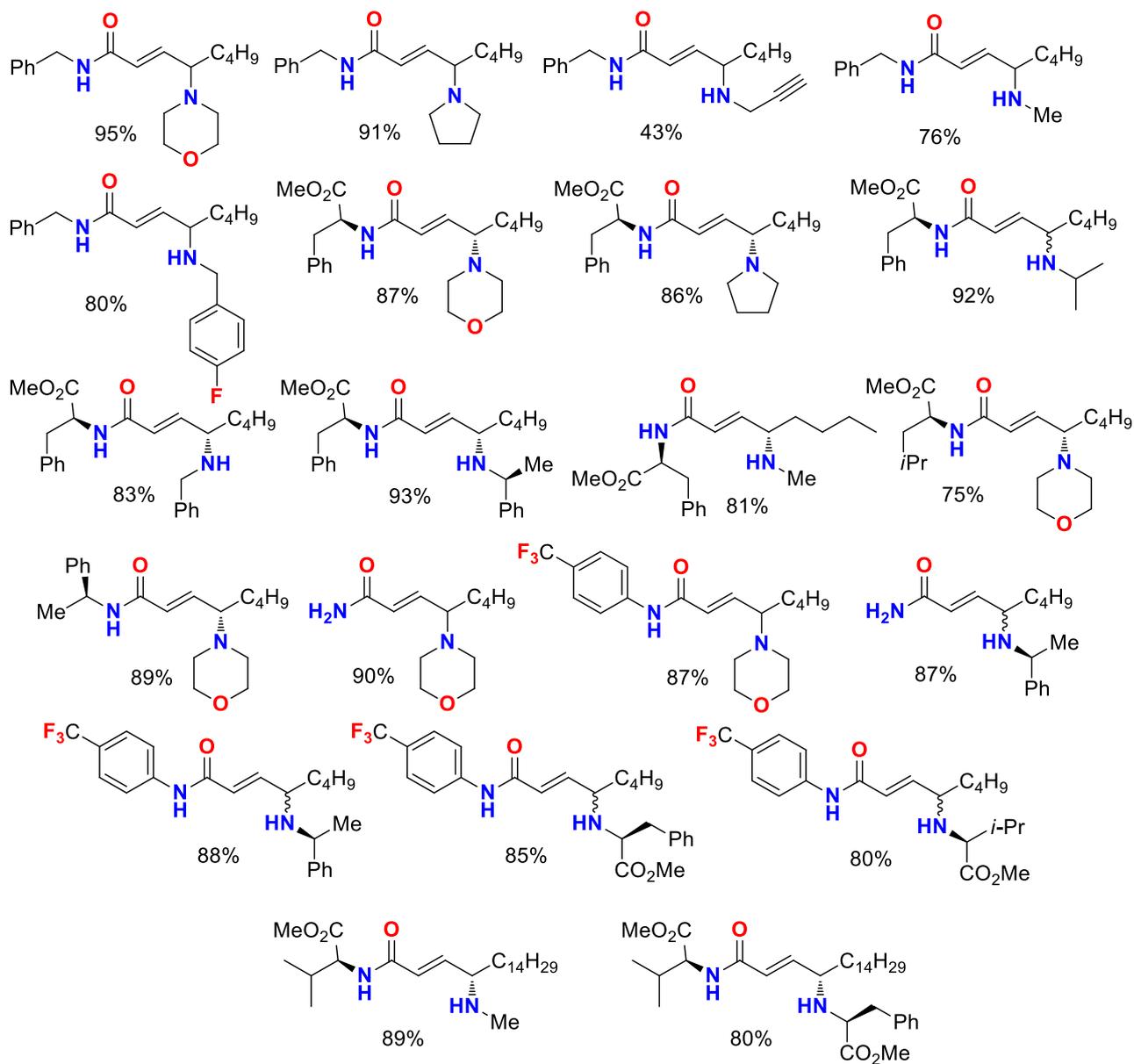


Figure 75

VIII. Produits synthétisés au cours du chapitre 3



Conclusion et Perspectives

I. Conclusion

Lors de cette thèse, nous avons cherché à développer une méthode originale d'accès aux motifs carbonylés α -fluorés- β,γ -insaturés. Cette méthode devait remplir un certain nombre de critères. Elle devait être une méthode présentant des conditions réactionnelles douces, n'utilisant pas de base forte afin d'avoir une grande tolérance fonctionnelle et de permettre son application au plus grand nombre de substrats possibles, notamment aux dérivés d'acides aminés.

Cette méthode a pris la forme d'une fluoration électrophile de dérivés d'allyles silanes et plus particulièrement de dérivés amides provenant d'amines de type anilines, benzylamines, oxazolidinones et de différents acides aminés extrêmement intéressants d'un point de vue synthétique.

Ces conditions réactionnelles, 6 heures à 80 °C dans l'acétonitrile et l'utilisation de 1,5 équivalent de Selectfluor remplissent l'objectif de tolérance fonctionnelle que nous nous étions fixé. Elles ont en effet permis de réaliser la fluoration de motifs comportant des esters méthyliques, d'alcools protégés, de peptides, d'oxazolidinones et d'amides libres. 18 exemples de fluoration de motifs amides variés ont été réalisés montrant la grande versatilité de la méthode. Seule la fluoration d'un motif amide disubstitué acyclique a échoué (Schéma 182).

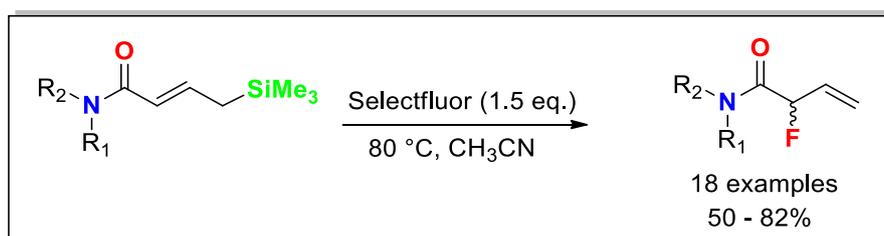


Schéma 182

Cette méthode constitue à ce jour la seule méthode permettant l'accès direct à des motifs amides α -fluorés- β,γ -insaturés quel que soit le type de fluoration et constitue une avancée certaine, notamment pour l'accès à de nouvelles classes de peptidomimétiques.

Dans le même souci d'accès à une plus grande diversité moléculaire, nous avons ensuite souhaité, développer la réaction de métathèse croisée des motifs fluorés synthétisés au cours du chapitre 1 de cette thèse. Ainsi plus de 21 exemples de métathèse croisée ont été réalisés, en faisant varier à la fois la partie amide de la molécule, mais aussi la nature de l'oléfine partenaire,

pouvant être alkyle, alcool protégé, tosylé, acétylé, ou même libre. D'autres oléfines de types amine protégées ont également été utilisées, mais sont présentées dans le chapitre suivant. Les catalyseurs à base de ruthénium de seconde génération sont les plus efficaces, le meilleur étant le catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération HG (II) (Schéma 183).

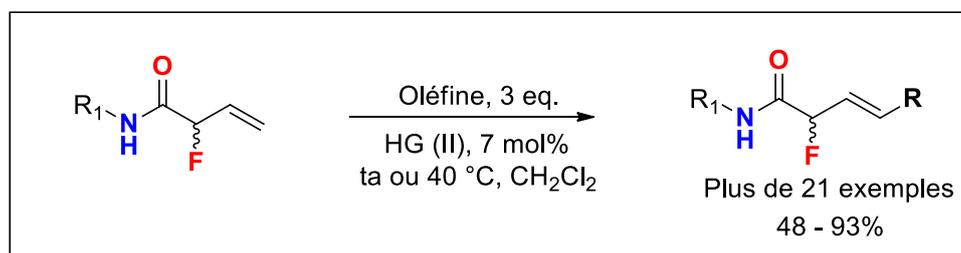


Schéma 183

Les réactions de métathèses de fluorures allyliques sont très peu connues dans la littérature avec moins de 12 publications à ce jour et aucune ne présentait des fluorures allyliques comportant un groupement fortement électroattracteur comme nos motifs amides. Cette méthodologie constitue donc une avancée dans ce domaine puisqu'elle démontre que la métathèse croisée de fluorures allyliques même appauvris en électrons est une stratégie envisageable. Nous avons déterminé que nos oléfines fluorées étaient de type II voire III selon la classification de Grubbs.

Afin d'illustrer l'impact des méthodologies réalisées au cours des chapitres 1 et 2 de cette thèse, des cibles originales ont été choisies. Ces cibles fluorées ont été dérivées de la symbioramide. Leurs synthèses ont été réalisées en 5 étapes (5,7% et 4,9%) pour les deux isomères de la fluorosymbioramide et en 8 étapes (1,9%) pour la synthèse d'un isomère de la dehydrofluorosymbioramide (Figure 76). Ces synthèses prouvent le potentiel d'application des méthodologies développées au cours des deux premiers chapitres à la synthèse de molécules actives.

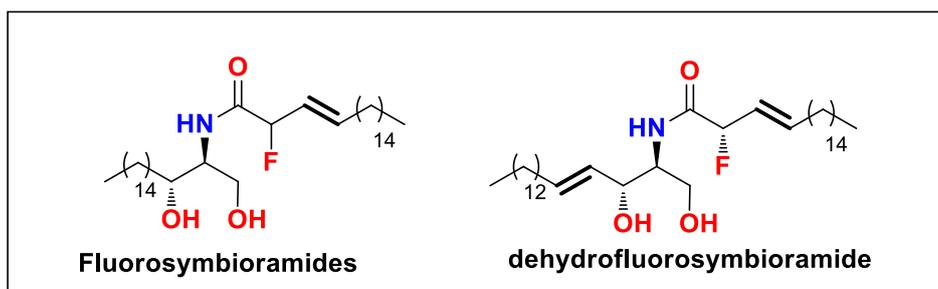


Figure 76

Le troisième axe de cette thèse visait à étudier la réactivité des motifs fluorés découlant des deux premiers chapitres notamment vis-à-vis des réactions catalysées par des métaux de transitions. La réaction alors développée a pris la forme d'une réaction apparentée à la réaction de Tsuji-Trost catalysée au palladium (0) ou au platine (0), le platine étant toutefois meilleur. La réaction donne uniquement le produit d'addition nucléophile en γ à 40 °C dans le THF. Le produit d'addition en α peut être obtenu en augmentant la température et en utilisant des solvants comme le toluène notamment. Nous avons également déterminé que la réaction était totalement stéréospécifique.

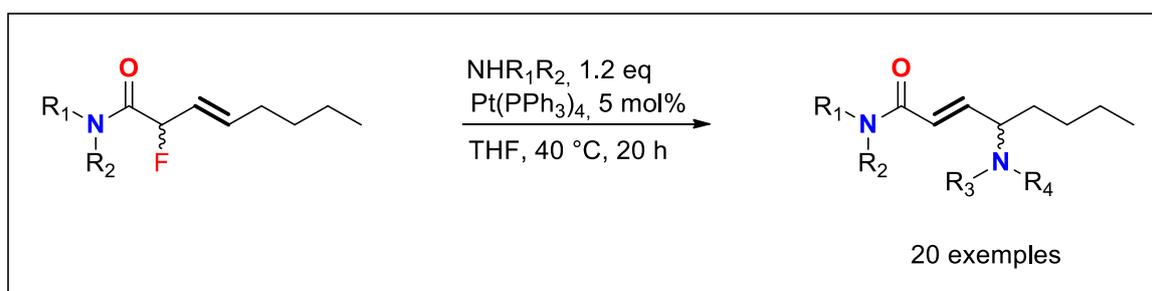


Schéma 184

À ce jour, peu de publications traitent de l'utilisation du fluor comme groupe partant, encore moins de la fonctionnalisation de motifs fluorures allyliques par abstraction du fluor. Ce travail constitue donc une avancée dans le domaine de la réactivité du fluor au sein d'un motif allylique. De plus cette méthode donne accès au motif γ -aminoamide insaturé en seulement 4 étapes efficaces de façon directe. La plupart des méthodes existantes sont plus longues puisqu'elles ne permettent de produire que le motif ester nécessitant alors 2 étapes supplémentaires de saponifications puis de couplage.

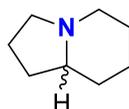


Figure 77

Afin d'illustrer les capacités de cette chimie et sa grande versatilité, nous avons choisi de réaliser la synthèse d'un alcaloïde, la coniceine grâce à cette méthode (Figure 77). Cette synthèse a été complétée grâce à l'extension en intramoléculaire de la méthodologie. Le mélange racémique a été synthétisé en 7 étapes et en un rendement global de 16% en faisant appel aux trois méthodologies développées au cours de cette thèse.

De plus, d'autres tailles de cycle ont été réalisées allant de 5 à 7 chaînons. Le cycle à 5 chaînons semble plus facile à former (86% de rendement), tandis que le cycle à 7 ne peut être formé que lorsque l'amine n'est pas substituée (Figure 78).

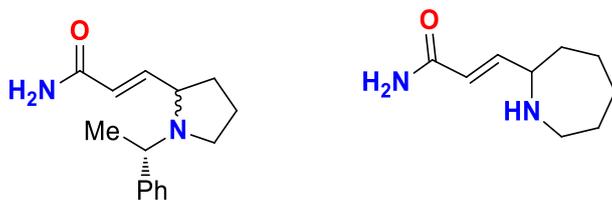


Figure 78

II. Perspectives

Nous avons déterminé que la fluoration électrophile réalisée au cours du premier chapitre était très peu diastéréosélective. Il semblerait que la stéréosélectivité de la réaction dépende très peu de la partie amide de la molécule. Ainsi, d'autres méthodes de fluoration pourraient être envisagées. Notamment l'utilisation d'une source de fluor portant l'information chirale (Schéma 185).



Schéma 185

Il a été démontré que la réaction de fluorodésilylation électrophile était compatible avec les dérivés carbonylés de type amide, mais également avec d'autres dérivés carbonylés, notamment les esters et les cétones (Schéma 186). Cet axe de recherche est actuellement en cours de développement dans notre groupe. En effet, les résultats préliminaires effectués à la fois sur les esters et les cétones démontrent la compatibilité de la méthode avec ces dérivés carbonylés.

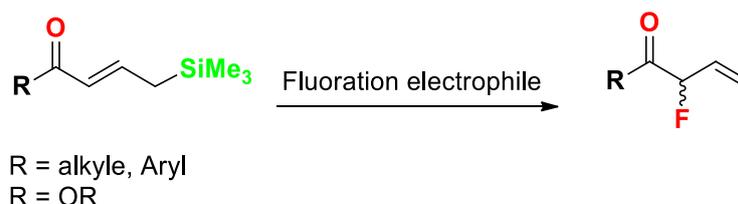


Schéma 186

Nous avons montré le potentiel de dérivatisation des composés amides α -fluorés- β,γ -insaturés par réaction de métathèse croisée, méthode qui permet d'augmenter grandement la diversité moléculaire en une seule étape. D'autres méthodes de dérivatisation peuvent être envisageables, telles que des méthodes d'oxydations (dihydroxylation, époxydation ou ozonolyse), mais également diverses réactions de type alkylations, hydrohalogénations ...

Les tests préliminaires effectués sur les fluorosymbioramides montrent leur faible solubilité rendant alors difficiles le reste des tests biologiques et pharmacocinétiques. L'incorporation de ces molécules au sein d'une prodrogue de type sucre tel que réalisé pour le KRN7000

évoqué au chapitre 2 pourrait permettre de résoudre ce problème (Figure 79).

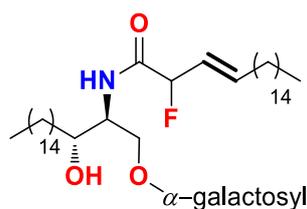


Figure 79

La réaction d'addition nucléophile développée au cours du chapitre 3 de cette thèse permet d'incorporer des nucléophiles aminés dans de bons rendements. Les réactions de Tsuji-Trost et assimilées permettent l'utilisation de bien d'autres types de nucléophiles. La méthodologie que nous avons développée est certainement compatible avec d'autres nucléophiles également, notamment des nucléophiles à base de soufre, d'oxygène ou de carbone comme des malonates.

De plus nous avons vu que la réaction était stéréospécifique. Le développement d'une version énantiosélective de la réaction par utilisation d'un catalyseur chiral est en cours d'étude dans notre groupe actuellement.

Concernant les applications synthétiques, une approche claire reste à trouver vers l'accès aux motifs bicycliques (Figure 80), notamment de manière énantiosélective.

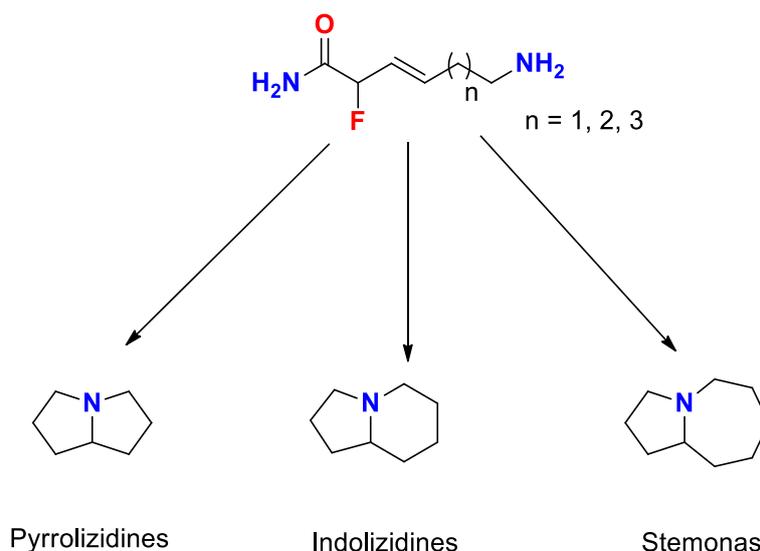


Figure 80

Cette méthode pourrait alors être appliquée à la synthèse d'alcaloïdes de type indolizidines plus complexes et fonctionnalisés comme l'indolizidine 209D ou la lentiginosine.

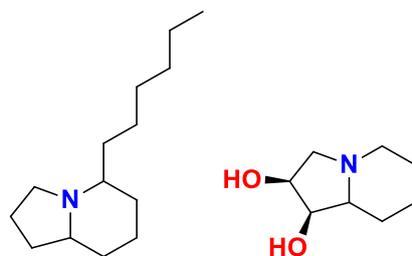


Figure 81

Cette méthodologie d'amination pourrait par ailleurs servir à la synthèse de molécules actives telles que la syringoline et de la thalassospiramide présentées dans l'introduction du chapitre 3 (Figure 82). Dans le cas de la syringoline, la méthodologie servirait à créer le macrocycle tandis que pour la thalassospiramide elle permettrait de greffer la chaîne latérale au motif macrocyclique.

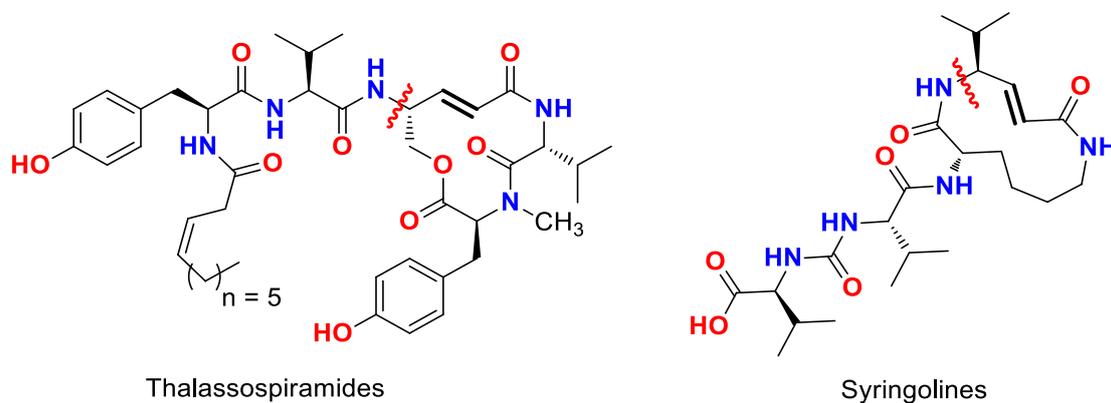


Figure 82

Schéma récapitulatif des projets réalisés au cours de cette thèse.

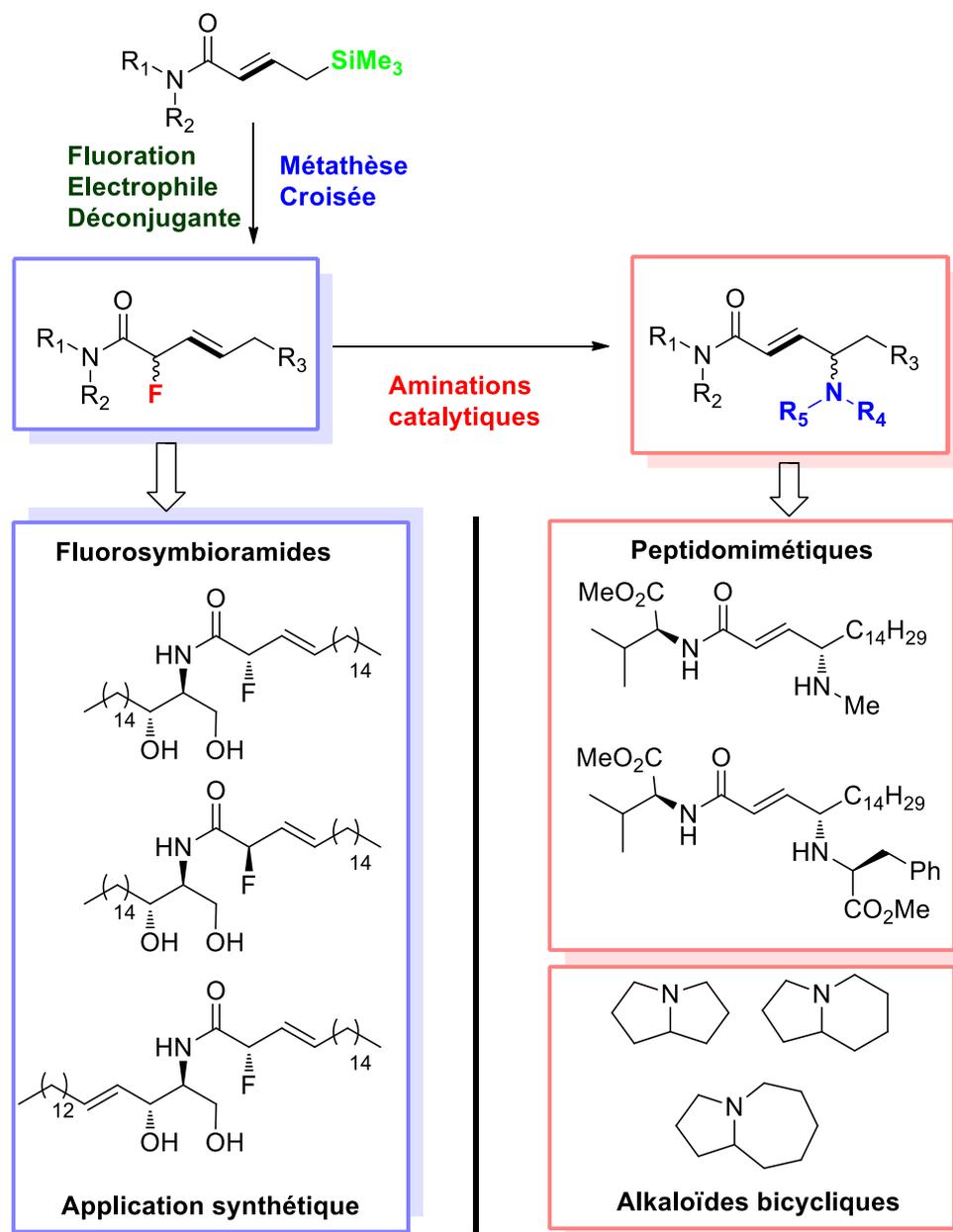


Figure 83

Experimental section

I. General Methods and Materials

1. Solvents and reagents

All reactions were conducted under an argon atmosphere and oven flamed glassware was used. Methylene chloride was distilled over calcium hydride under a nitrogen atmosphere. THF and toluene were distilled over sodium using benzophenone as indicator under a nitrogen atmosphere. All other solvents and commercially available reagents were used as received unless specified otherwise.

2. Purifications

Reactions were monitored by TLC performed using 0.25 mm E. Merck 5735 Kieselgel silica gel coated aluminum plates (60 F₂₅₄) using UV radiation (254 nm) as visualizing agent and using solutions of p-anisaldehyde–sulfuric acid–acetic acid in EtOH or KMnO₄–K₂CO₃ in water followed by heating as developing agent. Flash column chromatography was carried out under air pressure on Merck silica gel 40-60 mesh.

3. Analysis

¹H NMR ¹⁹F NMR (CPD) and ¹³C NMR spectra were recorded at 25 °C on a Bruker Avance 300 MHz (¹H), 282 MHz (¹⁹F) and 75 MHz (¹³C), and calibrated using solvent as internal standard (¹H: CDCl₃ 7.26 ppm; ¹³C CDCl₃ 77.16 ppm). Splitting patterns are abbreviated as follows: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet (m), broad (br), or a combination of these. IR spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer using a ZnSe plate (ATR). High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Thermo Finnigan MAT95XP and accurate to ± 0.001.

II. General procedures

General Procedure for Deconjugative Electrophilic Fluoration of γ -Silyl Butenamides

Procedure A

A solution of allyltrimethylsilane (1 eq.) and Selectfluor (1.5 eq.) in acetonitrile (0.2M) was heated to reflux under argon. After completion, reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel to give the products 4a-o.

General procedure for the Cross-Metathesis of allylic fluoride.

Procedure B

In a flask, allylic fluoride **X** (1 eq.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (5 ml). Then the partner olefine (1.5 - 3 eq.) and 2nd generation Hoveyda-Grubbs catalyst (7 mol%) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature or 40 °C for 24 hours. The solution was concentrated under vacuum and the crude was directly purified over silica gel to give the corresponding product fluoroamide **X**.

General procedure for the Grignard addition.

Procedure C

To a solution of Weinreb amide (1 eq.) in THF was added the adequate Grignard reagent (2 eq.) slowly at 0 °C. The reaction mixture was warmed to r.t. and stirred until TLC showed complete conversion. The reaction mixture was then quenched with NH_4Cl . The reaction mixture was

then extracted with AcOEt. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel.

General procedure for the diastereoselective reduction of sphingosines derivatives.

Procedure D

A solution of ketone **X** (1 eq.) in EtOH (0.03M) was cooled to -78°C. LiAlHOrBu (1M in THF) (6 eq.) was added dropwise and stirred during 6 hours. The reaction was then warmed up to r.t. and quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution and extracted with Et₂O (3x). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Resulting crude was purified over silica gel.

General procedure for the Boc déprotection.

Procedure E

To a flask containing the protected amine (1 eq.) in CH₂Cl₂ (0.2 M) was added TFA (3 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to r.t. and stirred until TLC showed complete conversion. The reaction mixture was then quenched carefully with saturated aqueous NaHCO₃ solution until pH was about 5. The reaction mixture was then extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel.

General procedure for the Cross-Metathesis of enones.

Procedure F

In a flask, olefine **X** (1 eq.) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (5 ml). Then the partner olefine (1.5 - 3 eq.) and 2nd generation Hoveyda-Grubbs catalyst (5 mol%) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature or 40 °C for 24 hours. The solution was concentrated under vacuum and the crude was directly purified over silica gel to give the corresponding product fluoroamide **X**.

General procedure for the cleavage of oxazolidinones moieties.

Procedure G

A solution of oxazolidinone **X** (1 eq.) in THF/H₂O (1.25:1) was cooled to r.t. LiOH.H₂O (4 eq.) was then added as one portion followed by the addition of H₂O₂ (30% in H₂O) (eq.). After 30 minutes the reaction was quenched saturated aqueous Na₂SO₃, and extracted with CH₂Cl₂. Aqueous layer was acidified with 1M solution of HCl until pH < 2 and was then extracted with Et₂O. Volatiles were removed under reduced pressure. Crude was used without any further purification in the next step.

General procedure for peptide coupling.

Procedure H

To a flask containing amine **X** (1 eq.), acid **X** (1 eq.) in DMF (0.5 M) were added DIC (1.1 eq.), HOBt (1.05 eq.) and DIPEA (3eq.) at 0 °C. The reaction was then allowed to warm up to rt and stirred 16 h. Reaction was then quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution, extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel.

General procedure for the amination reactions.

Procedure I

To a flask containing the fluoride derivative (1 eq.) and the amine nucleophile (1.2 eq.) in THF (0.1 M), was added Pt(PPh₃)₄ (5 mol%). The reaction mixture was then heated at 40 °C for an appropriate amount of time. Upon completion, volatiles were removed under pressure and the crude mixture was directly purified over silica gel.

General procedure for the déprotection of phtalimide protecting groups.

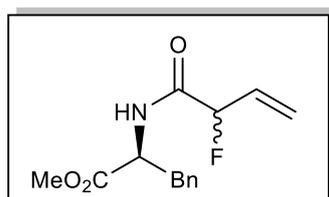
Procedure J

To a solution of the phtalimide derivative (1 eq.) in EtOH (0.1 M) was added hydrazine monohydrate (3 eq.) at 0 °C. Reaction mixture was then stirred for 16 hours quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution, extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel.

III. Characterizations

1. Chapitre I : Composés fluorés allyliques

Synthesis of (2S)-methyl 2-(2-fluorobut-3-enamido)-3-phenylpropanoate (19).



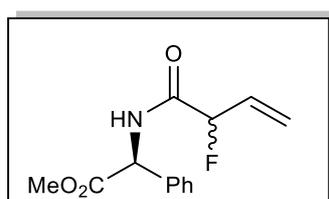
C₁₄H₁₆FNO₃

265.28 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from allylsilane **1a** following procedure **A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Clear oil (5.49 g, 82%). **R_f** = 0.25 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.32-7.20 ppm (m, 3H), 7.16-7.06 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.05 -5.80 (m, 1H), 5.49 (d, *J* = 17 Hz, 0.5H), 5.43 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.5H), 5.4-5.3 (m, 1H+0.5H, CH-F), 5.16 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.5H, CH-F), 4.93-4.84 (m, 1H), 3.70

and 3.68 (2s, 3H), 3.22-3.04 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.1 ppm, 171.0, 167.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.5$ Hz), 167.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.5$ Hz), 135.5, 135.4, 130.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.5$ Hz), 130.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.5$ Hz), 129.9, 129.1, 128.4, 128.3, 127.0, 126.9, 119.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.9$ Hz), 118.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 12$ Hz), 90.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 187.2$ Hz) 52.6, 52.5, 52.2, 52.1 37.4. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -187.5, -187.9. IR (neat) ν 3321, 2953, 1742, 1672, 1524 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{F}$ [M+H]⁺ : 266.1192, found: 266.1186.

Synthesis of (S)-Methyl 2-(2-fluorobut-3-enamido)-2-phenylacetate (20).

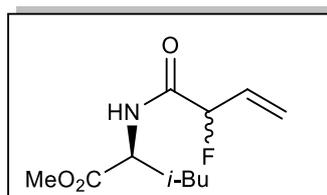


$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$

251.25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from allylsilane **2** following procedure **A**. Clear oil (649 mg, 79%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.33 ppm (m, 5H), 6.97 (m, 1H), 6.10-5.86 (m, 1H), 5.49 (m, 3H), 5.23 (dt, $J = 5.0, 1.8$ Hz, 0.5H, CH-F), 5.17 (dt, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 0.5H, CH-F), 3.70 and 3.69 (2s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.7 ppm, 170.6, 167.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.6$ Hz), 167.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.7$ Hz), 135.9, 135.8, 130.83 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.5$ Hz), 130.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.5$ Hz), 129.0, 128.75, 128.7, 127.3, 127.1, 119.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 12$ Hz), 119.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 12$ Hz), 90.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 187.2$ Hz), 90.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 187.4$ Hz), 56.0, 55.9, 52.9, 52.8, 37.4. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -187.6, -187.9. IR (neat) ν 3322, 2955, 1741, 1675, 1514 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{F}$ [M+H]⁺ : 252.1036, found: 252.1033.

Synthesis of (2S)-Methyl 2-(2-fluorobut-3-enamido)-4-methylpentanoate (21).

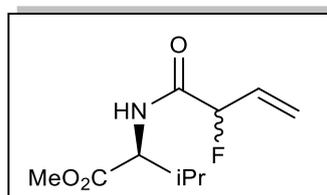


$C_{11}H_{18}FNO_3$

231.26 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from allylsilane **3** following procedure **A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Clear oil (575 mg, 71%). **Rf** = 0.31 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.73 ppm (brs, 1H), 6.01-5.88 (m, 1H), 5.47 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.36 (m, 0.5H, CH-F), 5.33 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.17 (m, 0.5H, CH-F), 4.58 (m, 1H), 3.68 and 3.67 (2s, 3H), 1.63-1.54 (m, 3H), 0.88 (2brs, 6H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.8 ppm, 172.7, 168.2 167.9, 131.1 (d, *J*_{C-F} = 18.5 Hz), 130.9 (d, *J*_{C-F} = 18.5 Hz), 119.4 (d, *J*_{C-F} = 11.9 Hz), 118.7 (d, *J*_{C-F} = 11.9 Hz), 90.7 (d, *J*_{C-F} = 187.0 Hz), 90.6 (d, *J*_{C-F} = 187.4 Hz), 52.4, 50.3, 50.2, 41.4, 24.8, 22.7, 21.8. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -187.1, -188.0. **IR (neat)** ν 3298, 2957, 1742, 1657, 1533 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₁₁H₁₉NO₃F [M+H]⁺ : 232.1349, found: 232.1345.

Synthesis of (S)-Methyl 2-(2-fluorobut-3-enamido)-3-methylbutanoate (22).

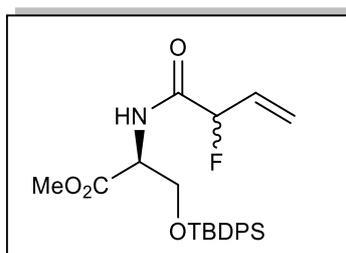


$C_{10}H_{16}FNO_3$

217.24 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from allylsilane **4** following procedure **A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Clear oil (536 mg, 67%). **Rf** = 0.29 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.76 ppm (brs, 1H), 6.01-5.82 (m, 1H), 5.42 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.29 (m, 0.5H, CH-F), 5.27 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.13 (m, 0.5H,

Synthesis of (2S)-Methyl 3-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-2-(2-fluorobut-3-enamido)propanoate (24).

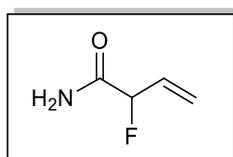


$C_{24}H_{30}FNO_4Si$

$443.58 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from allylsilane **6** following procedure **A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1). Clear oil (713 g, 80%). **Rf** = 0.28 (cyclohexane/EtOAc, 9:1). **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.64-7.36 ppm (m, 10H), 6.10-5.96 (m, 1H), 6.05 -5.80 (m, 1H), 5.58 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.35 (dt, $J = 5.2$ and 1.58 Hz, 0.5H, CH-F), 5.35 (dt, $J = 5.17$ and 1.56 Hz, 0.5H, CH-F), 4.70 (dt, $J = 8.2$ and 3.02 Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 10.3$ and 2.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 10.2$ and 3.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.06 (s, 9H). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 170.2 ppm, 167.9 (d, $J_{C-F} = 20.4$ Hz), 135.5, 135.0, 132.7, 130.9 (d, $J_{C-F} = 18.5$ Hz), 130.0, 127.9, 119.5 (d, $J_{C-F} = 11.9$ Hz), 90.7 (d, $J_{C-F} = 187.4$ Hz), 64.0, 53.8, 52.6, 26.7, 19.3. **^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$)**: -187.2 and -188.5. **IR (neat)** ν 3440, 2953, 2857, 1748, 1692, 1520 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z : Calcd for $C_{24}H_{31}NO_4FSi$ $[M+H]^+$: 444.2006, found: 444.2000.

Synthesis of 2-Fluorobut-3-enamide (25).



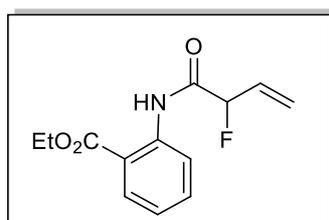
C_4H_6FNO

$103.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from allylsilane **7** following procedure **A** and purified by column chromatography (EtOAc). White solid (2.3 g, 89%). **Mp** = 69 °C. **Rf** = 0.15 (EtOAc). **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 6.80 ppm (brs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 6.02 -5.97 (m, 1H), 5.52 (d,

$J = 17.3$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J = 5.2$ and 1.6 Hz, 0.5H, CH-F), 5.17 (dt, $J = 5.2$ and 1.6 Hz, 0.5H, CH-F). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.6 ppm (d, $J_{\text{C-F}} = 21.4$ Hz), 130.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.5$ Hz), 119.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 12$ Hz), 90.6 (d, $J = 187.4$ Hz). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -184.8. IR (neat) ν 3398, 3182, 2953, 1728, 1662 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_4\text{H}_7\text{NOF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 104.0512, found: 104.0518.

Synthesis of Ethyl 2-(2-fluorobut-3-enamido)benzoate (25).

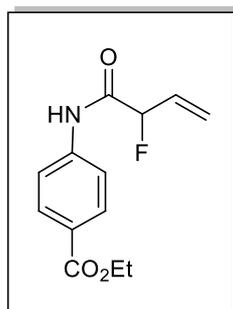


$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FNO}_3$

251.25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from allylsilane **8** following procedure **A**. Clear oil (649 mg, 79%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.86 ppm (brs, 1H, NH), 8.71 (dd, $J = 8.4$ and 0.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.0$ and 1.6 Hz, 1H), 7.55 (td, $J = 8.0$ and 1.6 Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.6$ and 1.1 Hz, 1H), 6.20-6.02 (m, 1H), 5.63 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.50 (dt, $J = 5.0$ and 1.7 Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.33 (dt, $J = 5.0$ and 1.7 Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.9 ppm, 167.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.2$ Hz), 140.2, 134.5, 131.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.9$ Hz), 131.0, 123.3, 120.4, 119.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 12\text{Hz}$), 116.1, 90.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 187.0$ Hz), 61.6, 14.2. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -186.6. IR (neat) ν 3255, 2993, 1682, 1590, 1518 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252.1025, found: 252.1030.

Synthesis of Ethyl 4-(2-fluorobut-3-enamido)benzoate (27).

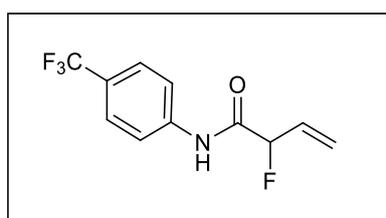


C₁₄H₁₃FNO₃

251.25 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from allylsilane **9** following procedure **A**. Clear oil (666 mg, 81%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.23 ppm (br.s, 1H, NH), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz 1H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.59 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.49 (dt, *J* = 5.0 and 1.7 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.32 (dt, *J* = 5.0 and 1.7 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 166.4 ppm (d, *J*_{C-F} = 19.2 Hz), 166.1, 140.7, 130.9, 130.6 (d, *J*_{C-F} = 18.6 Hz), 126.9, 119.8 (d, *J*_{C-F} = 12 Hz), 119.3, 90.9 (d, *J*_{C-F} = 189.3 Hz), 61.1, 14.4. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -185.4. **IR (neat)** ν 3316, 2976, 1716, 1676, 1602, 1537, 1281 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₁₃H₁₅NO₃F [M+H]⁺: 252.1036, found: 252.1032.

Synthesis of 2-fluoro-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-enamide (28).



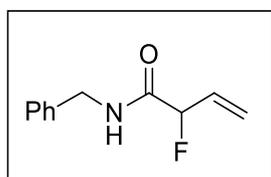
C₁₁H₉F₄NO

247.19 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from allylsilane **10** following procedure **7k** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1). White solid (2.3 g, 74%). **Mp** = 92 °C. **Rf** = 0.78 (cyclohexane/EtOAc, 3:7). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.15 ppm (br.s, 1H); 7.62 (d,

$J = 8.50$ Hz, 2H); 7.50 (d, $J = 8.50$ Hz, 2H); 5.99 (tdd, $J = 17.49, 10.73, 5.04$ Hz, 1H); 5.52 (dt, $J = 17.2, 2.2$ Hz, 1H); 5.42 (m, 0.5H); 5.38 (dd, $J = 10.83, 1.8$ Hz, 1H); 5.25 (m, 0.5H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.6 ppm (d, $J_{\text{C-F}} = 19.27$ Hz), 139.7, 130.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.62$ Hz), 126.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.9$ Hz), 126.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.81$ Hz), 124.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 271.77$ Hz), 119.80, 119.81 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.0$ Hz); 90.8 ($J_{\text{C-F}} = 189.24$ Hz). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -62.3, -185.4. IR (neat) ν 3330, 1677, 1603, 1546, 1322, 1111 cm^{-1} . HRMS (ESI⁻): m/z : Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NOF}_4$ [M-H]⁻: 246.0542, found: 246.0538.

Synthesis of N-benzyl-2-fluorobut-3-enamide (29).

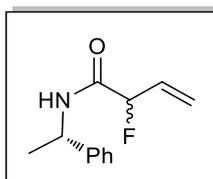


$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}$

193.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from allylsilane **11** following procedure **A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 7:3). White solid (2.98 g, 87%). **Mp** = 82 °C. **Rf** = 0.35 (cyclohexane/EtOAc, 7:3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 ppm (m, 5H); 6.93 (br.s, 1H); 5.98 (m, 1H); 5.46 (dt, $J = 17.19, 1.55$ Hz, 1H); 5.31 (dd, $J = 9.76, 1.71$ Hz, 1H); 5.31 (m, 0.5 H), 5.15 (m, 0.5H); 4.40 (d, $J = 5.53$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.2 ppm (d, $J_{\text{C-F}} = 19.96$ Hz), 137.8, 131.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.54$ Hz), 128.7, 127.8, 127.6, 118.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.07$ Hz), 90.9 ($J_{\text{C-F}} = 187.19$ Hz), 43.0. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -187.7. IR (neat) ν . 3313, 1661, 1532 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOF}$ [M+H]⁺: 194.0980, found: 194.0981.

Synthesis of 2-fluoro-N-((S)-1-phenylethyl)but-3-enamide (30).

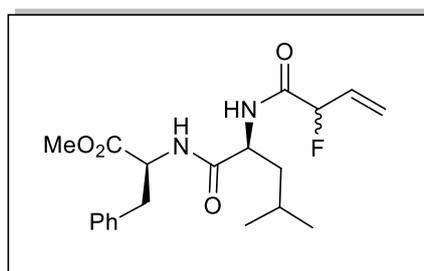


C₁₂H₁₄FNO

207.24 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from allylsilane **12** following procedure **A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 7:3). White solid (2.6 g, 50%). **Mp** = 76 °C. **Rf** = 0.30 (cyclohexane/EtOAc, 7:3). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.29-7.26 ppm (m, 5H), 6.57 (brs, 1H), 6.10-5.86 (m, 1H), 5.51-5.09 (m, 4H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 1.5 H), 1.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 1.5 H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 167.4 ppm, 167.1, 142.55, 142.5, 131.3 (d, *J*_{C-F} = 18.5 Hz), 131.2 (d, *J*_{C-F} = 18.5 Hz), 128.8, 128.7, 127.6, 126.2, 126.1, 118.9 (d, *J*_{C-F} = 12.1 Hz), 118.7 (d, *J*_{C-F} = 11.9 Hz), 90.9 (d, *J*_{C-F} = 187.3 Hz), 90.8 (d, *J*_{C-F} = 187.4 Hz), 48.6, 48.5, 21.8, 21.7. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -187.1, -187.5. **IR (neat)** ν 3337, 2991, 1657, 1532 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₁₂H₁₅NOF [M+H]⁺ : 208.1138, found: 208.1128.

Synthesis of (2S)-Methyl2-((2S)-2-(2-fluorobut-3-enamido)-4-methylpentanamido)-3phenyl propanoate (31).



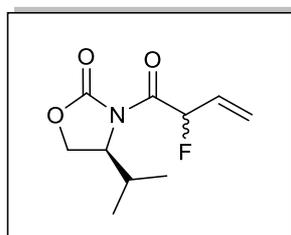
C₂₀H₂₇FN₂O₄

378.44 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from allylsilane **13** following procedure **A** and purified by column chromatography. White solid (656 mg, 75%). **Mp** = 53 °C. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.29-7.26 ppm (m, 3H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 9 Hz, 1H, NH), 6.57 (d, *J* = 6 Hz, 1H, NH), 6.10-5.95 (m, 1H), 5.54 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.25-5.12 (m, 1H, CH-F), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 3.73 and 3.72 (2s, 3H), 3.20-3.04 (m,

2H), 1.68-1.56 (m, 3H), 0.95-0.90 (md, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.7 ppm, 171.6, 171.0, 170.9, 168.3, 168.0, 135.7, 135.6, 167.7, 131.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.4$ Hz), 130.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.6$ Hz), 129.3, 128.7, 128.6, 127.2, 119.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 12$ Hz), 119.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.9$ Hz), 90.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 187.4$ Hz), 90.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 187.8$ Hz), 53.3, 52.4, 51.3, 41.1, 37.9, 24.7, 22.8, 22.2. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -187.2, -187.9. IR (neat) ν 3264, 2960, 1742, 1647, 1546 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ [M+H]⁺ : 379.2033, found: 379.2023.

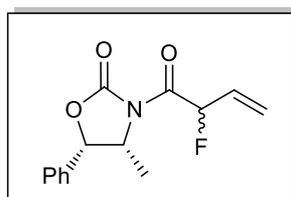
Synthesis of (4R)-3-(2-Fluorobut-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (32).



$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$,
215.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from allylsilane **14** following procedure **A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1). Clear oil (1.46 g, 62%). **Rf** = 0.25 (cyclohexane/EtOAc, 9:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.48 ppm (d, $J = 5.0$ Hz, 0.5H, CH-F), 6.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.5H, CH-F), 6.16- 5.95 (m, 1H), 5.70 (d, $J = 16$ Hz, 0.5H), 5.66 (d, $J = 16.8$ Hz, 0.5H), 5.45 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.54-4.26 (m, 3H), 2.54-2.47 (m, 0.5H), 2.38-2.30 (m, 0.5H), 0.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.1 ppm, 153.6, 153.5, 130.1 (d, $J = 19.4$ Hz), 129.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.1$ Hz), 121.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.1$ Hz), 120.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.1$ Hz), 87.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 179.3$ Hz), 87.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 180.8$ Hz), 64.7, 64.3, 28.4, 28.3, 18.0, 17.8, 14.9, 14.6. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -187.2, -190.3. IR (neat) ν 2966, 1775, 1716, 1374 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{F}$ [M+H]⁺ : 216.1036, found: 216.1029.

Synthesis of (4R)-4-Benzyl-3-(2-fluorobut-3-enyl)oxazolidin-2-one (33).

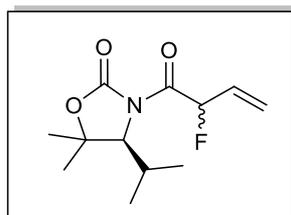


$C_{14}H_{14}FNO_3$

$263.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from allylsilane **15** following procedure **A** and purified by column chromatography. Clear oil (564 mg, 68%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.26 ppm (m, 5H), 6.48 (ddt, $J = 6.4, 5.5, 1.1$ Hz, 0.5H, CH-F), 6.33 (ddt, $J = 6.5, 5.5, 1.1$ Hz, 0.5H, CH-F), 6.13-5.99 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 14$ Hz, 0.5H), 5.74 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.5H), 5.75-5.72 (m, 0.5H), 5.70-5.67 (m, 0.5H), 5.48 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.90-4.69 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.5H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.5H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.7 ppm (d, $J_{\text{C-F}} = 12.9$ Hz), 167.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 12.9$ Hz), 152.5, 132.9, 132.7, 129.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.7$ Hz), 129.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.4$ Hz), 129.0, 128.8, 125.6, 121.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.2$ Hz), 120.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.1$ Hz), 88.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 180.1$ Hz), 87.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 179.9$ Hz), 79.9, 55.2, 54.5, 14.3. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -188.5, -188.8. IR (neat) ν 2986, 1771, 1714, 1343 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $C_{14}H_{15}NO_3F$ $[M+H]^+$: 264.1036, found: 264.1024.

Synthesis of (4S)-3-(2-fluorobut-3-enyl)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (34).



$C_{12}H_{18}FNO_3$

$243.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from allylsilane **16** following procedure **A** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1). Clear oil (623 mg, 76%). **R_f** = 0.27 (cyclohexane/EtOAc, 9:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +26.92$ (0.1, CHCl₃)

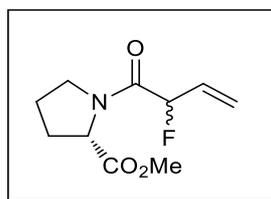
Diastereoisomer 1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.47 ppm (d, *J* = 48.8, 6.6 Hz, 1H); 6.03 (m, 1H); 5.66 (dd, *J* = 17.3, 3.2, 1H); 5.47 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H); 4.08 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H); 2.2 (dtd, *J* = 13.8, 6.9, 3.2 Hz, 1H); 1.53 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); 1.04 (dd, *J* = 29.46, 6.99 Hz, 6H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** 168.4 ppm (d, *J* = 24.8 Hz), 153.1, 129.9 (d, *J* = 19.8 Hz), 121.8 (d, *J* = 11 Hz), 87.7 (d, *J* = 175 Hz), 84.3, 67.2, 29.5, 29.0, 21.3 (d, *J* = 2.8 Hz), 16.9. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** -186.0. **IR (neat)** ν 2975, 1773, 1717, 1367 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for C₁₂H₁₉NO₃F [M+H]⁺ : 244.1354, found: 244.1349.

Diastereoisomer 2

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.44 ppm (dd, *J* = 48.6, 5.2 Hz, 1H); 6.16 (m, 1H); 5.75 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H); 5.48 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H); 4.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H); 2.14 (dtd, *J* = 13.8, 9, 3.1 Hz, 1H); 1.54 (s, 3H); 1.44 (s, 3H); 0.96 (dd, *J* = 22.5, 7.2, 6H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** 168.5 ppm (d, *J* = 24.8 Hz), 152.8, 130.3 (d, *J* = 19.8 Hz), 120.3 (d, *J* = 11 Hz), 87.8, (d, *J* = 179.4 Hz), 84.4, 66.1, 29.8, 28.8, 21.6, 21.3, 16.7. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** -190.4. **IR (neat)** ν 2973, 1771, 1719, 1365 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for C₁₂H₂₂N₂O₃F [M+NH₄]⁺ : 261.1614, found: 261.1622.

Synthesis of (S)-Methyl 1-(2-fluorobut-3-enoyl)pyrrolidine-2-carboxylate (36).



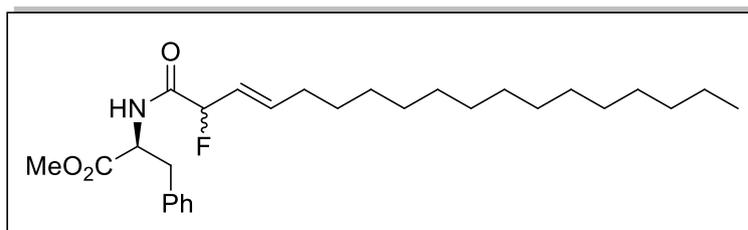
C₁₀H₁₄FNO₃

215.22 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from allylsilane **18** following procedure **A** and purified by column chromatography. Clear oil (431 mg, 54%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.06 -5.89 ppm (m, 1H), 5.56-5.29 (m, 3H, CH-F+CH₂=), 4.64-4.43 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.13-1.90 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) for major dia δ 172.2, 166.3 ppm (d, $J_{\text{C-F}}$ = 21.7 Hz), 130.5 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 19.5 Hz), 120.2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 11.3 Hz), 90.8 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 183.6 Hz), 59.5, 52.2, 46.5, 28.3, 24.8. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): -182.6, -183.4, -183.6, -183.9. **IR** (neat) ν 2956, 1741, 1652, 1434 cm^{-1} . **HRMS** (ESI⁺): m/z: Calcd for C₁₀H₁₅NO₃F [M+H]⁺ : 216.1036, found: 216.1029.

2. Chapitre II : Métathèses croisées

Synthesis of (S,E)-Methyl 2-(2-fluorooctadec-3-enamido)-3-phenylpropanoate (42).



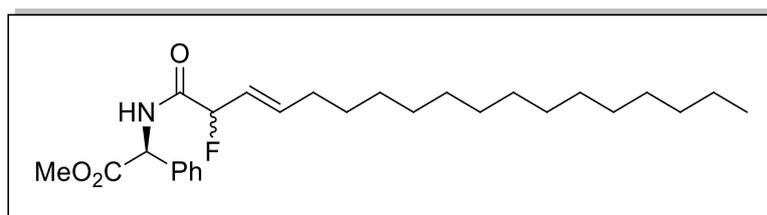
C₂₈H₄₄FNO₃

461.65 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **19** following procedure **B** at r.t. and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Brownish oil (220 mg g, 63%). **Rf** = 0.35 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 ppm (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.05 -5.90 (m, 1H), 5.66 -5.46 (m, 1H), 5.29 (d, J = 6.7 Hz, 0.5H), 5.12 (d, J = 6.7 Hz, 0.5H), 4.95 (m, 1H), 3.78 and 3.76 (2s, 3H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 24H), 0.93 (t, J = 6.2 Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.4 ppm, 171.3, 167.5 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 20.4 Hz), 167.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 20.5 Hz), 139.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 11.2 Hz), 138.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 11.2 Hz), 135.6, 135.5, 129.3, 129.2, 128.7, 128.6, 127.3, 127.2, 122.7 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 18.3 Hz), 122.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 18.3 Hz), 91.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 183.6 Hz), 91.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 184.2 Hz), 52.8, 52.6,

52.5, 52.4, 37.9, 32.3, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 28.5, 22.7, 14.2. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** -178.6, -179.4. **IR (neat)** ν 3292, 2916, 2850, 1738, 1661, 1545 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for C₂₈H₄₅NO₃F [M+H]⁺ : 462.3383, found: 462.3385.

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-2-fluorooctadec-3-enamido)-2-phenylacetate (43)

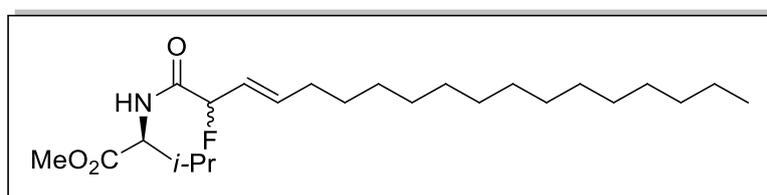


C₂₇H₄₂FNO₃

447.63 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **20** following procedure **B** at r.t. and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Brownish oil (196 mg, 55%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.36-7.26 ppm (m, 5H+1H NH), 5.99 (m, 1H), 5.67-5.56 (m, 1H), 5.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.31 and 5.15 (dd, $J = 17.0, 6.8$, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 24H), 0.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.9 ppm, 170.8, 168.4 (d, $J_{C-F} = 21.9$ Hz), 168.3 (d, $J_{C-F} = 22.1$ Hz), 139.4 (d, $J_{C-F} = 11.2$ Hz), 139.1 (d, $J_{C-F} = 11.3$ Hz), 136.1, 129.1, 128.8, 127.4, 127.3, 122.6 (d, $J_{C-F} = 18.3$ Hz), 122.5 (d, $J_{C-F} = 18.3$ Hz), 91.2 (d, $J_{C-F} = 183.5$ Hz), 91.1 (d, $J_{C-F} = 183.8$ Hz), 56.1, 52.9, 32.4, 32.3, 30.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.6, 22.8, 14.2. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** -178.1, -178.3, -179.1, -179.5. **IR (neat)** ν 3308, 2915, 2850, 1738, 1659, 1538 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for C₂₇H₄₂NO₃FNa [M+Na]⁺ : 470.3046, found: 470.3043.

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-2-fluorooctadec-3-enamido)-3-methylbutanoate (44).



C₂₄H₄₄FNO₃

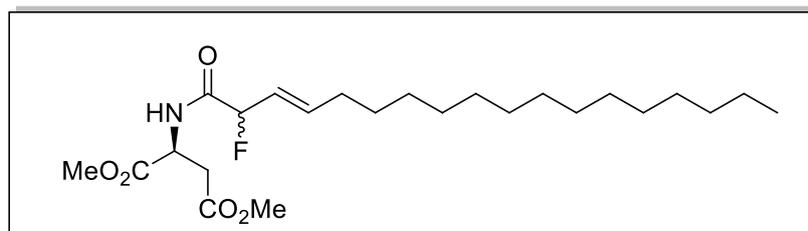
413.61 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **22** following procedure **B** at r.t. and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Brownish oil (182 g, 48%). **Rf** = 0.40 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Mixture of diastéréoisomers **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.77 ppm (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.74 and 3.73 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.47-1.14 (m, 24H), 0.89 (m, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 171.9 ppm, 171.8, 168.9 (d, J_{C-F} = 21.6 Hz), 168.8 (d, J_{C-F} = 21.5 Hz), 139.3 (d, J_{C-F} = 11.3 Hz), 138.7 (d, J_{C-F} = 11.4 Hz), 123.0 (d, J_{C-F} = 18.4 Hz), 122.7 (d, J_{C-F} = 18.3 Hz), 91.24 (d, J_{C-F} = 183.7 Hz), 91.18 (d, J_{C-F} = 184.2 Hz), 56.7 52.2, 32.3, 32.0, 31.5, 31.3, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 28.6, 22.7, 18.9, 17.8, 17.7, 14.2. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -177.5, -177.5, -178.3, -179.2. **IR (neat)** ν 3308, 2918, 2850, 1742, 1669, 1543 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z: Calcd for C₂₄H₄₄NO₃FNa [M+Na]⁺ : 436.3203, found: 436.3202.

For the exemple regarding aminations in chapter 3, one diastereoisomer has been used:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.74 ppm (d, J = 5.11 Hz, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.58 (ddt, J = 23.3, 21.6, 8.22 Hz 1H), 5.22 (dd, J = 48.94, 6.84 Hz, 1H), 4.56 (ddd, J = 9.4.9, 1.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.47-1.14 (m, 24H), 0.95 (dd, J = 9.3, 6.9 Hz, 6 H), 0.89 (t, J = 6.67 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 171.7 ppm, 168.8 (d, J_{C-F} = 21.6 Hz), 139.1 (d, J_{C-F} = 11.2 Hz), 122.7 (d, J_{C-F} = 18.4 Hz), 91.12 (d, J_{C-F} = 183.6 Hz), 56.7 52.2, 32.3, 32.0, 31.5, 31.3, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 28.6, 22.7, 18.9, 17.8, 17.7, 14.2. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -178.11, -178.13.

Synthesis of (2S)-dimethyl 2-((E)-2-fluorooctadec-3-enamido)succinate (45).

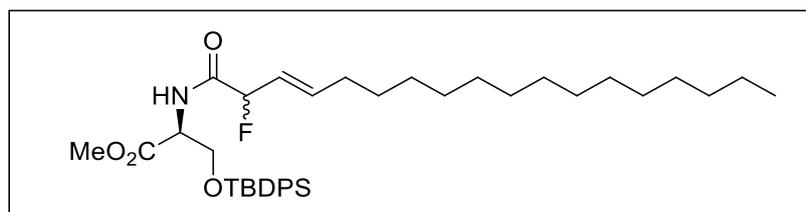


C₂₄H₄₂FNO₅

443.59 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **23** following procedure **B** at r.t. and purified by column chromatography. Brownish oil (194 mg, 54%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 ppm (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.29 and 5.12 (t, *J* = 6.20 Hz, 1H), 4.87 (dt, *J* = 8.4 Hz, 4.3 Hz, 1H), 3.77 and 3.76 (s, 3H), 3.70 and 3.69 (s, 3H), 3.06 (dt, *J* = 17.2 Hz, 4.7 Hz, 1H), 2.85 (dt, *J* = 17.2 Hz, 4.7 Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.45-1.17 (m, 24H), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.3 ppm, 171.2, 170.6, 170.3, 168.9 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz), 168.8 (d, *J*_{C-F} = 22 Hz), 139.6 (d, *J*_{C-F} = 11.2 Hz), 139.2 (d, *J*_{C-F} = 11.2 Hz), 122.6 (d, *J*_{C-F} = 18.3 Hz), 122.5 (d, *J*_{C-F} = 18.3 Hz), 91.1 (d, *J*_{C-F} = 183.8 Hz), 91.0 (d, *J*_{C-F} = 183.9 Hz), 52.9, 52.2, 48.1, 36.0, 32.3, 32.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 28.6, 22.7, 18.9, 14.2. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -178.5, -178.6, -179.1, -179.8. IR (neat) ν 3247, 2915, 2849, 1743, 1662, 1543 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₄H₄₂NO₅FNa [M+Na]⁺: 466.2942, found: 466.2945.

Synthesis of (2S)-methyl 3-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-2-((E)-2-fluorooctadec-3-enamido)propanoate (46).

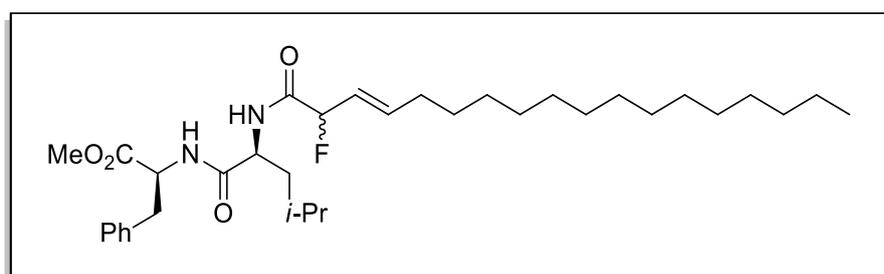


C₃₈H₅₈FNO₄Si

639.96 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **24** following procedure **B** at r.t. and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1). Brownish oil (1.22 g, 53%). **Rf** = 0.39 (cyclohexane/EtOAc, 9:1). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.62 ppm (m, 4H), 7.42 (m, 6H), 6.05 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.27 and 5.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 48.7 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.50 – 1.21 (m, 24H), 1.06 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 6.23 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** for major dia δ 170.3 ppm, 168.7 (d, *J*_{C-F} = 21.8 Hz), 139.6 (d, *J*_{C-F} = 11.2 Hz), 135.6, 134.9, 132.8, 132.7, 130.0, 127.9, 122.7 (d, *J*_{C-F} = 18.3 Hz), 122.6 (d, *J*_{C-F} = 18.3 Hz), 91.2 (d, *J*_{C-F} = 183.7 Hz), 64.2, 52.8, 52.6, 32.4, 32.0, 29.8, 29.7, 29.5, 29.3, 29.2, 28.6, 26.8, 26.7, 22.8, 19.3, 14.2. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -177.6, -177.8, -178.0, -179.2. **IR (neat)** ν 3442, 2924, 2854, 1751, 1692, 1518 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₃₈H₅₈NO₄FSiNa [M+Na]⁺ : 662.4017, found: 662.4024.

Synthesis of (S)-methyl-2-((S)-2-((E)-2-fluorooctadec-3-enamido)-4-methylpentanamido)-3-phenylpropanoate (47).



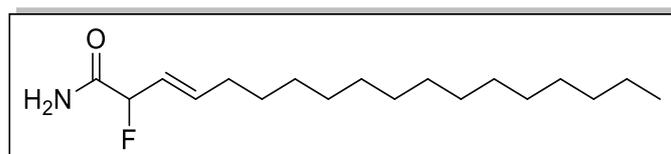
C₃₄H₅₅FN₂O₄

574.81 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **31** following procedure **B** at r.t. and purified by column chromatography. Brownish oil (164 mg, 54%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.27 ppm (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.93 Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.17 (dd, *J* = 7.18 Hz, 49.29 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.47 – 1.21 (m, 24H), 1.4 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 0.89 (t, *J* = 6.80 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** for major dia δ 171.6 ppm, 171.1, 168.8 (d, *J*_{C-F} = 22.0 Hz), 139.2 (d, *J*_{C-F} =

11.2 Hz), 135.7, 129.3, 128.5, 127.0, 122.7 (d, J_{C-F} = 18.4 Hz), 91.0 (d, J_{C-F} = 183.4 Hz), 53.3, 52.2, 51.3, 51.0, 41.2, 40.9, 37.8, 32.2, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.5, 24.7, 22.8, 22.7, 22.1, 14.1. **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3):** -177.5, -177.7, -178.6, -179.5. **IR (neat)** ν 3278, 2915, 2850, 1752, 1649, 1551 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_4\text{FNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 597.4044, found: 597.4049.

Synthesis of (E)-2-fluorooctadec-3-enamide (48).

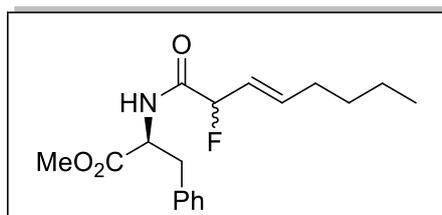


$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{FNO}$

299.47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **25** following procedure **B** at r.t. and purified by column chromatography (EtOAc). Brownish solid (250 mg, 43%). **R_f** = 0.30 (EtOAc). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 6.36 ppm (brs, 1H), 6.03-5.98 (m+brs, 2H), 5.62 (m, 1H), 5.27 and 5.19 (dd, J = 6.8 Hz, 49.1 Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.47-1.61 (m, 24H), 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 171.8 ppm (d, J_{C-F} = 22.5 Hz), 139.4 (d, J_{C-F} = 11.2 Hz), 122.6 (d, J_{C-F} = 18.2 Hz), 91.1 (d, J_{C-F} = 183.8 Hz), 91.0 (d, J_{C-F} = 184.2 Hz), 32.3, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 28.6, 22.8, 14.2. **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3):** -174.7, -176.5. **IR (neat)** ν 3381, 3187, 2914, 2847, 1652, 1421 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NOFNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 322.2522, found: 322.2519.

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-2-fluorooct-3-enamido)-3-phenylpropanoate (49)



$C_{18}H_{24}FNO_3$

$321.39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **19** following procedure **B** at 40°C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). White solid (176 mg, 73%). **Mp** = 62°C . **Rf** = 0.29(cyclohexane/EtOAc, 8:2).

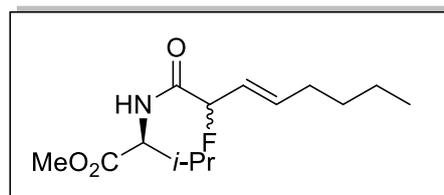
Dia 1

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 ppm (m, 3H) ; 7.1 (m, 2H) ; 6.7 (br.s, 1H) ; 5.95 (m, 1H); 5.50 (m, 1H); 5.19 (dd, $J = 48.9, 6.6$, 1H); 4.94 (m, 1H), 3.76 (s, 3H); 3.22 (dd, $J = 13.9, 5.7$ Hz, 1H) ; 3.11 (dd, $J = 13.9, 6.2$ Hz, 1H); 2.11 (m, 2H); 1.39 (m, 4H); 0.9. (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 171.2 ppm, 168.2 (d, $J = 21.9$ Hz), 138.0 (d, $J = 11.3$ Hz); 135.5, 129.1, 128.2, 126.8, 122.6 (d, $J = 18.6$ Hz), 90.6 ($J = 183.8$ Hz), 52.2 (d, $J = 23.0$ Hz), 37.4, 31.6 (d, $J = 0.9$ Hz), 30.4, 21.9, 13.6. **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3)** δ -179.3. **IR (neat)** ν 3295, 2955, 2929, 1740, 1666, 1525 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z : Calcd for $C_{18}H_{25}NO_3F$, $[M+H]^+$: 322.1818, found: 322.1816.

Dia 2

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 ppm (m, 3H) ; 7.14 (m, 2H) ; 6.74 (br.s, 1H) ; 5.98 (m, 1H); 5.58 (m, 1H); 5.19 (dd, $J = 48.9, 6.9$, 1H); 4.91 (dd, $J = 13.0, 6.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H); 3.18 (m, 2H); 2.10 (m, 2H); 1.37 (m, 4H); 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** 171.4 ppm, 168.5 (d, $J = 21.9$ Hz), 139.4 (d, $J = 11.2$ Hz); 135.6, 128.7, 127.3, 122.6 (d, $J = 18.3$ Hz), 91.07 ($J = 183.5$ Hz), 52.6 (d, $J = 29.0$ Hz); 37.9, 31.9 (d, $J = 1.5$ Hz), 30.6 (d, $J = 2.4$ Hz), 22.2, 13.9. **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3)** δ -178.4.

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-2-fluorooct-3-enamido)-3-methylbutanoate (50)

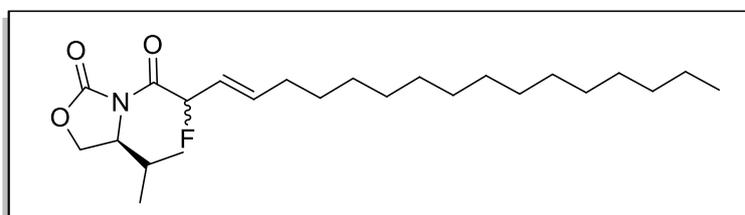


C₁₄H₂₄FNO₃

273.34 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **22** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1). Brownish oil (412 mg, 75%). **Rf** = 0.23 (cyclohexane/EtOAc, 9:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.82 ppm (m, 1H); 5.98 (m, 1H); 5.58 m(1H); 5.22 (dd, *J* = 49.48, 6.70 Hz, 1H for major dia); 4.54 (m, 1H); 3.73 (s, 3H, for major dia); 2.20 (m, 1H); 2.09 (m, 2H); 1.33 (m, 4H); 0.97 – 0.83 (m, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ for major dia: 171.5 ppm, 168.5 (d, *J* = 21.5 Hz), 138.8 (d, *J* = 11.0 Hz), 122.5 (d, *J* = 18.2 Hz), 90.4 (d, *J* = 183.8 Hz); 56.5, 51.9, 31.6, 31.0, 30.36, 21.8, 18.6, 17.4, 13.5. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -178.7, -179.6. IR (neat) ν 3316, 2960, 2931, 1742, 1682, 1521 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₄H₂₅NO₃F [M+H]⁺: 274.1818. found: 274.1818.

Synthesis of (4S)-3-((E)-2-fluorooctadec-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (51)



C₂₄H₄₂FNO₃

411.59 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **32** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1). Brownish solid (2.1 g, 84%). **Rf** = 0.29 (cyclohexane/EtOAc, 9:1).

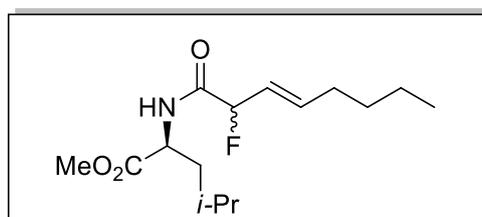
Diastereoisomer 1

$[\alpha]_D^{25} = +94.3$ (c 1.3, CHCl_3) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.56 ppm (dd, $J = 49.6, 8.9$ Hz, 1H); 5.86 (m, 1H); 5.5 (m, 1H); 4.46 (dt, $J = 8.3, 3.9$ Hz, 1H); 4.3 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H); 4.16 (dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 1H); 2.25 (m, 3H); 1.40 – 1.14 (m, 24H); 0.81 (m, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.3 ppm (d, $J = 25.3$ Hz), 153.1, 140.4 (d, $J = 10.5$ Hz), 121.6 (d, $J = 19.3$ Hz), 87.5 (d, $J = 176.6$ Hz), 63.9, 58.6, 32.2, 31.8, 29.51, 29.48, 29.41, 29.24, 29.19, 28.9, 28.26 (d, $J = 2.2$ Hz), 28.1, 26.7, 22.5, 17.7, 14.3, 13.9. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -180.0. IR (neat) ν 2916, 2849, 1777, 1714, 1466 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ [M+NH₄]⁺: 429.3492. found: 429.3495.

Diastereoisomer 2

$[\alpha]_D^{25} = +89.6$ (c 0.9, CHCl_3) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.28 ppm (dd, $J = 48.5, 7$ Hz, 1H); 6.07 (m, 1H); 5.6 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.31 ppm (t, $J = 8.8$ Hz, 1H); 4.18 ppm (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 1H); 2.26 (s, 1H); 2.02 (m, 2H); 1.42 – 1.08 (m, 24H); 0.8 (m, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.7 ppm (d, $J = 26.2$ Hz), 153.4, 140.2 (d, $J = 10.14$ Hz), 121.9 (d, $J = 19.3$ Hz), 87.5 (d, $J = 177.78$ Hz), 64.3, 58.0, 32.4, 31.9, 29.69, 29.66, 29.58, 29.45, 29.37, 28.56 (d, $J = 2.25$ Hz), 28.2, 22.7, 17.7, 14.7, 14.1. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -183.2. IR (neat) ν 2915, 2849, 1786, 1714, 1467 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ [M+NH₄]⁺: 429.3481. found: 429.3477.

Synthesis of (E)-methyl 2-(2-fluorooct-3-enamido)-4-methylpentanoate (52)

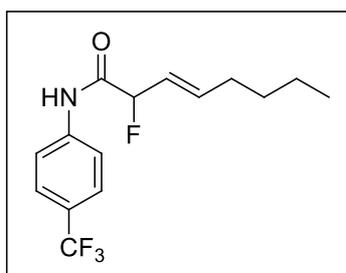


$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{FNO}_3$

287.37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **21** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Clear oil (562 mg, 78%). **Rf** = 0.27 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.66 ppm (br.s, 1H); 5.97 (m, 1H); 5.6 (m, 1H); 5.21 (dd, *J* = 49.1, 7.3 Hz, 1H); 4.65 (m, 1H); 3.74 (s, 3H, for major dia); 2.1 (quint, *J* = 6.2 Hz, 2H); 1.64 (m, 3H); 1.35 (m, 4H); 0.95 (m, 6H); 0.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ for major dia: 172.8 ppm, 168.7 (d, *J* = 20.9 Hz), 138.4 (d, *J* = 11.0 Hz), 122.5 (d, *J* = 18.2 Hz), 91.1 (d, *J* = 184.87 Hz), 52.3, 50.3, 41.5, 31.9, 30.6, 24.8, 22.7, 22.1, 21.8, 13.8. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -177.8, -179.2. **IR** (neat) ν 3313, 2957, 2930, 1745, 1666, 1530 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd C₁₅H₂₇NO₃F [M+H]⁺: 288.1975. found: 288.1965.

Synthesis of (E)-2-fluoro-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oct-3-enamide (53)



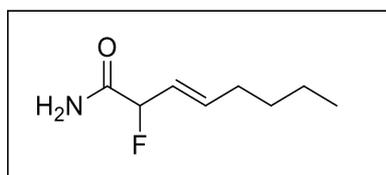
C₁₅H₁₇F₄NO

303.30 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **28** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Brownish solid (550 mg, 83%). **Mp** = 85 °C. **Rf** = 0.29 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.14 ppm (d, *J* = 6.68 Hz, 1H); 7.72 (d, *J* = 8.48 Hz, 2H); 7.61 (d, *J* = 8.56 Hz, 2H); 6.07 (m, 1H); 5.66 (m, 1H); 5.34 (dd, *J* = 49.11, 6.75 Hz, 1H); 2.14 (quint, *J* = 6.79 Hz, 2H); 1.38 (m, 4H); 0.90 (t, *J* = 7.02 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 167.3 ppm (d, *J*_{C-F} = 20.38 Hz), 140.0 (d, *J*_{C-F} = 11.64 Hz), 126.5 (q, *J*_{C-F} = 3.65 Hz), 122.31, 122.07 (d, *J*_{C-F} = 18.35 Hz), 119.8, 91.5 (d, *J*_{C-F} = 185.31 Hz), 32.1 (d, *J*_{C-F} = 1.63 Hz), 30.71 (d, *J*_{C-F} = 2.24 Hz), 22.3, 14.0. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**

δ -62.3, -178.5. **IR (neat)** ν 3316, 2933, 1672, 1607, 1540, 1323 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z :
Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NOF}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 302.1168. found: 302.1168.

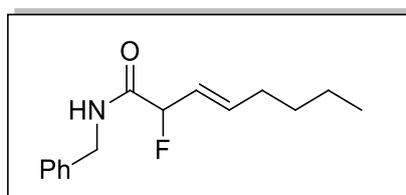
Synthesis of (E)-2-fluorooct-3-enamide (54)



$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{FNO}$
159.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **25** following procedure **B** at 40°C and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). White solid (1.05 g, 92%). **Mp** = 79°C . **Rf** = 0.26 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 7:3). **¹H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 7.01 ppm (br.s, 1H); 6.5 (br.s, 1H); 5.91 (m, 1H); 5.53 (m, 1H); 5.1 (dd, $J = 49.7, 7.0$ Hz, 1H); 2.03 (m, 2H); 1.29 (m, 4H); 0.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 171.1 ppm (d, $J_{\text{C-F}} = 22.5$ Hz), 139.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.25$ Hz), 122.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 16.5$ Hz), 91.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 183.0$ Hz), 32.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.25$ Hz), 30.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz), 22.3, 14.0. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl_3)** δ -150.5. **IR (neat)** ν 3277, 3201, 2959, 2927, 1661, 1423 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z : Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NOF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 160.1138. found: 160.1133.

Synthesis of (E)-N-benzyl-2-fluorooct-3-enamide (55)

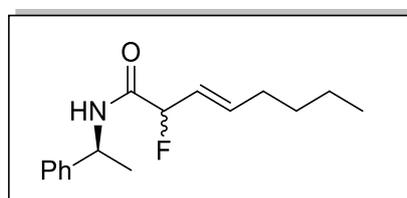


$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FNO}$
249.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **29** following procedure **B** at 40°C and purified by column chromatography (cyclohexane/ EtOAc , 8:2). Brownish oil (4.21 g, 93%). **Rf** = 0.39

(cyclohexane/EtOAc, 8:2). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 ppm (m, 5H); 6.57 (br.s, 1H); 5.97 (m, 1H); 5.60 (m, 1H); 5.29 (dd, $J = 49.10, 6.58$ Hz, 1H); 4.47 (d, $J = 5.83$ Hz, 2H); 2.08 (m, 2H); 1.34 (m, 4H); 0.87 (t, $J = 7.12$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 168.8 ppm (d, $J_{\text{C-F}} = 21.07$ Hz), 138.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.18$ Hz), 137.7, 128.7, 127.78, 127.65, 123.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.42$ Hz), 91.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 183.69$ Hz), 43.0, 31.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.83$ Hz), 30.7 (d, $J = 2.23$ Hz), 22.2, 13.9. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -178.8. IR (neat) ν 3302, 2957, 2930, 1661, 1531, 1455 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NOF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.1607. found: 250.1605.

Synthesis of (E)-2-fluoro-N-((S)-1-phenylethyl)oct-3-enamide (56)



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FNO}$

263.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **30** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Brownish oil (500 mg, 78%). $R_f = 0.33$ (cyclohexane/EtOAc, 8:2).

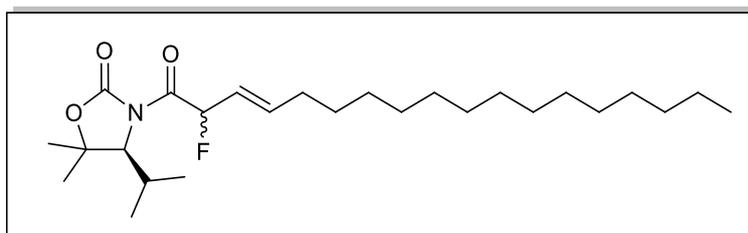
Diastereoisomer 1

$[\alpha]_D^{25} = -156.1$ (c 1.1, CHCl_3), $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 ppm (m, 5H); 6.61 (br.s, 1H); 5.94 (m, 1H); 5.59 (m, 1H); 5.12 (dd, $J = 49.1, 6.6$ Hz, 1H); 5.11 (quint, $J = 7.3$ Hz, 1H); 2.08 (m, 2H); 1.48 (d, $J = 7.0$, 3H); 1.34 (m, 4H); 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.0 ppm (d, $J = 20.4$ Hz), 142.6, 138.6 (d, $J = 11.0$ Hz); 128.8, 127.6, 123.0 (d, $J = 18.2$ Hz), 91.2 (d, $J = 182.7$ Hz), 48.5, 32.0 (d, $J = 1.1$ Hz), 30.7 (d, $J = 2.2$ Hz), 22.2, 21.7, 13.9. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -178.4. IR (neat) ν 3294, 2929, 1657, 1531 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NOF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264.1764. found: 264.1757.

Diastereoisomer 2

$[\alpha]_D^{25} = -127.3$ (c 0.5, CHCl_3), $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 ppm (m, 5H); 6.52 (br.s, 1H); 5.86 (m, 1H); 5.47 (m, 1H); 5.11 (m, 2H); 1.98 (m, 2H); 1.44 (d, $J = 6.9$, 3H); 1.24 (m, 4H); 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8 ppm (d, $J = 21.5$ Hz), 142.6, 138.5 (d, $J = 11.6$ Hz), 128.6, 127.4, 126.0, 122.8 (d, $J = 18.2$), 91.1 (d, $J = 182.7$ Hz), 48.3, 31.8 (d, $J = 1.7$ Hz), 30.5 (d, 2.2 Hz), 22.0, 21.,7, 13.7. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -178.2. **IR** (neat) ν 3295, 2929, 1656, 1530 cm^{-1} . **HRMS** (ESI^+): m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NOF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264.1764. found: 264.1764.

Synthesis of (4S)-3-((E)-2-fluorooctadec-3-enoyl)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (57)



$\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{FNO}_3$

439.65 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **34** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1). Clear oil (239 mg, 66%). **Rf** = 0.29 (cyclohexane/EtOAc, 9:1).

Diastereoisomer 1

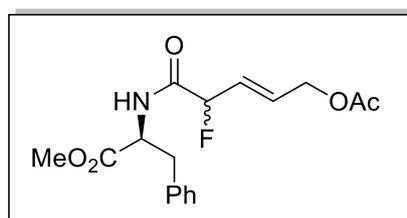
$[\alpha]_D^{25} = +80.6$ $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.47 ppm (d, $J = 48.8$, 6.6 Hz, 1H); 6.03 (m, 1H); 5.66 (dd, $J = 17.3$, 3.2, 1H); 5.47 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H); 4.08 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H); 2.2 (dtd, $J = 13.8$, 6.9, 3.2 Hz, 1H); 1.53 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); 1.04 (dd, $J = 29.46$, 6.99 Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 168.4 ppm (d, $J = 24.8$ Hz), 153.1, 129.9 (d, $J = 19.8$ Hz), 121.8 (d, J

= 11 Hz), 87.7 (d, $J = 175$ Hz), 84.3, 67.2, 29.5, 29.0, 21.3 (d, $J = 2.8$ Hz), 16.9. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -186.0. IR (neat) ν 2923, 2853, 1778, 1719, 1365 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{NO}_3\text{FNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 462.3359, found: 462.3358.

Diastereoisomer 2

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +73.2$ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.44 ppm (dd, $J = 48.6, 5.2$ Hz, 1H); 6.16 (m, 1H); 5.75 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H); 5.48 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H); 4.25 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H); 2.14 (dtd, $J = 13.8, 9, 3.1$ Hz, 1H); 1.54 (s, 3H); 1.44 (s, 3H); 0.96 (dd, $J = 22.5, 7.2$, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 168.5 ppm (d, $J = 24.8$ Hz), 152.8, 130.3 (d, $J = 19.8$ Hz), 120.3 (d, $J = 11$ Hz), 87.8, (d, $J = 179.4$ Hz), 84.4, 66.1, 29.8, 28.8, 21.6, 21.3, 16.7. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -190.4 ppm. IR (neat) ν . 2923, 2853, 1776, 1720, 1365 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{NO}_3\text{FNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 462.3359, found: 462.3358.

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-5-acetoxy-2-fluoropent-3-enamido)-3-phenylpropanoate (58)



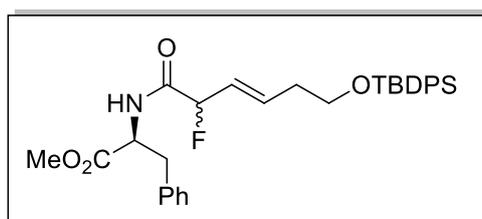
$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FNO}_5$

337.34 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **19** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Brownish oil (179 mg, 69%). $R_f = 0.23$ (cyclohexane/EtOAc, 8:2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 ppm (m, 3H); 7.02 (m, 2H); 6.74 (br.s, 1H); 5.86 (m, 2H); 5.2 (dd, $J = 48.1, 3.9$ Hz, 1H); 4.81 (m, 1H); 4.52 (br.s, 2H); 3.67 and 3.65 (s, 3H for both dia); 3.06 (m, 2H); 1.99 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.3 ppm, 170.5, 167.6 ($J_{\text{C-F}} = 20.44$ Hz), 135.4, 129.4, 129.2, 128.7, 127.3, 125.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.38$

Hz), 89.4 (d, $J_{C-F} = 187.90$ Hz), 63.3, 52.8, 52.5, 27.9, 20.8 ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -186.8, -186.2. IR (neat) ν 3428, 2931, 2857, 1744, 1684, 1521, 1105 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 355.1669, found 355.1662

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-6-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-fluorohex-3-enamido)-3-phenylpropanoate (59)

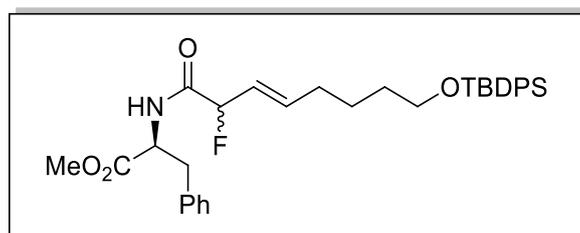


$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{FNO}_4\text{Si}$

547.73 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **19** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Clear oil (223 mg, 73%). $R_f = 0.35$ (cyclohexane/EtOAc, 8:2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 ppm (3, 4H); 7.37 (m, 6H); 7.21 (m, 3H); 7.07 (3, 2H); 6.77 (br.s, 1H); 5.97 (m, 1H); 5.6 (m, 1H); 5.16 (dd, $J = 48.5, 5.5$ Hz, 1H); 4.88 (m, 1H); 3.69 (m, 5H); 3.13 (m, 2H); 2.33 (br.s, 2H); 1.04 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ for major dia 171.3 ppm, 168.3 ($J = 22.5$ Hz), 135.6, 133.7, 129.7, 129.2, 128.7, 127.7, 127.3, 124.56 ($J = 18.2$ Hz), 90.81 ($J = 185.4$ Hz), 62.8, 52.8, 52.4, 38.0, 35.6, 26.9, 19.2. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -180.1 and -180.5 for both dia. IR (neat) ν 3318, 2926, 1740, 1669, 1562 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{FSi}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 548.2632, found: 548.2630.

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-8-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-2-fluorooct-3-enamido)-3-phenylpropanoate (60)

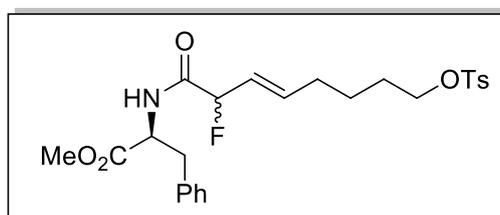


$C_{34}H_{42}FNO_4Si$

$575.79 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **19** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂, 8:1:1). Brownish oil (230 mg, 77%). **R_f** = 0.31 (cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂, 8:1:1). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ for major dia 7.58 ppm (m, 3H); 7.36 – 7.12 (m, 10H); 7.02 (m, 2H); 6.66 (brs, 1H); 5.83 (m, 1H); 5.42 (m, 1H); 5.08 (dd, *J* = 48.96, 6.72 Hz, 1H); 4.81(m, 1H); 3.63 (s, 3H); 3.58 (q, *J* = 6.20 Hz, 2H); 3.06 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 1.46 (m, 3H); 1.20 (m, 1H); 0.96 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ for major dia : 171.28 ppm, 168.5, 168.2 (*J* = 5 Hz), 139.0 (*J* = 11.6 Hz), 135.5, 134.0, 129.5, 129.2, 128.6, 127.6, 127.2, 122.7 (*J* = 18.7 Hz), 90.9 (d, *J* = 184.3 Hz), 63.6, 52.7, 52.54, 52.41, 37.9, 31.9, 26.8, 24.7 (d, *J* = 2.8 Hz), 19.2. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ - 178.7, -179.5. **IR (neat)** ν 3429, 2931, 2857, 1744, 1681, 1520, 1106 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₃₄H₄₆N₂O₄FSi, [M+NH₄]⁺: 593.3211, found 593.3213.

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-2-fluoro-8-(tosyloxy)oct-3-enamido)-3-phenylpropanoate (61)



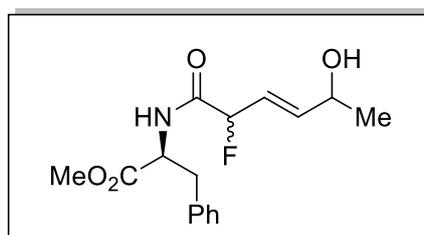
$C_{25}H_{30}FNO_6S$

$491.57 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **19** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂, 8:1:1). Brownish oil (220 mg, 69%). **R_f** = 0.28 (cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂, 8:1:1). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.7 ppm (m, 2H) ; 7.2 (m, 5H) ; 7.03 (m, 2H); 6.67 (br.s, 1H); 5.78 (m,1H); 5.45 (m, 1H); 5.07 (dd, *J* = 48.9, 6.5 Hz, 1H); 4.81 (m, 1H); 3.93 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H); 3.66 (s, 3H, for major dia); 3.06 (m, 2H); 2.36 (s, 3H); 1.96 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.34 (m, 2H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ for major dia: 171.2 ppm, 168.2 (d, *J* = 20.9 Hz), 144.6, 137.5 (d, *J* = 11.0 Hz), 135.4, 133.0, 129.8, 129.1, 128.6, 127.2, 123.3 (d, *J* = 18.7 Hz), 90.6 (d, *J* = 184.3 Hz), 70.1, 52.7, 52.3, 37.8, 31.3, 28.0, 24.1 (d, *J* = 2.2 Hz), 21.5. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -179.7, -180.1. **IR (neat)** ν 3363, 2952, 1742, 1682, 1524, 1355 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₂₅H₃₁NO₆FS, [M+H]⁺: 492.1811, found 492.1833.

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-2-fluoro-5-hydroxyhex-3-enamido)-3-phenylpropanoate

(62)



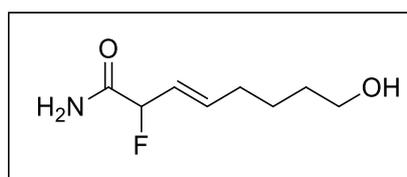
C₁₆H₂₀FNO₄

309.33 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **19** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂, 4:5:1). Brownish oil (130 mg, 55%). **R_f** = 0.30 (cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂, 4:5:1). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.21 ppm (m, 3H) ; 7.03 (m, 2H) ; 6.75 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H) ; 5.92 (m, 1H) ; 5.7 (m, 1H) ; 5.16 (dd, *J* = 48.82, 5.7 Hz, 1H); 4.79 (m, 1H); 4.26 (br.s, 1H); 3.65 (s, 3H, for major dia); 3.07 (m, 2H); 2.40 (m,1H); 1.22 (m, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ for major dia: 171.2 ppm, 168.1 (d, *J* =

20.9 Hz), 140.7 (d, $J = 10.2$ Hz); 135.3, 129.1, 128.6, 127.2, 122.0, 121.7 (d, $J = 18.71$ Hz); 89.7 (d, $J = 186$ Hz), 67.3 (d, $J = 6.1$ Hz), 52.8, 52.4, 37.8, 22.7. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -183.1, -183.2, -183.4, -183.7. IR (neat) ν 3419, 2927, 1738, 1666, 1529, 1216 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{F}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310.1455, found: 310.1468.

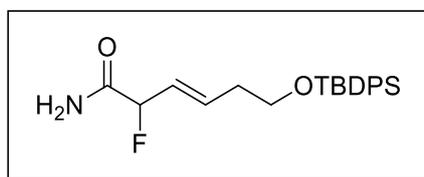
Synthesis of (E)-2-fluoro-8-hydroxyoct-3-enamide (63)



$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{FNO}_2$
175.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **25** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1). White solid (212 mg, 82%). **Mp** = 71 °C. **Rf** = 0.34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.30 ppm (brs, 1H); 6.14 (brs, 1H); 5.96 (m, 1H); 5.56 (m, 1H); 5.13 (dd, $J = 47.0, 5.99$ Hz, 1H); 3.57 (t, $J = 5.99$ Hz, 2H); 2.09 (m, 2H); 1.74 (s, 1H); 1.47 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9 ppm (d, $J_{\text{C-F}} = 22.5$ Hz), 138.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.15$ Hz), 123.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.0$ Hz), 90.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 182.25$ Hz), 62.6, 32.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.25$ Hz), 24.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.25$ Hz). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -176.5. IR (neat) ν 3371, 3187, 2937, 1662, 1424 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 176.1087, found: 176.1088.

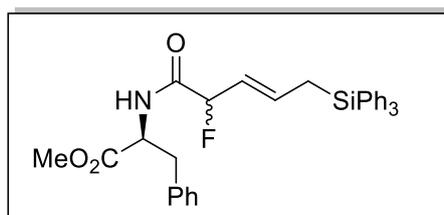
Synthesis of (E)-6-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)-2-fluorohex-3-enamide (64)



$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FNO}_2\text{Si}$
385.55 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **25** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). White solid (1.11 g, 90%). **Mp** = 80 °C. **Rf** = 0.60 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.57 ppm (m, 4H); 7.29 (m, 6H); 6.68 (brs, 1H); 6.21 (brs, 1H); 5.92 (m, 1H); 5.59 (m, 1H); 5.08 (dd, *J* = 48.86, 6.54 Hz, 1H); 3.64 (t, *J* = 6.45 Hz, 2H); 2.26 (m, 2H); 0.96 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.0 (d, *J*_{C-F} = 22.37 Hz) ppm, 135.6, 135.1 (d, *J*_{C-F} = 11.51 Hz), 133.8 (d, *J*_{C-F} = 1.35 Hz), 129.7, 127.7, 124.6 (d, *J*_{C-F} = 28.24 Hz), 90.7 (d, *J*_{C-F} = 184.41 Hz), 62.8 (d, *J*_{C-F} = 2.67 Hz), 35.6, 26.9, 19.3. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -177.5. **IR (neat)** ν 3395, 3180, 2930, 2858, 1665, 1110 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₂₂H₂₉NO₂FSi [M+H]⁺: 386.1952, found: 386.1948.

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-2-fluoro-5-(triphenylsilyl)pent-3-enamido)-3-phenylpropanoate (65)



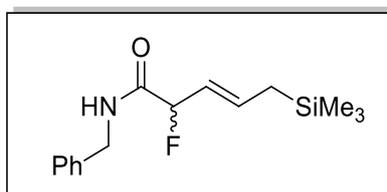
C₃₃H₃₂FNO₃Si

537.70 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **19** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc/CH₂Cl₂, 8:1:1). Brownish solid (250 mg, 62%). **Rf** = 0.24 (cyclohexane/EtOAc/ CH₂Cl₂, 8:1:1). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.46 – 6.86 ppm (m, 20H) ; 6.58 (br.s, 1H) ; 5.94 (m, 1H) ; 5.30 (m, 1H) ; 4.96 (dd, *J* = 48.97, 7.24 Hz, 1H); 4.76 (quint, *J* = 6.3 Hz, 1H); 3.56 (s, 3H for major dia); 3.01 (m, 2H); 2.31 (m, 2H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ for major dia: 171.2 ppm, 168.2 (d, *J* = 23.1 Hz), 135.6, 135.4, 135.1 (d, *J* = 11.6 Hz), 133.7, 129.6, 129.1, 128.5, 127.8, 127.1, 122.8 (d, *J* = 17.6 Hz); 91.0 (d, *J* = 183.8 Hz), 52.7, 52.2, 37.8, 20.2. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -176.6, -176.7. **IR**

(neat) ν 3427, 1742, 1680, 1517 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺):** m/z : Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{SiF}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 538.2202, found: 538.2194.

Synthesis of (E)-N-benzyl-2-fluoro-5-(trimethylsilyl)pent-3-enamide (66)

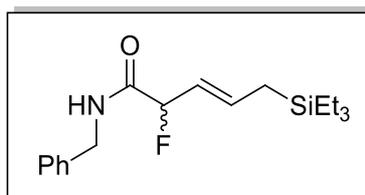


$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FNOSi}$

279.43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **29** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Brownish oil (123 mg, 37%). **R_f** = 0.32 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.29 ppm (m, 5H); 6.66 (br.s, 1H); 5.97 (m, 1H); 5.42 (m, 1H); 5.18 (dd, $J = 49.4, 7.7$ Hz, 1H); 4.45 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H); 1.55 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 2H); 0 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 169.0 ppm (d, $J = 23.7$ Hz), 137.6, 136.8 (d, $J = 11.6$), 128.7, 127.7, 127.6, 121.0 (d, $J = 18.2$ Hz), 91.7 (d, $J = 187.1$ Hz), 42.9, 23.4, -2.06. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -174.4. **IR (neat)** ν 3301, 2954, 1656, 1531 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁻):** m/z : Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NOFSi}$, $[\text{M}-\text{H}]^-$: 278.1376, found: 278.1382.

Synthesis of (E)-N-benzyl-2-fluoro-5-(triethylsilyl)pent-3-enamide (67)



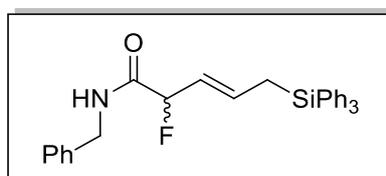
$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FNOSi}$

321.50 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **29** following procedure **B** at 40°C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Brownish oil (120 mg, 36%). **R_f** = 0.29 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.29 ppm (m, 5H); 6.63 (Br.s, 1H);

5.99 (dd, $J = 14.7, 5.3$ Hz, 1H); 5.43 (ddd, $J = 15.2, 10.7, 7.3$, 1H); 5.18 (dd, $J = 49.3, 7.7$ Hz, 1H); 4.46 (m, 2H); 1.59 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 2H); 0.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H); 0.52 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.0 ppm (d, $J = 22.01$ Hz); 137.6, 137.0 (d, $J = 11.6$ Hz), 128.7, 127.7, 127.6, 120.8 (d, $J = 18.2$ Hz), 91.7 (d, $J = 182.1$ Hz), 43.0, 18.4, 7.2, 3.0. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -174.5. IR (neat) ν 3301, 2952, 2875, 1656, 1531 cm^{-1} . HRMS (ESI-): m/z : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NOFSiCl}$, $[\text{M}+\text{Cl}]^-$: 356.1613, found: 356.1604.

Synthesis of (E)-N-benzyl-2-fluoro-5-(triphenylsilyl)pent-3-enamide (68)



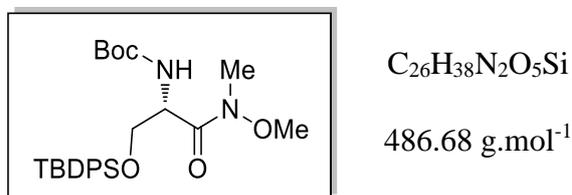
$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FNOSi}$

465.63 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **29** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Brownish solid (400 mg, 83%). **Rf** = 0.25 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.13 ppm (m, 20H); 6.49 (m, 1H); 6.04 (m, 1H); 5.46 (m, 1H); 5.1 (dd, $J = 49.0, 6.8$ Hz, 1H); 4.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); 2.4 (dd, $H = 7.3, 3.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.6 ppm (d, $J = 23.11$ Hz); 137.5, 135.6, 134.7 (d, $J = 12.1$ Hz), 133.8, 129.6, 128.7, 127.86, 127.68, 127.55, 123.1 (d, $J = 18.2$ Hz), 91.2 (d, $J = 184.3$ Hz), 42.9, 20.1. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -176.6. IR (neat) ν 3322, 1658, 1538, 1427 cm^{-1} . HRMS (ESI-): m/z : Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{FSi}$, $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^-$: 524.2057, found: 524.2058.

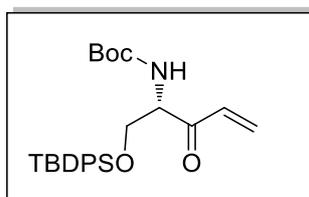
3. Chapitre II : Fluorosymbioramides

Synthesis of (R)-tert-butyl (3,9,9-trimethyl-4-oxo-8,8-diphenyl-2,7-dioxa-3-aza-8-siladecan-5-yl)carbamate (78).



To a round-bottom flask was loaded Boc-serine (3 g, 12.09 mmol, 1 eq.), TBDPSCI (3.8 g, 13.9 mmol, 1.15 eq.) and imidazole (1.64 g, 24.18 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (100 mL) at r.t. and stirred during 16 h. Upon completion, saturated aqueous NH₄Cl solution was added, resulting solution was extracted with CH₂Cl₂ washed with brine, organics were dried over MgSO₄ filtered and volatiles were removed under reduced pressure. Purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Clear oil (6.5 g, quant.). $[\alpha]_D^{25} = +15.2$ (c 1.1, CHCl₃) **Rf** = 0.26 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.66 ppm (m, 4H); 7.41 (m, 6H); 5.43 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H); 4.84 (m, 1H); 3.88 (d, *J* = 4.93 Hz, 2H); 3.67 (s, 3H); 3.21 (s, 3H); 1.46 (s, 9H); 1.05 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.7 ppm, 155.4, 135.6, 134.8, 129.7, 127.7, 79.6, 64.1, 61.4, 52.5, 28.4, 26.72, 26.58, 19.2. **IR (neat)** ν 3433, 2931, 1688, 1491, 1166, 1109 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for C₂₆H₃₉N₂O₅Si [M+H]⁺: 487.2628, found 487.2627.

Synthesis of (R)-tert-butyl (1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-oxopent-4-en-2-yl)carbamate (79)

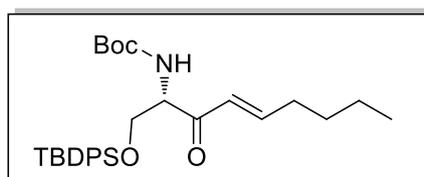


$C_{26}H_{35}NO_4Si$

453.65 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from Weinreb amide **78** and vinylmagnesium bromide following procedure **C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 85:15). Clear oil (1 g, 48%). $[\alpha]_D^{25} = +50.4$ (c 1, CHCl₃). **Rf** = 0.25 (cyclohexane/EtOAc, 85:15). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.79 ppm (m, 1H); 7.66 (m, 3H); 7.45 (m, 6H); 6.57 (dd, *J* = 17.37, 10.39 Hz, 1H); 6.39 (d, *J* = 17.56 Hz, 1H); 5.85 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H); 5.7 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 4.75 (dt, *J* = 7.6, 3.7 Hz, 1H); 4.04 (m, 2H); 1.51 (s, 9H); 1.09 (s, 9H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 196.6 ppm, 155.6, 135.6 (d, *J* = 3.37 Hz), 133.2, 132.8 (*J* = 6.90 Hz), 129.9, 129.6, 127.8, 79.8, 64.2, 59.5, 28.4, 26.8, 19.3. **IR (neat)** ν 3435, 2931, 1700, 1490, 1165, 1110 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₂₆H₃₆NO₄Si, [M+H]⁺: 454.2414, found, 454.2408

Synthesis of (R,E)-tert-butyl (1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-oxonon-4-en-2-yl)carbamate (80a)



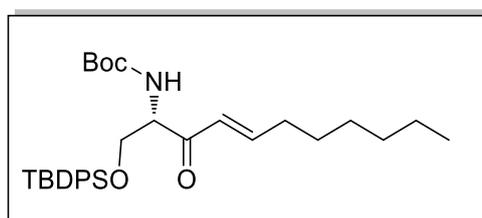
$C_{30}H_{43}NO_4Si$

509.75 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **79** following procedure **F** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5). $[\alpha]_D^{25} = +32.3$ (c 0.5, CHCl₃). Brownish oil (80 mg, 71%). **Rf** = 0.23 (cyclohexane/EtOAc, 95:5). **¹H NMR (300 MHz,**

CDCl₃) δ 7.52 ppm (m, 4H); 7.32 (m, 6H) ; 6.88 (m, 1H) ; 6.15 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H) ; 5.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H) ; 4.56 (m, 1H) ; 3.87 (m, 2H) ; 2.13 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H) ; 1.37 (s, 9H) ; 1.34 – 1.11 (m, 4H) ; 0.92 (s, 9H) ; 0.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 196.2 ppm, 155.3, 149.4, 135.6, 132.93, 132.86, 129.8, 127.7, 129.9, 79.6, 64.41, 59.4, 32.3, 30.1, 28.4, 26.7, 22.3, 19.3, 13.8. **IR (neat)** ν 2958, 2930, 1715, 1694, 1489, 1167, 1110 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z: Calcd for C₃₀H₄₄NO₄Si, [M+H]⁺: 510.3040, found: 510.3027.

Synthesis of (R,E)-tert-butyl (1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-oxoundec-4-en-2-yl)carbamate (80 b).

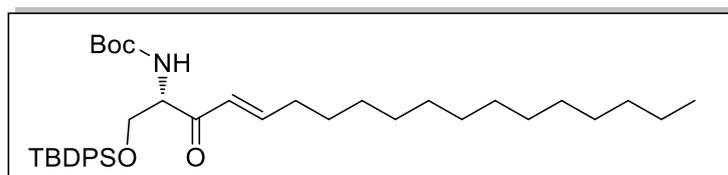


C₃₂H₄₇NO₄Si

537.81 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **79** following procedure **F** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5). Brownish oil (85 mg, 71%). $[\alpha]_D^{25} = +30.9$ (c 0.5, CHCl₃). **R_f** = 0.23 (cyclohexane/EtOAc, 95:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.52 ppm (m, 4H); 7.31 (m, 6H) ; 6.88 (m, 1H) ; 6.15 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H) ; 5.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H) ; 4.55 (m, 1H) ; 3.87 (m, 2H) ; 2.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H) ; 1.37 (s, 9H) ; 1.34 – 1.12 (m, 8H) ; 0.93 (s, 9H) ; 0.8 (t, $J = 7$ Hz, 3 H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 196.2 ppm, 155.3, 149.4, 135.5, 132.94, 132.85, 129.80, 127.7, 126.9, 79.6, 64.4, 59.4, 32.7, 31.6, 28.9, 28.4, 27.9, 26.7, 22.5, 19.3, 14.1. **IR (neat)** ν 2929, 2857, 1715, 1695, 1489, 1167, 1110 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z: Calcd for C₃₂H₄₈NO₄Si, [M+H]⁺: 538.3353, found: 538.3342.

Synthesis of (R,E)-tert-butyl (1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-oxooctadec-4-en-2-yl)carbamate (80c).

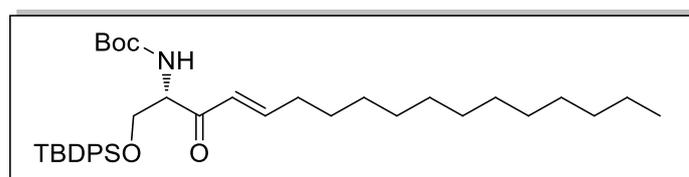


$C_{39}H_{61}NO_4Si$

$635.99 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **79** following procedure **F** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5). Brownish oil (300 mg, 69%). $[\alpha]_D^{25} = +26.5$ (c 0.8, $CHCl_3$). $R_f = 0.23$ (cyclohexane/EtOAc, 95:5). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 ppm (m, 4H); 7.31 (m, 6H); 6.88 (m, 1H); 6.15 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H); 5.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H); 4.55 (m, 1H); 3.87 (m, 2H); 2.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H); 1.36 (s, 9H); 1.18 (s, 22H); 0.93 (s, 9H); 0.79 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 196.1 ppm, 155.2, 149.4, 135.5, 132.85, 132.78, 129.7, 127.7, 126.8, 79.5, 64.3, 59.3, 32.6, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 28.3, 27.9, 22.6, 19.2, 14.1. IR (neat) ν 2925, 2854, 1716, 1696, 1489, 1169, 1111 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $C_{39}H_{62}NO_4Si$, $[M+H]^+$: 454.2414, found: 454.2400

Synthesis of (R,E)-tert-butyl (1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-oxoheptadec-4-en-2-yl)carbamate (80d).



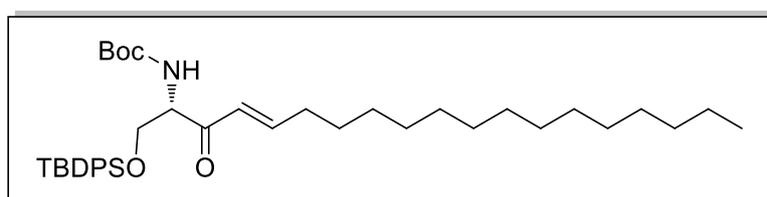
$C_{38}H_{59}NO_4Si$

$621.96 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **79** following procedure **F** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5). Brownish oil (113 mg, 82%). $[\alpha]_D^{25} = +26.8$ (c 0.5, $CHCl_3$). $R_f = 0.23$ (cyclohexane/EtOAc, 95:5). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ

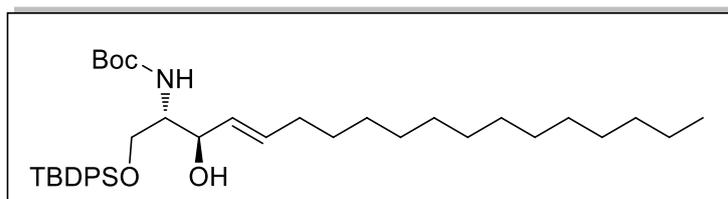
7.55 ppm (m, 4H); 7.29 (m, 6H) ; 6.87 (m, 1H) ; 6.14 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H) ; 5.54 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H) ; 4.57 (m, 1H) ; 3.86 (m, 2H) ; 2.1 (q, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H) ; 1.35 (s, 9H) ; 1.32 – 1.09 (m, 20H) ; 0.92 (s, 9H) ; 0.8 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H) . $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 195.8 ppm, 170.7, 155.2, 149.0, 135.55, 135.50, 132.92, 132.85, 129.7, 217.6, 127.0, 79.3, 64.4, 60.2, 59.4, 39.2, 32.7, 32.0, 29.66, 29.54, 29.45, 29.38, 29.29, 28.17, 28.04, 26.5, 22.7, 20.6, 19.1, 14.7, 13.99, 13.90. **IR** (neat) ν 2925, 2855, 1716, 1428, 1111 cm^{-1} . **HRMS** (ESI^+): m/z : Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{NO}_4\text{Si}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 622.4292, found: 622.4288.

Synthesis of (R,E)-tert-butyl (1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-oxononadec-4-en-2-yl)carbamate (80e).



The title compound was prepared from fluoride **79** following procedure **F** at 40 °C and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5). Brownish oil (114 mg, 76%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +26.2$ (c 0.5, CHCl_3). **Rf** = 0.23 (cyclohexane/EtOAc, 95:5). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 ppm (m, 4H); 7.3 (m, 6H) ; 6.89 (m, 1H) ; 6.15 (d, $J = 15.6\text{ Hz}$, 1H) ; 5.54 (s, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H) ; 4.56 (m, 1H) ; 3.87 (m, 2H) ; 2.12 (q, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H) ; 1.37 (s, 9H) ; 1.35 – 1.09 (m, 24H) ; 0.93 (s, 9H) ; 0.8 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.2 ppm, 155.3, 149.4, 135.55, 135.51, 132.9, 132.8, 129.8, 127.7, 126.8, 79.6, 64.4, 59.4, 32.6, 31.9, 29.67, 29.6, 29.48, 29.39, 29.33, 29.22, 28.3, 28.0, 26.9, 26.7, 22.7, 19.2, 14.1. **IR** (neat) ν 2924, 2854, 1716, 1489, 1666, 1111 cm^{-1} . **HRMS** (ESI^+): m/z : Calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{NO}_4\text{Si}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 650.4605, found: 650.4594.

Synthesis of tert-butyl ((2R,3R,E)-1-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxyoctadec-4-en-2-yl)carbamate (81).

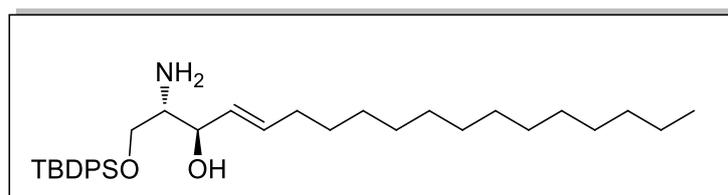


$C_{39}H_{63}NO_4Si$

$638.01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from ketone **80c** following procedure **D** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1). Clear oil (297 mg, 90%). $[\alpha]_D^{25} = +5.1$ (c 1.1, $CHCl_3$). $R_f = 0.20$ (cyclohexane/EtOAc, 9:1). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 ppm (m, 4H); 7.42 (m, 6H); 5.79 (dt, $J = 15.39, 6.61$ Hz, 1H); 5.49 (dd, $J = 15.4, 5.9$ Hz, 1H); 5.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 4.24 (s, 1H); 3.9 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.66 (br.s, 1H); 3.19 (br.s, 1H); 2.04 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.40 – 1.24 (m, 22H); 1.07 (s, 9H); 0.89 (t, $J = 47.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155.9 ppm, 135.6, 133.4, 132.6, 130.0, 129.1, 127.9, 79.5, 74.4, 64.2, 55.0, 32.36, 31.94, 29.72, 29.68, 29.64, 29.54, 29.38, 29.30, 29.18, 28.4, 26.9, 22.7, 19.2, 14.2. IR (neat) ν 3436, 2924, 2854, 1709, 14898, 1169, 1110 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $C_{39}H_{64}NO_4Si$ $[M+H]^+$: 638.4605, found 638.4598

Synthesis of (2R,3R,E)-2-amino-1-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)octadec-4-en-3-ol (82).



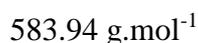
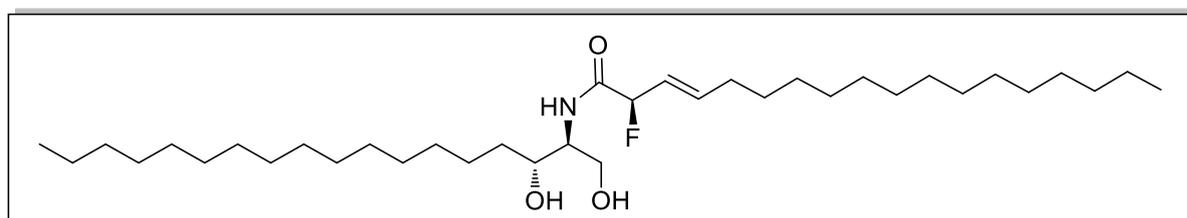
$C_{34}H_{55}NO_2Si$

$537.89 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from alcohol **81** following procedure **E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Clear oil (174 mg, 70%). $[\alpha]_D^{25} = +6.3$ (c 0.3, $CHCl_3$). $R_f = 0.22$ (cyclohexane/EtOAc, 8:2). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 ppm

(m, 4H); 7.41 (m, 6H); 5.74 (dt, $J = 15.1, 6.5$ Hz, 1H); 5.42 (dd, $J = 15.4, 6.8$ Hz, 1H); 4.12 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H); 3.72 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); 2.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 2.30 (br.s, 2H); 2.03 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H); 1.40 – 1.24 (m, 22H); 1.09 (s, 9H); 0.9 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 135.5 ppm, 134.0, 133.1(d, $J = 1.7$ Hz), 129.8, 128.9, 127.7, 74.3, 66.0, 56.4, 32.3, 31.9, 29.65, 29.61, 29.56, 29.45, 29.31, 29.20, 29.17, 28.8, 22.6, 19.2, 14.1. IR (neat) ν 2923, 2853, 1110 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{NO}_2\text{Si}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 538.4080 found: 538.4101.

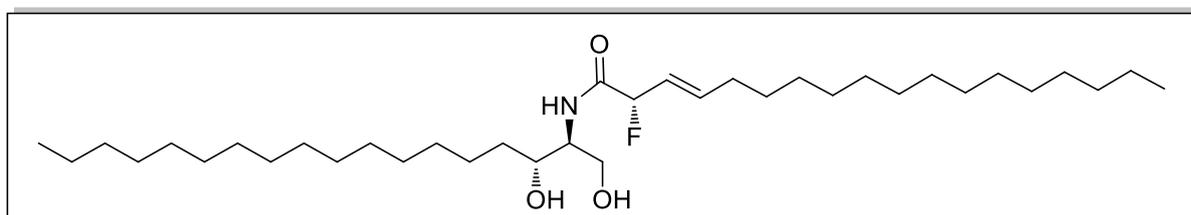
Synthesis of (R,E)-N-((2R,3S)-1,3-dihydroxyoctadecan-2-yl)-2-fluorooctadec-3-enamide (84a).



The title compound was prepared from amine **77** and fluoride **51** following procedure **H** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 7:3). White solid (51 mg, 19%). **Mp** = 93 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.2$ (c 0.1, CHCl_3). **Rf** = 0.26 (cyclohexane/EtOAc, 7:3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 ppm (m, 1H); 5.99 (m, 1H); 5.58 (m, 1H); 5.19 (dd, $J = 48.9, 6.86$, 1H); 3.98 (dd, 11.48, 3.31 Hz, 1H); 3.75 (m, 3H); 2.08 (m, 2H); 1.94 (s, 1H); 1.51 (s, 3H); 1.44 – 1.09 (m, 50H); 0.86 (t, $J = 6.54$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.5 ppm (d, $J_{\text{C-F}} = 21.70$ Hz), 139.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.32$ Hz), 122.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.33$ Hz), 91.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 183.75$ Hz), 73.5, 62.0, 53.7, 34.4, 32.4, 32.0, 29.80, 29.77, 29.72, 29.68, 29.55, 29.46, 29.29, 28.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.29$ Hz), 26.0, 22.8, 14.2. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -177.8. IR (neat) ν 3276, 2916,

2849, 1655, 1557, 1468 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z : Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{71}\text{NO}_3\text{F}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 584.5418. found: 584.5410.

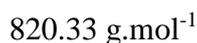
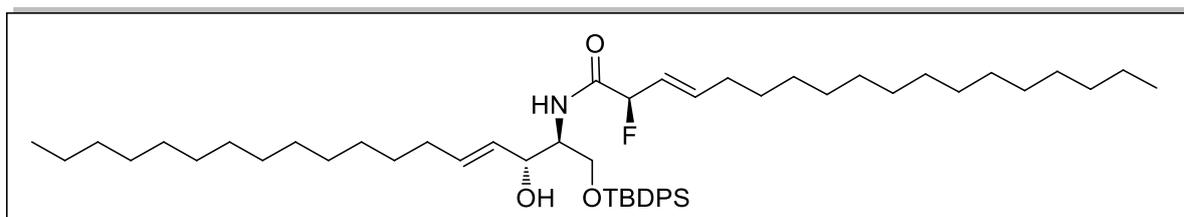
Synthesis of (S,E)-N-((2R,3S)-1,3-dihydroxyoctadecan-2-yl)-2-fluorooctadec-3-enamide (84b).



583.94 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from amine **77** and fluoride **51** following procedure **H** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). White solid (30 mg, 15%). **Mp** = 89 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.5$ (c 0.2, CHCl_3). **Rf** = 0.35 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 7.18 ppm (m, 1H); 5.99 (m, 1H) ; 5.60 (m, 1H) ; 5.23 (dd, $J = 48.94, 6.788$ Hz, 1H) ; 4.08 (m, 2H) ; 3.81 (m, 2H) ; 2.72 (br.s, 2H) ; 2.09 (m, 2H) ; 1.80 – 1.15 (m, 52H) ; 0.87 (t, $J = 6.24$ Hz, 6H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 169.2 ppm (d, $J_{\text{C-F}} = 21.40$ Hz), 139.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.5$ Hz), 122.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.26$ Hz), 91.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 184.25$ Hz), 74.0, 68.6, 62.2, 58.2, 53.4, 34.5, 32.61, 32.27, 31.94, 29.71, 29.68, 29.60, 29.57, 29.47, 29.38, 29.19, 28.57 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.26$ Hz), 25.9, 22.7, 18.4, 17.6, 14.1. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl_3)** δ -178.1. **IR (neat)** ν 3289, 2915, 2849, 1660, 1553, 1467 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z : Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{71}\text{NO}_3\text{F}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 584.5418. found: 584.5433.

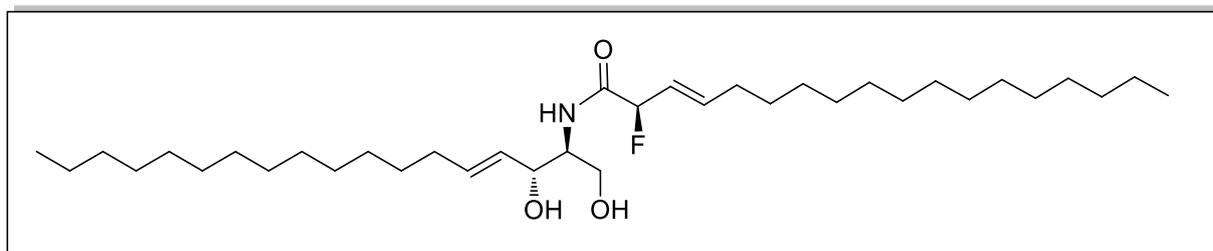
Synthesis of (E)-N-((2R,E)-1-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-3-hydroxyoctadec-4-en-2-yl)-2-fluorooctadec-3-enamide (85).



The title compound was prepared from amine **82** and fluoride **51** following procedure **H** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1). Clear oil (138 mg, 69%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.9$ (c 0.4, CHCl_3). **Rf** = 0.21 (cyclohexane/EtOAc, 9:1). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 7.64 ppm (m, 4H); 7.43 (m, 6H); 7.07 (dd, $J = 7.6, 3.6$ Hz, 1H); 6.01 (m, 1H); 5.6 (dt, $J = 15.5, 6.8$ Hz, 1H); 5.56 (m, 2H); 5.22 (dd, $J = 48.9, 6.6$ Hz, 1H); 4.27 (d, $J = 4$ Hz, 1H); 4.0 (m, 2H); 3.74 (m, 1H); 3.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 2.07 (m, 4H); 1.48 – 1.19 (m, 46H); 1.08 (s, 9H); 0.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 169.1 ppm (d, $J_{\text{C-F}} = 21.02$ Hz), 139.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.36$ Hz), 135.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.87$ Hz), 134.1, 132.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 14.87$ Hz), 130.2, 128.9, 128.1, 122.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.88$ Hz), 91.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 184.56$ Hz), 73.9, 63.6, 53.9, 32.5, 32.1, 29.84, 29.77, 29.72, 29.66, 29.61, 29.50, 29.40, 29.36, 29.30, 28.70, 28.67, 27.0, 22.8, 19.3, 14.3. **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3)** δ -178.3 ppm. **IR (neat)** ν 3433, 2922, 2853, 1668, 1526, 1465, 1111 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z : Calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{86}\text{NO}_3\text{FSiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 842.6259 found: 842.6271.

Synthesis of (E)-N-((2R,E)-1,3-dihydroxyoctadec-4-en-2-yl)-2-fluorooctadec-3-enamide

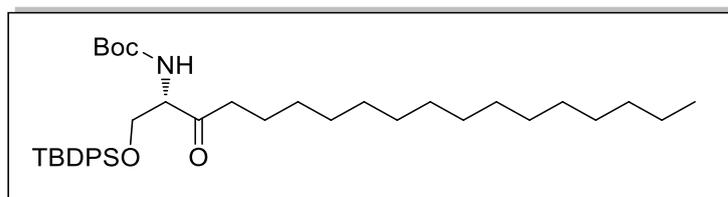
(86).



$$581.93 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

To a round-bottom flask was loaded compound **85** (138 mg, 0.168 mmol, 1 eq.) in THF. The reaction mixture was cooled down to 0°C and TBAF (1 M in THF) (168 μL, 0.168 mmol, 1 eq.) was added dropwise to the reaction mixture and stirred at 0 °C for 30 minutes. Saturated aqueous NH₄Cl was then added and the mixture was extracted with EtOAc. Organics were dried over MgSO₄ filtered and volatiles were removed under reduced pressure. Purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 7:3). White solid (42 mg, 43%). **Mp** = 88 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.8$ (c 1, CHCl₃). **Rf** = 0.25 (cyclohexane/EtOAc, 7:3). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.07 ppm (m, 1H) ; 6.05 (m, 1H) ; 5.8 (m 1H) ; 5.57 (m, 2H) ; 5.21(dd, *J* = 48.3, 6.6 hz, 1H) ; 4.36 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H) ; 4 (dd, *J* = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 7.3, 3.5 Hz, 1H) ; 3.72 (dd, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H) ; 2.70 (brs, 2H) ; 2.08 (m, 4H) ; 1.52 – 1.10 (m, 46H) ; 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 169.5 ppm (d, *J* = 19.8), 139.2 (*J* = 11.6 Hz), 134.7, 128.5, 122.7 (*J* = 18.2 Hz), 91.16 (d, *J* = 184.9 Hz), 74.2, 62.1, 54.2, 32.3, 31.9, 29.67, 29.65, 29.60, 29.57, 29.47, 29.44, 29.35, 29.19, 29.17, 29.08, 29.54, 29.51, 22.7, 14.1. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -177.8. **IR (neat)** ν 3274, 2916, 2849, 1633, 1555, 1463 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for C₃₆H₆₉NO₃F [M+H]⁺: 582.5261. found: 582.5269.

Synthesis of (R)-tert-butyl (1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-oxooctadecan-2-yl)carbamate (87)

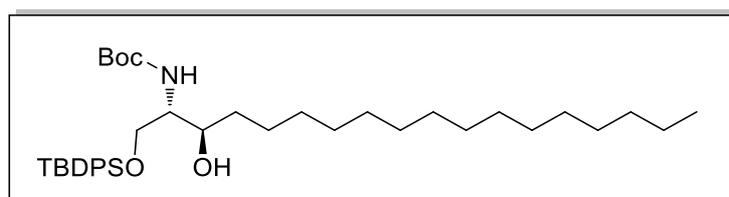


C₃₉H₆₃NO₄Si

638.01 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from Weinreb amide **78** and vinylmagnesium bromide following procedure **C** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 85:15). Clear oil (1.52 g, 75%). $[\alpha]_D^{25} = +22.6$ (c 0.4, CHCl₃) **Rf** = 0.25 (cyclohexane/EtOAc, 95:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.62 ppm (m, 4H); 7.41 (m, 6H); 5.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.07 (dd, $J = 10.5, 3$ Hz, 1H); 3.93 (dd, $J = 10.5, 3.6$ Hz, 1H); 2.52 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 1.46 (s, 9H); 1.37 – 1.23 (m, 24H); 1.05 (s, 9H); 0.9 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 207.5 ppm, 155.3, 135.5, 132.7, 129.9, 127.8, 79.6, 64.2, 61.1, 10.0, 31.9, 29.64, 29.61, 29.55, 29.41, 29.35, 29.31, 29.15, 28.3, 26.7, 23.3, 22.6, 19.2, 14.1. **IR (neat)** ν 3432, 2924 2854, 1709, 1488, 1169, 1110 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z : Calcd C₃₉H₆₄NO₄Si, $[M+H]^+$: 638.4605, found 638.4598.

Synthesis of tert-butyl ((2R,3R)-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxyoctadecan-2-yl)carbamate (88).



C₃₉H₆₅NO₄Si

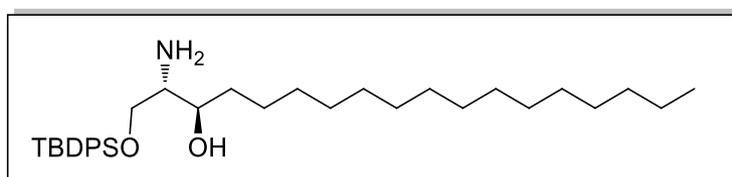
640.02 g.mol⁻¹

2H

The title compound was prepared from ketone **87** following procedure **D** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1). Clear oil (380 mg, 84%). $[\alpha]_D^{25} = +6.9$ (c

0.6, CHCl₃), **Rf** = 0.28 (cyclohexane/EtOAc, 9:1). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.69 ppm (m, 4H); 7.42 (m, 6H); 5.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 3.95 (dd, *J* = 10.8, 3.5 Hz, 1H); 3.86 (dd, *J* = 10.4, 1.8 Hz, 1H); 2.99 (s, 1H); 1.53 (m, 2H); 1.48 (s, 9H); 1.39 – 1.25 (m, 26H); 1.10 (s, 9H); 0.91 (t, *J* = 6.04 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 155.7 ppm, 135.5, 132.5 (d, *J* = 6.6 Hz), 129.9 (d, *J* = 3.9 Hz), 127.8 (d, *J* = 1.7 Hz), 79.3, 73.7, 64.0, 54.6, 34.4, 31.9, 29.63, 29.59, 29.56, 29.55, 29.46, 29.29, 28.3, 26.8, 25.8, 22.6, 19.1, 14.1. **IR (neat)** ν 3432, 2924 2854, 1709, 1488, 1169, 1110 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₃₉H₆₆NO₄Si, [M+H]⁺: 640.4761 found: 640.4785.

Synthesis of (2R,3R)-2-amino-1-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)octadecan-3-ol (89).



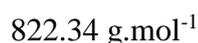
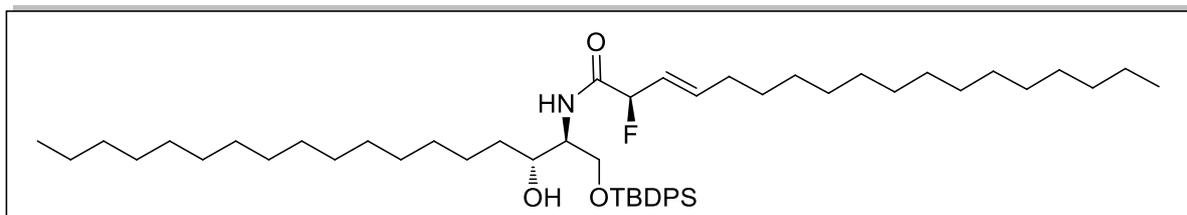
C₃₄H₅₇NO₂Si

539.91 g.mol⁻¹

3H

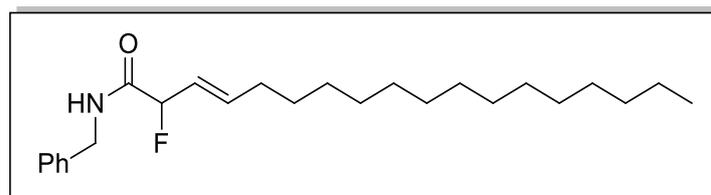
The title compound was prepared from alcohol **88** following procedure **E** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Clear oil (577 mg, 82%). [α]_D²⁵ = +7.3 (c 0.7, CHCl₃), **Rf** = 0.24 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.67 ppm (m, 4H); 7.41 (m, 6H); 3.73 (m, 2H); 3.58 (m, 1H); 2.92 (br.s, 1H); 2.12 (br.s, 2H); 1.55 – 1.23 (m, 26H); 1.09 (s, 9H); 0.90 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 135.5 ppm, 133.2, 129.8, 127.8, 73.5, 65.6, 56.1, 33.0, 31.9, 29.67, 29.64, 29.60, 29.57, 29.33, 26.9, 26.0, 22.7, 19.2, 14.1. **IR (neat)** ν 2923, 2853, 1709, 1464, 1110 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₃₄H₅₈NO₂Si, [M+H]⁺: 540.4237 found: 540.4244.

Synthesis of (R,E)-N-((2R,3S)-1-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-3-hydroxyoctadecan-2-yl)-2-fluorooctadec-3-enamide (90)



The title compound was prepared from amine **89** and fluoride **51** following procedure **H** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2). Clear oil (350 mg, 59%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.1$ (c 1, CHCl_3) **Rf** = 0.28 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 ppm (m, 4H); 7.41 (m, 6H); 7.15 (dd, $J = 8.28, 4.05$ Hz, 1H), 6.00 (m, 1H); 5.60 (m, 1H); 5.16 (dd, $J = 49.09, 6.60$ Hz, 1H); 4.00 (dd, $J = 10.70, 3.27$ Hz, 1H); 3.89 (m, 2H); 3.79 (dd, $J = 10.70, 3.27$ Hz, 1H); 2.90 (br.s, 1H); 2.10 (m, 2H); 1.73 – 1.19 (m, 52H); 1.07 (s, 9H); 0.88 (t, $J = 6.57$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.9 ppm ($J_{\text{C-F}} = 20.97$ Hz), 139.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.46$ Hz), 135.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz), 132.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 15.44$ Hz), 130.3, 128.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.51$ Hz), 122.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.27$ Hz), 91.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 184.36$ Hz), 73.5, 63.8, 53.2, 34.6, 32.4, 32.1, 29.85, 29.82, 29.77, 29.73, 29.68, 29.60, 29.51, 29.32, 28.70 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.16$ Hz), 27.0, 26.7, 26.0, 22.8, 19.3, 14.3. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -178.2. **IR** (neat) ν 3432, 2916, 2850, 1666, 1529, 1468, 1112 cm^{-1} . **HRMS** (ESI^+): m/z : Calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{88}\text{NO}_3\text{FSiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 844.6415 found: 844.6420.

Synthesis of (E)-N-benzyl-2-fluorooctadec-3-enamide (91).



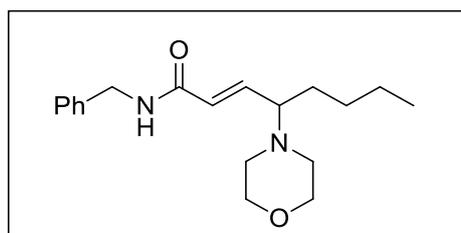
C₂₅H₄₀FNO

389.59 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **51** or **57** following procedure **H** and purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 9:1). White solid (43 mg, 68%). **Mp** = 80 °C. **Rf** = 0.20 (cyclohexane/EtOAc, 9:1). $[\alpha]_D^{25} = +16.25$ (c 1, CHCl₃). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.24 ppm (m, 5H); 6.55 (br.s, 1H) ; 5.92 (m, 1H) ; 5.55 (m, 1H) ; 5.18 (dd, *J* = 49.07, 6.62 Hz, 1H) ; 4.42 (d, *J* = 5.84 Hz, 2H) ; 2.02 (m, 2H) ; 1.44 – 1.08 (m, 24H) ; 0.81 (t, *J* = 6.52 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 168.8 ppm (d, *J*_{C-F} = 20.98 Hz), 138.9 (d, *J*_{C-F} = 11.20 Hz), 137.5, 128.8, 127.87, 127.76, 122.8 (d, *J*_{C-F} = 18.18 Hz), 91.3 (d, *J*_{C-F} = 183.70 Hz), 43.10, 32.3, 31.9, 29.70, 29.67, 29.59, 29.47, 29.38, 29.17, 28.6 (d, *J*_{C-F} = 2.09 Hz), 22.7, 14.2. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -178.7. **IR (neat)** ν 3286, 2916, 2848, 1651, 1026 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z: Calcd for C₂₅H₄₀NOFNa [M+Na]⁺: 412.2992, found 412.2993

4. Chapitre III : γ-aminocarbonyles α,β insaturés

Synthesis of (E)-N-benzyl-4-morpholinooct-2-enamide (92).



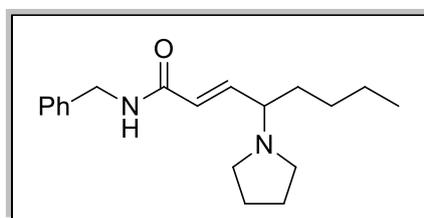
C₁₉H₂₈N₂O₂

316.44 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **55** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). White solid (147 mg, 95%). **Mp** = 131 °C. **Rf**

= 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.32-7.23 ppm (m, 5H), 6.72 (dd, *J* = 15.4, 8.9 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.62 (m, 4H), 2.80 (ddd, *J* = 13.5, 8.8, 4.7 Hz, 1H); 2.44 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.17 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 165.2 ppm, 143.5, 138.2, 128.6, 127.8, 127.4, 125.8, 67.1, 66.6, 50.1, 43.5, 30.7, 28.2, 22.7, 13.9. **IR (neat):** 3290, 2959, 2855, 1749, 1631, 1113 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** *m/z*: Calcd for C₁₉H₂₉N₂O₂ [M+H]⁺: 317.2229 found: 317.2231.

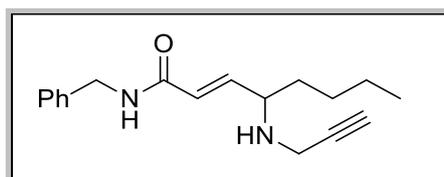
Synthesis of (*E*)-N-benzyl-4-(pyrrolidin-1-yl)oct-2-enamide (93).



C₁₉H₂₈N₂O
300.44 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **55** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). White solid (218 mg, 91%). **Mp** = 124 °C. **Rf** = 0.43 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.33-7.26 ppm (m, 5H), 6.76 (dd, *J* = 15.4, 9.1 Hz, 1H), 5.90 (bs, 1H, NH), 5.87 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.56 (m, 4H), 1.75 (m, 5H), 1.53 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 6.8, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 165.3 ppm, 145.1, 138.2, 128.8, 128.1, 127.1, 125.2, 66.3, 51.4, 43.8, 33.5, 28.2, 23.2, 22.9, 14.1. **IR (neat):** 3275, 2963, 2932, 2857, 2787, 1669, 1626, 1539, 1133 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** *m/z*: Calcd for C₁₉H₂₉N₂O [M+H]⁺:301.2280 found: 301.2274.

Synthesis of (*E*)-*N*-benzyl-4-(prop-2-ynylamino)oct-2-enamide (94).

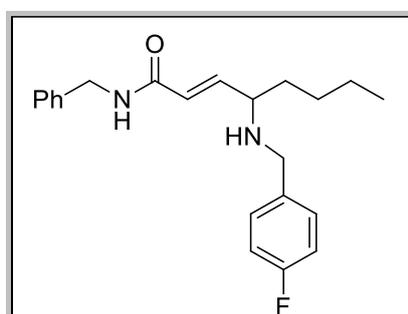


C₁₈H₂₄N₂O

284.40 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **55** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). White solid (98 mg, 43%). **Mp** = 78 °C. **Rf** = 0.62 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.23-7.17 ppm (m, 5H), 6.48 (dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 6.42 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.35-3.11 (m, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.65 (bs, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.19 (m, 4H), 0.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 165.4 ppm, 145.3, 138.2, 128.6, 127.8, 127.4, 124.9, 81.9, 71.9, 58.1 43.6, 35.8, 34.8, 27.8, 22.6, 13.9. **IR (neat):** 3304, 3247, 2925, 2855, 1669, 1623, 1543, 976 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** *m/z*: Calcd for C₁₈H₂₅N₂O [M+H]⁺: 285.1967 found: 285.1974.

Synthesis of (*E*)-*N*-benzyl-4-(4-fluorobenzylamino)oct-2-enamide (95).



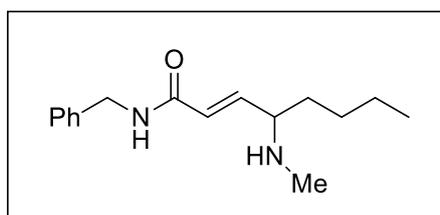
C₂₂H₂₇FN₂O

354.46 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **55** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). White solid (346 mg, 80%). **Mp** = 92 °C. **Rf** = 0.5 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.26-7.20 ppm (m, 7H), 6.93 (m, 2H), 6.31 (dd, *J* = 15.3, 7.9 Hz, 1H), 6.02 (bs, 1H, NH), 5.87 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* =

5.7 Hz, 2H), 3.70 (d, $J = 13.1$, 1H), 3.53 (d, $J = 13.1$, 1H), 3.09 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.16 (m, 2H), 1.22 (m, 4H), 0.82 (t, $J = 6.7$, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.6, 161.9 ppm (d, $J_{\text{C-F}} = 244.7$ Hz), 146.7, 138.2, 135.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 129.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.9$ Hz), 128.8, 128.0, 127.6, 124.2, 115.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz), 59.1, 50.6, 43.8, 35.1, 28.0, 22.7, 14.1. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -115.8. IR (neat): 3281, 3027, 2926, 2860, 1675, 1635, 1558, 1508, 1220 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 355.2186 found: 355.2191.

Synthesis of (*E*)-*N*-benzyl-4-(methylamino)oct-2-enamide (96).

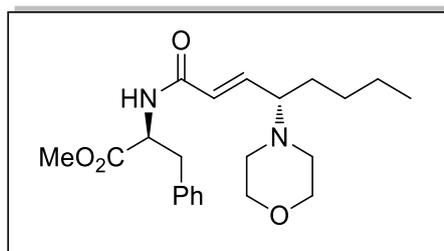


$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

260.37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **55** following procedure **I** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). White solid (158 mg, 76%). **Mp** = 82 °C. **Rf** = 0.25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 ppm (m, 5H), 6.80 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 15.3$, 8 Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 1.53 (brs, 1H), 1.42-1.29 (m, 2H), 1.17 (brm, 4H), 0.78 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.6 ppm, 145.9, 138.2, 128.5, 127.6, 127.2, 124.3, 61.4, 43.4, 34.7, 33.9, 27.8, 22.6, 13.9. IR (neat): 3283, 2956, 2925, 2856, 1668, 1621, 1536, 986 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.1967 found: 261.1960

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-4-morpholinooct-2-enamido)-3-phenylpropanoate (97)

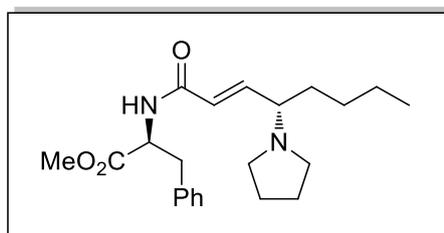


C₂₂H₃₂N₂O₄

388.50 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **49** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5 to CH₂Cl₂/MeOH 9:1). White solid (101 mg, 87%). [α]_D²⁵ = +72.6 (c 1.2 CHCl₃). R_f = 0.25 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.03 ppm (m, 5H), 6.65, (dd, *J* = 15.3, 9.1 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.49 (m, 4H), 1.63 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.21 (m, 4H), 0.83 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.1 ppm, 164.5, 143.9, 135.8, 129.3, 128.6, 127.2, 126.1, 66.9, 66.8, 53.3, 52.4, 50.1, 37.9, 30.5, 28.3, 22.7, 14.1. IR (neat): 3317, 2955, 1749, 1632, 1537, 1115 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for C₂₂H₃₃N₂O₄ [M+H]⁺: 389.2440 found: 389.2444.

Synthesis of (2S)-methyl 3-phenyl-2-((E)-4-(pyrrolidin-1-yl)oct-2-enamido)propanoate (98)



C₂₂H₃₂N₂O₃

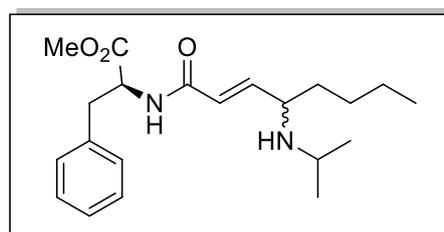
372.50 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **49** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). Clear oil (96 mg, 86%). [α]_D²⁵ = 95.2 (c 0.8 CHCl₃), R_f = 0.36 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.01 ppm (m, 5H), 6.65 (dd, *J* = 15.3, 9.1 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 5.86 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H),

4.87 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.57 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.46 (m, 1H), 1.11 (m, 5H), 0.81 (2t, $J = 6.3$, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.0 ppm, 164.7, 141.2, 135.8, 129.3, 128.6, 127.1, 125.6, 66.0, 53.3, 52.4, 51.3, 37.8, 32.9, 28.1, 23.2, 22.7, 14.0. IR (neat): 3305, 2955, 2931, 2858, 2788, 1731, 1668, 1630, 1538, 1210 cm^{-1} . HRMS(ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ [M+H]⁺: 373.2491 found: 373.2489.

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-4-(isopropylamino)oct-2-enamido)-3-phenylpropanoate

(99)



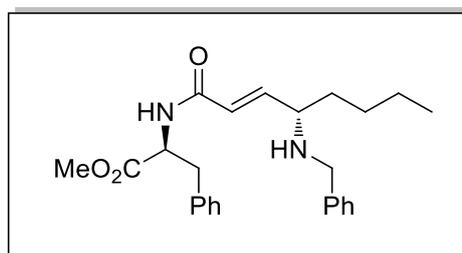
$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$

360.49 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **49** following procedure **I** and purified by column chromatography (EtOAc). Clear oil (99 mg, 92%). $R_f = 0.33$ (EtOAc). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.97–7.24 ppm (m, 5H); 6.77 (ddd, $J = 15.3, 4.7, 0.7$ Hz, 1H); 6.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 5.93 (dd, $J = 15.3, 1.6$ Hz, 1H); 4.89 (m, 1H); 3.66 (s, 3H), 3.19 (m, 1H); 3.08 (m, 2H), 2.75 (m, 1H); 1.59–1.09 (m, 6H); 0.96 (m, 6H); 0.81 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.0 ppm, 165.0, 146.8, 135.8, 132.07, 131.94, 129.2, 128.5 (t, $J = 6.1$ Hz), 127.0, 123.78, 123.65, 56.7, 53.2, 52.3, 45.8, 37.8, 34.88 and 34.80 for 2 dias, 29.6, 27.6, 23.54 and 23.49 for 2 dias, 22.6, 21.6, 13.89 and 13.86 for 2 dias. IR (neat): 3288, 2955, 2929, 1741, 1633, 1536, 1211 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ [M+H]⁺: 361.2491 found: 361.2496.

Synthesis of (2S)-methyl 2-((E)-4-(benzylamino)oct-2-enamido)-3-phenylpropanoate

(100)

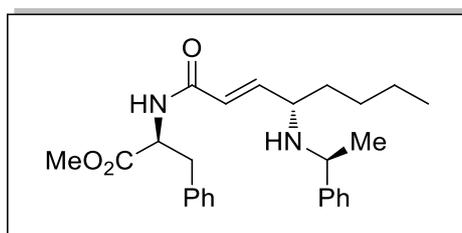


C₂₅H₃₂N₂O₃

408.53 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **49** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5 to CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Clear oil (102 mg, 83%). $[\alpha]_D^{25} = +25.2$ (c 1 CHCl₃), **Rf** = 0.24 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.32-7.10 ppm (m, 10H), 6.67 (dd, *J* = 15.3, 7.8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 5.89 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.19-3.14 (m, 2H + 1H), 1.74 (brs, 1H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.27 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 6.7, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.1 ppm, 165.1, 147.4, 140.2, 135.8, 129.3, 128.6, 128.4, 128.1, 127.1, 127.0, 123.6, 58.9, 53.2, 52.4, 51.4, 37.8, 35.0, 27.9, 22.7, 14.0. **IR (neat):** 3277, 3029 2954, 2928, 2857, 1741, 1666, 1631, 1538, 1436, 1365, 1209 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for C₂₅H₃₃N₂O₃ [M+H]⁺: 409.2491 found: 409.2477.

Synthesis of (2S)-methyl 3-phenyl-2-((E)-4-((1-phenylethyl)amino)oct-2-enamido)propanoate (101)

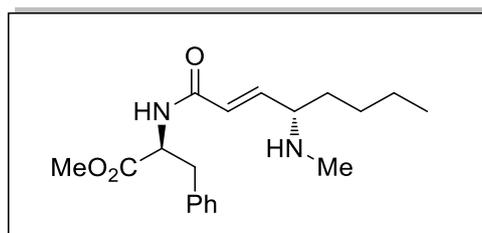


C₂₆H₃₄N₂O₃

422.56 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **49** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5 to CH₂Cl₂/MeOH 9:1). White solid (117 mg, 93%). $[\alpha]_D^{25} = +49.6$ (c 1, CHCl₃). **Rf** = 0.30 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.20-6.99 ppm (m, 10H), 6.49 (dd, $J = 15.3, 7.4$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.74 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.72 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.04 (m, 3H), 1.50-1.18 (m, 7H), 1.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J = 6.6$, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.0 ppm, 165.1, 147.6, 145.8, 135.9, 129.2, 128.5, 128.3, 127.0, 126.9, 126.6, 122.9, 56.7, 55.0, 53.1, 52.2, 37.8, 34.4, 27.6, 23.5, 22.7, 14.0. **IR (neat):** 3274, 3029 2955, 2929, 2858, 1741, 1666, 1631, 1539, 1453, 1367, 1209 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for C₂₆H₃₅N₂O₃ [M+H]⁺: 423.2648 found: 423.2648.

(S)-methyl 2-((R,E)-4-(methylamino)oct-2-enamido)-3-phenylpropanoate (102)



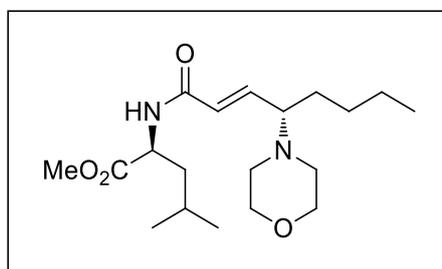
C₁₉H₂₈N₂O₃

332.44 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **49** following procedure **I** at 40 °C and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 8:2). White solid (167 mg, 81%). **Rf** = 0.52 (CH₂Cl₂/MeOH, 8:2). $[\alpha]_D^{25} = +51.6$ (c 0.3 CHCl₃). **Mp** = 73 °C. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.22-7.01 ppm (m, 5H), 6.53 (dd, $J = 15.3, 7.8$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 5.82 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.69 (brs, 1H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 4H), 0.80 (t, $J = 6.5$, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.1 ppm, 165.0, 147.0, 135.8, 129.3, 128.5, 127.1, 123.6, 61.5, 53.2, 52.3, 37.8, 34.8, 34.2, 27.9, 22.7, 14.0. **IR (neat):** 3265, 3030 2955, 2930, 2858, 1742, 1668, 1632, 1538,

1437, 1365, 1212 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333.2178 found: 333.2188.

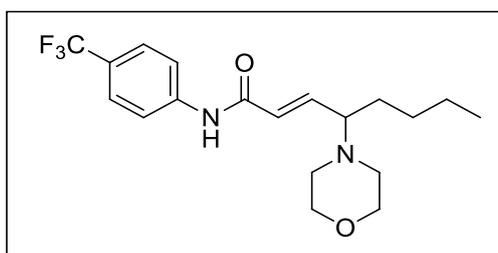
Synthesis of (2S)-methyl 4-methyl-2-((E)-4-morpholinooct-2-enamido)pentanoate (103)



$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$
354.48 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **52** following procedure **I** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). White solid (92 mg, 75%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 23.4$ (c 0.3 CHCl_3), **Rf** = 0.32 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 6.73 ppm (dd, $J = 15.3, 8.9$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 7.5$, Hz, 1H, NH), 5.86 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 2.83 (td, $J = 8.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.48 (m, 4H), 1.67-1.16 (m, 9H), 0.92 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 173.7 ppm, 164.8, 144.4, 125.3, 67.3, 66.7, 52.4, 50.7, 50.2, 41.9, 30.7, 28.3, 24.9, 22.8, 22.1, 14.0. **IR (neat):** 3306, 2954, 2855, 1734, 1625, 1536, ,1261, 1120 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 355.2597 found: 355.2606

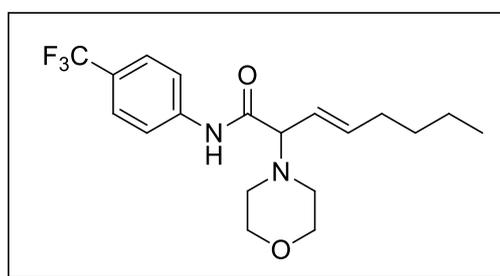
Synthesis of (E)-4-morpholino-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oct-2-enamide (104)



$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$
370.41 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **53** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). White solid (112 mg, 87%). **Rf** = 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.58 ppm, ((AB system, *J* AB = 8.50 Hz), 4H); 6.86 (dd, *J* = 15.2, 8.9 Hz, 1H); 5.97 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H); 3.64 (m, 4H); 2.47 (m, 4H); 1.62 (m, 1H); 1.42 (m, 1H); 1.21 (m, 4H); 0.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 163.4 ppm, 146.5, 145.0, 141.0, 139.1, 126.3, 119.5, 67.2, 66.7, 50.3, 30.7, 28.3, 22.8, 14.0. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -62.1 ppm. **IR (neat)** : 3280, 2925, 1645, 1528, 1324, 1110, 1067 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₁₉H₂₆N₂O₂F₃ [M+H]⁺: 371.1946 found: 371.1940.

Synthesis of (*E*)-2-morpholino-*N*-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oct-3-enamide (105)

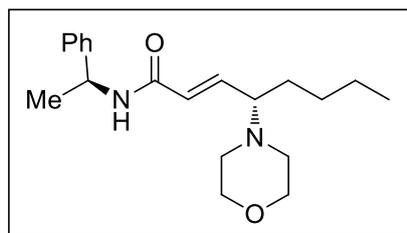


C₁₉H₂₅F₃N₂O₂

370.41 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **53** following procedure **I** using toluene as solvent and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt, 5:5). Clear oil (30 mg, 22%). **Rf** = 0.31 (CH₂Cl₂/AcOEt, 5:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.04 ppm (s, 1H) ; 7.56, ((AB system *J* AB = 8.69 Hz), 4H); 5.77 (dt, *J* = 15.1, 6.7 Hz, 1H); 5.32 (ddt, *J* = 15.3, 9.3, 1.3 Hz, 1H); 3.69 (m, 4H); 3.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H); 2.47 (m, 4H); 2.01 (m, 2H); 1.29 (m, 4H); 0.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 170.2 ppm, 140.8, 139.4, 126.4 (q, *J* = 3.7 Hz), 122.8, 120.0, 74.5, 67.1, 51.3, 32.2, 31.1, 22.3, 13.7. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -62.1 ppm. **IR (neat)**: 3292, 2958, 2929, 1692, 1614, 1525, 1320, 1110 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₁₉H₂₆N₂O₂F₃ [M+H]⁺: 371.1941 found: 371.1960.

Synthesis of (*E*)-4-morpholino-*N*-((*R*)-1-phenylethyl)oct-2-enamide (106)

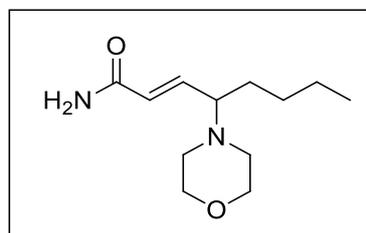


C₂₀H₃₀N₂O₂

330.46 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **56** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt, 5:5). White solid (93 mg, 89%). [α]_D²⁵ = +73.8 (c 1.2 CHCl₃). **Rf** = 0.22 (CH₂Cl₂/AcOEt, 5:5). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.26 ppm (m, 5H), 6.73 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.84 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 2.51 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.46-1.25 (m, 5H), 0.86 (t, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.2 ppm, 143.6, 143.1, 128.8, 127.5, 126.4, 126.1, 67.3, 66.8, 50.3, 48.9, 30.7, 28.3, 22.8, 21.7, 14.1. **IR (neat)**: 3274, 2952, 2855, 2800, 1625, 1538, 1121 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₂₀H₃₁N₂O₂ [M+H]⁺: 331.2386 found: 331.2383.

Synthesis of (*E*)-4-morpholinooct-2-enamide (107)



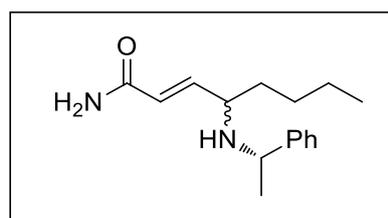
C₁₂H₂₂N₂O₂

226.32 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **54** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂:MeOH, 85/15). White solid (130 mg, 90%). **Rf** = 0.26 (CH₂Cl₂:MeOH, 85/15). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.71 ppm (dd, *J* = 15.4, 8.9 Hz, 1H), 6.12 (brs, 1H, NH), 5.88 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.72 (brs, 1H, NH), 3.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.85

(m, 1H), 2.52-2.48 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 5H), 0.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.5 ppm, 145.0, 125.2, 67.3, 66.7, 50.3, 30.8, 28.3, 22.8, 14.1. IR (neat): 3382, 3205, 2945, 2852, 1675, 1609, 1118 cm^{-1} . HRMS (ESI^+): m/z : Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227.1760 found: 227.1762.

Synthesis of (*E*)-4-((1-phenylethyl)amino)oct-2-enamide (108).

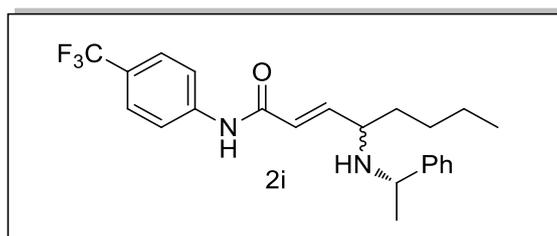


$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

$260.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **54** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH_2Cl_2 :MeOH, 85/15). White solid (159 mg, 87%). $R_f = 0.24$ (CH_2Cl_2 :MeOH, 85/15). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 ppm (m, 5H), 6.54 (dia A) (dd, $J = 14.6, 8.3$ Hz, 0.5H) and 6.49 (dia B) (dd, $J = 14.5, 8.5$ Hz, 0.5H), 6.52 (dia A+B) (brs, 1H, NH amide), 5.97 (dia A+B) (brs, 1H, NH amide), 5.84 (dia A) (d, $J = 15.5$ Hz, 0.5H) and 5.71 (dia B) (d, $J = 15.4$ Hz, 0.5H), 3.80 (dia A) (q, $J = 6.5$ Hz, 0.5H) and 3.73 (dia B) (q, $J = 6.6$ Hz, 0.5H), 3.17 (dia A) (m, 0.5H), 2.85 (dia B) (m, 0.5H), 1.75 (brs, 1H), 1.53-1.17 (m, 9H), 0.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 1.5H), 0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ for two dia 168.4 ppm, 168.3, 147.7, 145.8, 145.3, 128.4, 127.0, 126.9, 126.7, 126.6, 123.5, 123.0, 57.0, 56.5, 55.3, 55.1, 35.4, 34.5, 27.9, 27.7, 25.1, 23.6, 22.7, 22.6, 14.0, 13.9. IR (neat): 3326, 3179, 2958, 2928, 2858 1672, 1639, 1602, 1393 cm^{-1} . HRMS (ESI^+): m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.1967 found: 261.1963.

Synthesis of (E)-4-((1-phenylethyl)amino)oct-2-enamide (109).

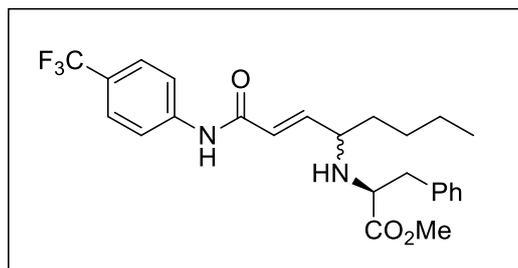


$C_{23}H_{27}F_3N_2O$

$404.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **53** following procedure **I** at 40°C and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). Clear oil (127 mg, 88%). **Rf** = 0.40 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ for two dia A+B 8.14 and 7.84 ppm (2s, 1H, NHAr), 7.65-7.44 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 5H), 6.67 (dia A) (dd, $J = 14.6, 8.3$ Hz, 0.5H) and 6.57 (dia B) (dd, $J = 14.5, 8.5$ Hz, 0.5H), 5.93 (dia A) (d, $J = 15.5$ Hz, 0.5H) and 5.84 (dia B) (d, $J = 15.4$ Hz, 0.5H), 3.75 (dia A) (q, $J = 6.5$ Hz, 0.5H) and 3.65 (dia B) (q, $J = 6.6$ Hz, 0.5H), 3.14 (dia A) (m, 0.5H), 2.82 (dia B) (m, 0.5H), 1.73 (brs, 1H), 1.46-1.08 (m, 9H), 0.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 1.5H), 0.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ for two dia 164.6 ppm, 164.4, 149.5, 149.2, 145.9, 145.3, 141.3, 141.2, 128.6, 128.5, 127.1, 127.0, 126.8, 126.6, 126.3, 126.2, 125.9, 123.9, 123.6, 122.3, 119.6, 57.5, 56.6, 55.8, 55.3, 35.5, 34.6, 27.9, 27.8, 25.1, 23.9, 22.7, 22.6, 14.0, 13.9. **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3)**: -62.1. **IR (neat)**: 3273, 2960, 2930, 2859 1670, 1640, 1603, 1539, 1319, 1112, 1066 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z: Calcd for $C_{23}H_{28}N_2OF_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 405.2154 found: 405.2152.

Synthesis of (E)-methyl 2-((1-oxo-1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)oct-2-en-4-yl)amino)-3-phenylpropanoate (110)



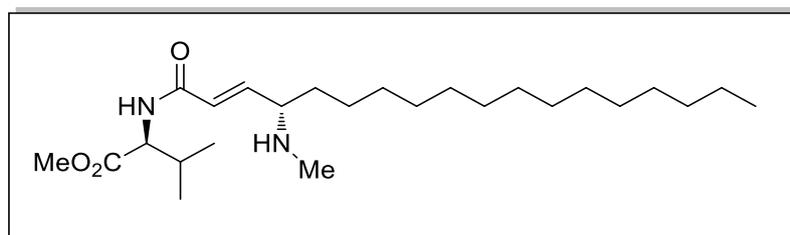
$C_{25}H_{29}F_3N_2O_3$

462.50 $g \cdot mol^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **53** following procedure **I** and purified by column chromatography ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1). Clear oil (254 mg, 85%). **Rf** = 0.20 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1). **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.57-6.74 ppm (m, 9H Ar + 1H NH Ar), 6.59 (m, 1H), 5.93 (dia A) (d, $J = 15.3$ Hz, 0.5H) and 5.84 (dia B) (d, $J = 14.9$ Hz, 0.5H), 3.62 and 3.50 (2s, 3H), 3.38 (dia A) (t, $J = 6.1$ Hz, 0.5H), 3.25 (dia B) (dd, $J = 9.5, 4.3$ Hz, 0.5H), 3.03-2.60 (m, 2H+1H), 1.76 (brs, 1H), 1.35-1.06 (m, 6H), 0.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1.5H), 0.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5H). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)** δ for two dia 175.7 ppm, 175.6, 164.0, 163.9, 148.6, 148.0, 141.2, 138.9, 130.3, 129.3, 128.6, 128.5, 126.9, 126.5, 126.4, 126.3, 124.2, 123.0, 119.4, 119.2, 61.5, 61.4, 59.4, 57.5, 52.0, 40.4, 40.0, 35.5, 34.6, 27.9, 27.8, 22.8, 22.6, 14.0. **^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$):** -62.1. **IR (neat):** 3311, 2956, 2930, 2860, 1736, 1672, 1643, 1604, 1535, 1320, 1112, 1066 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for $C_{25}H_{30}N_2O_3F_3$ $[M+H]^+$: 463.2209 found: 463.2216.

Synthesis of (S)-methyl 3-methyl-2-((R,E)-4-(methylamino)octadec-2-enamido)butanoate

(111).

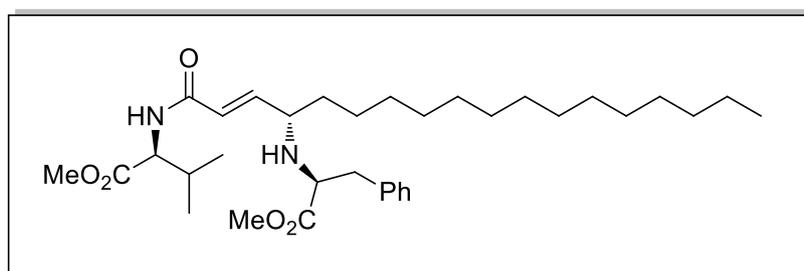


$C_{25}H_{48}N_2O_3$

424.66 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **44** following procedure **I** at 40 °C and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1). Oily solid (175 mg, 89%). **Mp** = 78 – 82 °C. $[\alpha]_D^{25} = -2.9$ (c 1.2 CHCl₃). **Rf** = 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.56 ppm (dd, *J* = 15.3, 8.8 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 8.7, Hz, 1H, NH), 5.91 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 8.8, 5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.64 (brs, 1H, NH), 1.47-1.18 (m, 26H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.7 ppm, 165.4, 146.8, 123.9, 61.6, 57.1, 52.2, 35.1, 34.2, 31.9, 31.5, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 25.8, 22.7, 18.9, 17.9, 14.1. **IR (neat):** 3276, 2956, 2918, 2848, 1737, 1633, 1544, 1195 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for C₂₅H₄₉N₂O₃ [M+H]⁺: 425.3743 found: 425.3730

Synthesis of (S)-methyl-2-((R,E)-4-((S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-ylamino)octadec-2-enamido)-3-methylbutanoate (112).

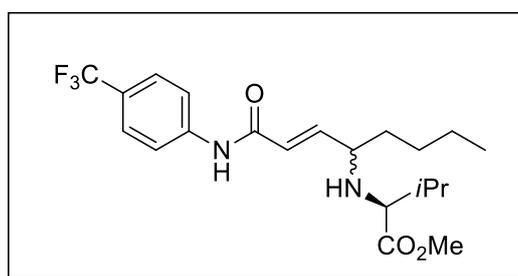


$C_{34}H_{56}N_2O_5$

572.82 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **44** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). White solid (94 mg, 80%). **Mp** = 46 °C. [α]_D²⁵ = +7.08 (c 1.2 CHCl₃). **Rf** = 0.55 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.28-7.15 ppm (m, 5H), 6.52 (dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.8, Hz, 1H, NH), 5.78 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.47 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.75 (brs, 1H, NH), 1.48-1.17 (m, 26H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 175.2 ppm, 172.6, 165.3, 146.6, 137.3, 129.3, 128.5, 126.8, 123.7, 61.1, 59.1, 57.1, 52.2, 51.9, 39.9, 34.9, 32.0, 31.5, 29.8, 29.74, 29.7, 29.67, 29.6, 29.5, 29.4, 25.5, 22.8, 19.0, 17.9, 14.2. **IR (neat):** 3319, 3030, 2918, 2850, 1740, 1668, 1634, 1539, 1256, 1198 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** *m/z*: Calcd for C₃₄H₅₇N₂O₅ [M+H]⁺: 573.4267 found: 573.4271.

Synthesis of (E)-methyl 4-methyl-2-((1-oxo-1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)oct-2-en-4-yl)amino)pentanoate (113).



C₂₁H₂₉F₃N₂O₃

414.46 g.mol⁻¹

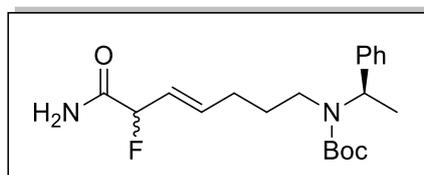
The title compound was prepared from fluoride **53** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Clear oil (225 mg, 80%). **Rf** = 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.81-7.55 ppm (m, 4H Ar + 1H NH Ar), 6.74 (dia A) (dd, *J* = 15.2, 8.6 Hz, 0.5H) and 6.64 (dia B) (dd, *J* = 15.4, 8.5 Hz, 0.5H), 6.05 (dia A) (d, *J* = 15.2 Hz, 0.5H) and 5.96 (dia B) (d, *J* = 15.4 Hz, 0.5H), 3.71 and 3.64 (2s, 3H), 3.05 (m, 1H), (dd, *J* = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 1.88-1.28 (m, 8H), 0.94-0.85 (m, 9H). **¹³C NMR (75 MHz,**

CDCl₃) δ for two dia 176.6 ppm, 176.0, 164.2, 164.1, 149.4, 148.5, 141.3, 126.4, 126.3, 126.2, 126.0, 124.3, 123.9, 122.4, 119.6, 119.4, 60.2, 58.8, 51.8, 51.6, 52.0, 35.6, 34.7, 32.1, 31.9, 27.9, 27.8, 22.7, 19.4, 19.2, 18.8, 18.7 14.1, 14.0. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** -62.1. **IR (neat):** 3327, 2960, 2932, 2862, 1722, 1670, 1645, 1602, 1525, 1321, 1111, 1067 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** m/z: Calcd for C₂₁H₃₀N₂O₃F₃ [M+H]⁺: 415.2209 found: 415.2216.

5. Chapitre III : Aminations intramoléculaires

tert-butyl ((E)-7-amino-6-fluoro-7-oxohept-4-en-1-yl)((R)-1-phenylethyl)carbamate

(115).

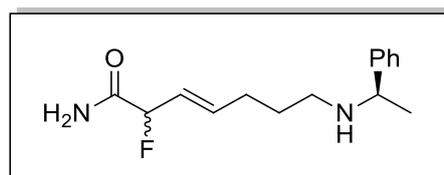


$C_{20}H_{29}FN_2O_3$

$364.45 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **25** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Clear oil (900 mg, 82%). **Rf** = 0.2 (cyclohexane/EtOAc, 5:5). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 7.25 ppm (m, 5H) ; 6.72 (br.s, 1H) ; 6.38 (br.s, 1H) ; 5.82 (m, 1H) ; 5.51 (m, 1H) ; 5.30 (m, 1H) ; 5.11 (dd, $J = 49.1, 6.3$ Hz, 1H) ; 2.93 (m, 2H) ; 2.10 – 1.85 (m, 2H) ; 1.49 (m, 2H) ; 1.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ; 1.43 (s, 9H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 171.9 ppm, 171.2, 155.6, 141.96, 137.9, 123.17, 122.90, 90.8 (d, $J = 183.8$ Hz), 79.6, 60.4, 29.8, 28.51, 21.1, 14.2. **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3)** δ -176.8. **IR (neat):** 3321, 2976, 1668, 1407, 1158 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)** m/z : Calcd for $C_{20}H_{30}N_2O_3F$ $[M+H]^+$: 365.2240 found: 365.2238.

(E)-2-fluoro-7-(((R)-1-phenylethyl)amino)hept-3-enamide (116).



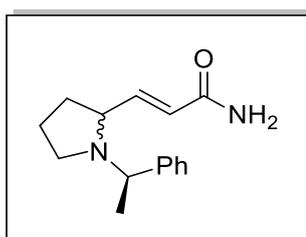
$C_{15}H_{21}FN_2O$

$264.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **115** following procedure **E** and purified by column chromatography (EtOAc). Clear oil (900 mg, 82%). **Rf** = 0.32 (EtOAc). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 7.32 ppm (m, 5H) ; 6.99 (br.s, 1H) ; 6.69 (s, 1H) ; 5.71 (m, 1H) ; 5.46 (m, 1H) ;

5.01 (dd, $J = 48.44, 5.38$ Hz, 1H) ; 4.10 (s, 1H) ; 3.81 (br.s, 1H) ; 2.63 (m, 2H) ; 1.95 (m, 2H) ; 1.66 (m, 2H) ; 1.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.4 ppm, 136.1, 135.6, 129.4, 127.56, 127.50, 124.4, 90.1 (d, $J = 185.4$ Hz), 58.4, 50.1, 45.4, 24.6, 19.7. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -179.3. IR (neat): 3309, 2928, 1681 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.1716 found: 265.1719.

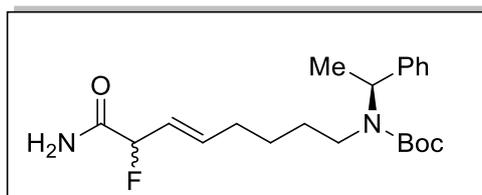
(E)-3-(1-((R)-1-phenylethyl)pyrrolidin-2-yl)acrylamide (117)



$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$
244.33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **116** following procedure **I** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). Clear oil (160 mg, 86%). **R_f** = 0.28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 ppm (m, 5H) ; 6.79 (dd, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 0.5 H for 1 dia) ; 6.4 (dd, $J = 15.5, 8.5$ Hz, 0.5H for the other dia) ; 6.35 (br.s, 0.5H) ; 6.15 (br.s, 0.5H) ; 5.96 (br.s, 0.5H) ; 5.89 (dd, $J = 15.4, 0.5$ Hz, 0.5H for one dia) ; 5.63 (br.s, 0.5H) ; 5.53 (dd, $J = 15.5, 0.5$ Hz, 0.5 H for the other dia) ; 3.67 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.5 H for 1 dia) ; 3.55 (q, 6.6 Hz, 0.5H for the other dia) ; 3.28 (td, $J = 8, 5.9$ Hz, 0.5H for one dia) ; 3.15 (td, $J = 8, 5.9$ Hz, 0.5H for one dia) ; 2.86 (m, 1H) ; 2.4 (m, 1H) ; 1.94 – 1.43 (m, 4H) ; 1.3 (dd, $J = 6.7, 3.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.47 ppm, 168.39, 148.15, 146.73, 144.42, 142.11, 128.00, 127.95, 127.73, 127.01, 126.85, 123.00, 122.00, 63.32, 61.65, 61.48, 60.51, 50.3, 49.3, 31.72, 31.49, 22.66, 22.51, 22.1, 19.1. IR (neat): 3333, 3187, 2969, 1674, 1397 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1654 found: 245.1650

(R,E)-tert-butyl 8-amino-7-fluoro-8-oxooct-5-enyl(1-phenylethyl)carbamate (118).

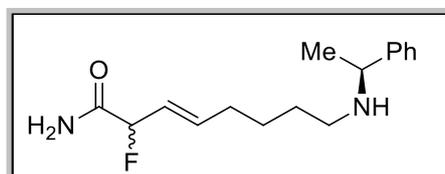


C₂₁H₃₁FN₂O₃

378.48 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **25** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 7:3). Light brown oil (0.612 g, 81%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.15 ppm (m, 5H), 6.67 (brs, 1H), 6.32 (brs, 1H), 5.85-5.0-5.39 (m, 3H 2CH= and CHN), 5.13 and 4.97 (dd, *J* = 49, 6.6 Hz, 1H), 2.97-2.8 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (m, 13H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) for major rotamer δ 171.9 ppm (d, *J*_{C-F} = 22.4 Hz), 155.7, 141.9, 137.7 (d, *J*_{C-F} = 11.1 Hz), 128.3, 127.1, 123.1 (d, *J*_{C-F} = 18.3 Hz), 91.8 and 89.4 (d, *J*_{C-F} = 184.2 Hz), 79.6, 53.2, 43.2, 29.8, 29.7, 28.5, 25.7, 17.5. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -174.9, -177.1. IR (neat) ν 3321, 2973, 2932, 1669, 1406, 1155 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₁H₃₂N₂O₃F [M+H]⁺: 379.2394, found: 379.2397

(R,E)-2-fluoro-8-(1-phenylethylamino)oct-3-enamide (119).



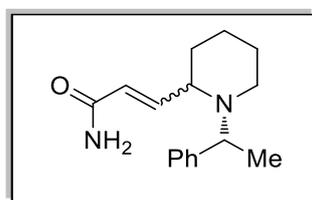
C₁₆H₂₃FN₂O

278.37 g.mol⁻¹

To compound **118** (0.567 g, 1.5 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C, was added TFA (3 m) and reaction mixture was stirred for 30 min at r.t. which was then concentrated in vacuo, followed by azeotroping with CH₂Cl₂ 3 times to obtain the trifluoroacetate salt which was dissolved in EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO₃, extracted with EtOAc 3 times and CH₂Cl₂ 3 times. Organics were then dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. Purified by column chromatography (EtOAc/MeOH, 8:2). Light brown oil (0.402 g, 96%). ¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.22 ppm (m, 5H), 6.47 (brs, 1H), 6.34 (brs, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.24 and 5.08 (dd, $J = 49.1, 6.8$ Hz, 1H), 3.73 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.29-2.07 (m, 2H), 1.59 (brs, 1H, NH), 1.42 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 172.1, 171.8, 145.8, 138.7, 138.6, 128.5, 126.9, 126.6, 123.1, 122.8, 92.2 and 89.7 (d, $J_{C-F} = 184$ Hz), 58.4, 47.6, 32.1, 29.7, 26.3, 24.3. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)**: -174.4, -176.3. **IR (neat)** ν 3302, 2934, 2856, 1666, 1423, 1200, 1177, 1130 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z : Calcd for C₁₆H₂₄N₂O [M+H]⁺: 279.1873 found: 279.1866.

(S)-3-(1-(1-phenylethyl)piperidin-2-yl)acrylamide (120).

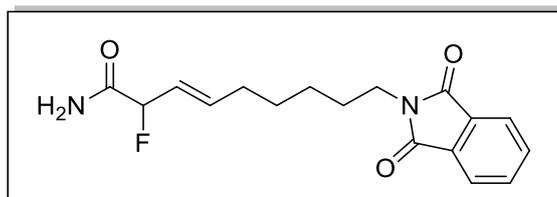


C₁₆H₂₂N₂O

258.36 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **119** following procedure **I** at 65 °C and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1). Oil (198 mg, 77%). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.34-7.12 ppm (m, 5H), 6.89 (m, 1H), 6.56 (brs, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.97 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.86 (m, 0.5H), 2.37 (m, 0.5H), 2.09-1.91 (m, 0.5H), 1.56-1.25 (m, 6H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1.5H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 168.4 ppm, 168.3, 148.2, 148.0, 144.4, 140.0, 128.4, 127.9, 127.8, 127.6, 126.9, 126.4, 123.9, 123.3, 60.9, 60.6, 59.6, 58.3, 44.9, 44.6, 33.3, 33.2, 25.8, 25.6, 23.4, 22.9, 19.3, 11.3. **IR (neat)** ν 3183, 2932, 2856, 1672, 1452, 1394 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z : Calcd for C₁₆H₂₃N₂O [M+H]⁺: 259.1810, found: 259.1808.

(E)-9-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-2-fluoronon-3-enamide (126).

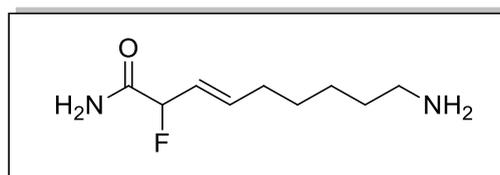


$C_{17}H_{19}FN_2O_3$

$318.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

The title compound was prepared from fluoride **25** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (Cyclohexane/AcOEt, 5:5). White solid (900 mg, 96%). **R_f** = 0.19 (Cyclohexane/AcOEt, 5:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.82 ppm (m, 2H) ; 7.69 (m, 2H) ; 6.36 (br.s, 2H) ; 5.96 (m, 1H) ; 5.59 (m, 1H) ; 5.16 (dd, *J* = 49.1, 6.6 Hz, 1H) ; 3.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H) ; 2.09 (m, 2H) ; 1.66 (dt, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 2H) ; 1.51 – 1.22 (m, 4H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 171.7 ppm (d, *J* = 22.6 Hz), 168.35, 138.4, (d, *J* = 11.6 Hz) ; 137.8, 132.0, 123.1, 122.8 (d, *J* = 18.2 Hz) ; 90.8 (*J* = 184.9 Hz) ; 37.8, 31.9, 28.2, 27.9 (d, *J* = 2.2 Hz) ; 26.2. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -176.4. **IR (neat):** 3377, 3195, 2930, 1710, 1659, 1396 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** *m/z* Calcd for C₁₇H₂₀N₂O₃F [M+H]⁺: 319.1458 found: 319.1454.

(E)-9-amino-2-fluoronon-3-enamide (127)



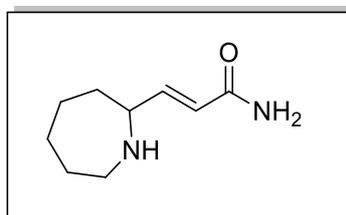
$C_9H_{17}FN_2O$

$188.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of phtalimide derivative **126** (900 mg, 2.83 mmol, 1 eq.) in EtOH (0.1 M) was added hydrazine monohydrate (425 μL, 3 eq.) at 0 °C. Reaction mixture was then stirred for 16 hours quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution, extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica by column chromatography

(CH₂Cl₂/MeOH, 8:2 and 2% Et₃N). White solid (360 mg, 67%). **Rf** = 0.13 (CH₂Cl₂/MeOH, 8:2 and 2% Et₃N). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.97 ppm (dd, *J* = 6.15, 3.31 Hz, 1H); 7.53 ppm (dd, *J* = 6.15, 3.31 Hz, 1H); 5.70 ppm (m, 1H); 5.34 ppm (m, 1H); 4.93 ppm (dd, *J* = 49.67, 6.89 Hz, 1H); 2.57 ppm (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); 1.84 ppm (m, 2H); 1.33 ppm (m, 2H); 1.14 ppm (m, 4H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 176.7 ppm (d, *J* = 22.6 Hz), 142.2 ppm (d, *J* = 11.6 Hz), 127.2 ppm (d, *J* = 18.7 Hz), 94.6 ppm (d, *J* = 182.7 Hz), 44.2, 35.8, 33.4, 31.8, (d, *J* = 2.2 Hz), 29.8. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -173.6. **IR (neat):** 3174, 2927, 2855, 1680, 1409 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** *m/z*: Calcd for C₉H₁₈N₂O [M+H]⁺: 189.1404 found 189.1403.

(E)-3-(azepan-2-yl)acrylamide (128).

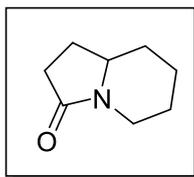


C₉H₁₆N₂O

168.24 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **127** following procedure **I** and purified by column chromatography (EtOAc). Clear oil (70 mg, 42%). **Rf** = 0.15 (CH₂Cl₂/MeOH 1:1). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.82 ppm (dd, *J* = 15.4, 59. Hz, 1H); 6.13 ppm (br.s, 1H); 5.99 ppm (d, *J* = 15.4, 1.2 Hz, 1H); 5.95 ppm (br.s, 1H); 3.46 ppm (m, 1H); 2.95 ppm (m, 1H); 2.78 ppm (m, 1H); 2.32 ppm (br.s, 1H); 1.90 ppm (m, 1H); 1.79 – 1.36 ppm (m, 7H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 168.3 ppm, 148.4, 121.0, 59.1, 46.1, 35.5, 31.4, 27.6, 25.4. **IR (neat):** 3317, 3183, 2923, 2853, 1672, 1607, 1396 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺):** *m/z*: Calcd for C₉H₁₇N₂O [M+H]⁺: 169.1341 found: 169.1334

hexahydroindolizin-3(5H)-one (129).

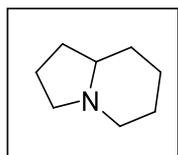


C₈H₁₃NO

139.19 g.mol⁻¹

To a solution of amide **120** (0.190 g, 0.7 mmol) in methanol (6 mL) and AcOH (2 mL) was added 10% Pd(OH)₂, and the mixture was stirred under H₂ atmosphere for 48 h. Then the catalyst was filtered on a Celite pad, and the mixture was concentrated. Purified by column chromatography (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1). Oil (40 mg, 40%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.02 ppm (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.53 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.29-1.04 (m, 10H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.8 ppm, 57.3, 40.2, 33.5, 30.2, 25.2, 24.3, 23.6. IR (neat) ν 2941, 2862, 1639, 1556, 1413 cm⁻¹. HRMS (EI⁺): *m/z*: Calcd for C₈H₁₃NO [M]⁺: 139.09971, found: 139.09944.

Octahydroindolizine (coniceine).



C₈H₁₅N

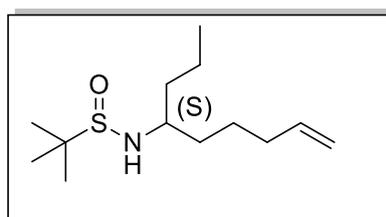
125.21 g.mol⁻¹

To a solution of compound **129** (40 mg, 0.28 mmol) in THF (2 mL), was cooled to 0 °C and borane-methyl sulfide complex in THF (0.5 mL, 2 M sol. in THF, 1 mmol) was added dropwise under N₂. The reaction mixture was allowed to r.t. and stirred 16h. The reaction mixture was quenched with cold water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄ then evaporated to dryness. The crude reaction was then purified on silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1). Oil (30 mg, 83%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.26-2.71 ppm (m, 5H), 2.16-1.50 (m, 10H). ¹³C NMR (75 MHz,

CDCl_3) δ 65.6 ppm, 61.2, 53.6, 27.1, 24.3, 21.2, 19.5, 18.8. **IR (neat)** ν 2930, 1469, 1172, 1032 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z : Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 126.1283, found: 126.1285.

Indolizidines

2-methyl-N-(non-8-en-4-yl)propane-2-sulfonamide (130).

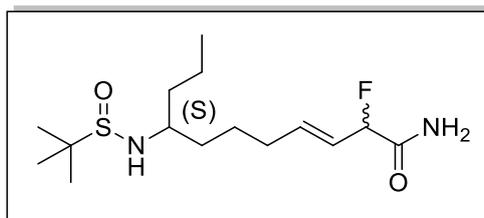


$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NOS}$

$245.42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a first flask containing magnesium dust (0.831 g, 34.20 mmol, 4 eq.) in diethyl ether (1 M) was added 5-Bromopent-1-en (2.027, 17.10 mmol, 2 eq.). the reaction was allowed to warm up to rt and stirred for 1 hour. The stirring was then stopped and after 30 min, liquid layer was added via syringe dropwise onto a solution of sulfonimide **132** (1.5 g, 8.56 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 (5 M) at -55°C . The reaction was then warmed up to -10°C and stirred for 4 h. Upon completion, the reaction was warmed up to r.t., sat. NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted 3 times with CH_2Cl_2 . organic layers were gathered, dried over MgSO_4 , filtered and volatiles were removed under reduced pressure. Crude mixture was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc, 8:2) Clear oil (1.84 g, 88%). **Rf** = 0.32 (cyclohexane/EtOAc, 8:2). **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 5.72 ppm (m, 1H); 4.92 (m, 2H); 3.14 (m, 1H); 2.91 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H); 1.99 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H); 1.56 – 1.24 (m, 8H); 1.14 (s, 9H); 0.83 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 138.6 ppm, 115.0. **IR (neat)**: 3216, 2959, 2929, 2869, 1049 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z : Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246.1892 found: 246.1883

(E)-8-(1,1-dimethylethylsulfonamido)-2-fluoroundec-3-enamide (131).

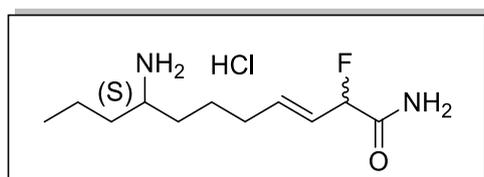


C₁₅H₂₉FN₂O₂S

320.47 g.mol⁻¹

The title compound was prepared from fluoride **25** following procedure **B** at 40 °C and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5 then CH₂Cl₂/MeOH, 9:1). Clear oil (3 g, 64%). **R_f** = 0.15 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.73 ppm (m, 1H); 6.47 (s, 1H); 5.93 (m, 1H); 5.59 (m, 1H); 5.13 (dd, *J* = 48.5, 6.6 Hz, 1H); 3.23 (s, 1H); 3.13 (m, 1H); 2.08 (m, 2H); 1.62 – 1.20 (m, 8H); 1.16 (s, 9H); 0.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 171.79 ppm, 171.49, 138.0 (d, *J* = 11.3 Hz); 137.9 (d, *J* = 11.3 Hz); 123.28 (d, *J* = 2.2 Hz); 123.04 (d, *J* = 2.2 Hz); 90.65 (d, *J* = 183.8 Hz); 56.6 (d, *J* = 2.8 Hz); 55.8, 37.79 (d, *J* = 5.5 Hz); 35.8, 32.0, 24.5 (t, *J* = 2.8 Hz); 22.6, 18.7, 13.86. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -176.6, -176.8. **IR (neat)** : 3186, 2958, 2931, 1682, 1029 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z*: Calcd for C₁₅H₃₀N₂O₂SF [M+H]⁺: 321.2012 found: 321.2005

(E)-8-amino-2-fluoroundec-3-enamide (133).



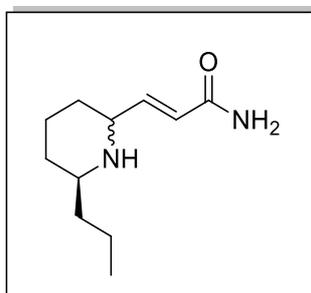
C₁₁H₂₁FN₂O,

216.30 g.mol⁻¹

To a flask containing fluoride **131** (160 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) in MeOH (1 M) at 0 °C was added slowly HCl (4 N) in dioxane. The reaction was allowed to warm up to rt and stirred during 1 hour. The reaction mixture was then evaporated under reduced pressure and the crude mixture put in diethylether and filtered yielding compound **133** (120 mg, 0.47 mmol, 95%), clear oil.

Rf = 0.14 (CH₂Cl₂/MeOH, 8:2). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.67 ppm (br.s, 1H); 6.49 (br.s, 1H); 5.97 (m, 1H); 5.59 (m, 1H); 5.15 (dd, *J* = 48.8, 6.5 Hz, 1H); 2.70 (br.s, 1H); 2.36 – 1.88 (m, 3H); 1.60 – 1.12 (m, 7H); 0.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 171.9 ppm (d, *J* = 20.91 Hz), 138.4 (dd, *J* = 11, 1.1 Hz); 122.9 (d, *J* = 18.2 Hz), 90.7 (d, *J* = 183.8 Hz), 50.7, 39.8, 37.0, 32.1, 24.9, 19.1, 14.1. **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃)** δ -176.49, -176.46. **IR (neat)** : 2932, 2872, 1679 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z: Calcd for C₁₁H₂₂N₂O [M+H]⁺: 217.1716 found: 217.1713.

(E)-3-(6-propylpiperidin-2-yl)acrylamide (134).

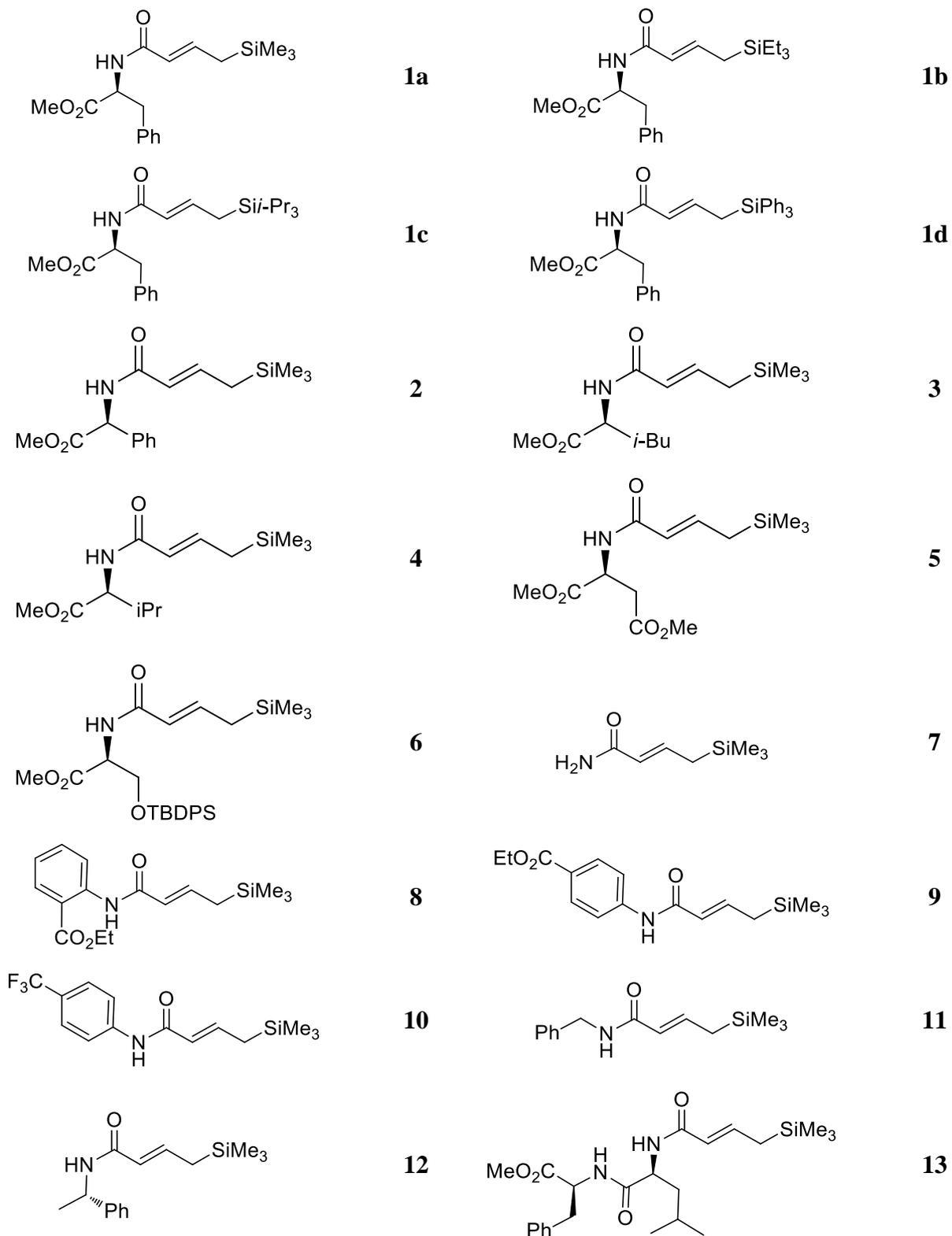


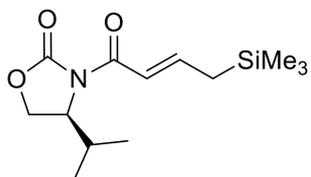
C₁₁H₂₀N₂O

196.29 g.mol⁻¹

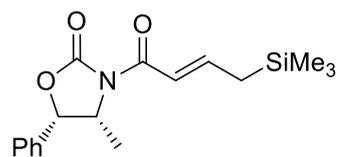
The title compound was prepared from fluoride **133** following procedure **I** and purified by column chromatography (EtOAc). Clear oil (30 mg, 50%). **Rf** = 0.25 (EtOAc). **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.8 ppm (dd, *J* = 15.6, 6.1 Hz, 1H); 6.30 (br.s, 1H); 6.17 (br.s, 1H); 6.07 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H); 4.06 (br.s, 1H); 3.37 (m, 1H); 2.65 (m, 1H); 1.93 – 1.68 (m, 3H); 1.52 – 1.07 (m, 7H); 0.91 (t, *J* = 7.37 Hz, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 168.0 ppm, 145.7, 122.7, 57.9, 56.7, 38.6, 31.13, 30.92, 24.1, 18.9, 14.10. **IR (neat)**: 3180, 2929, 2855, 1676, 1608, 1397 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z: Calcd for C₁₁H₂₁N₂O [M+H]⁺: 197.1654 found: 197.1655.

IV. Liste des produits synthétisés

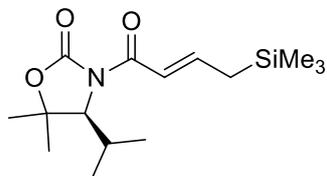




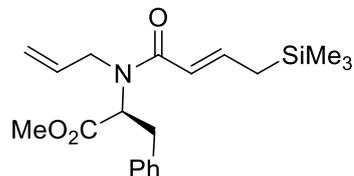
14



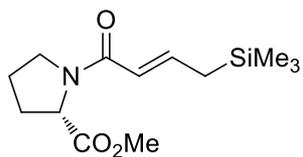
15



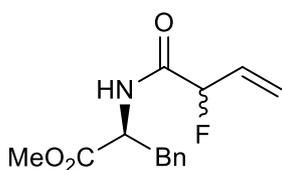
16



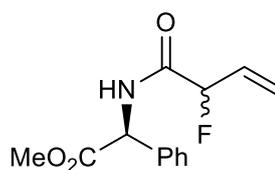
17



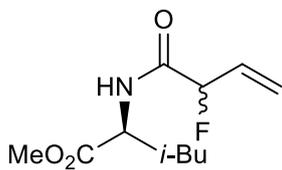
18



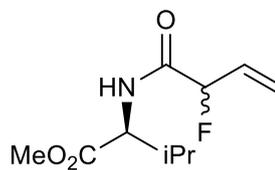
19



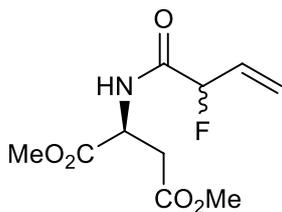
20



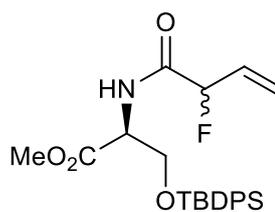
21



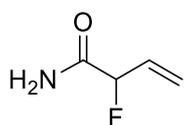
22



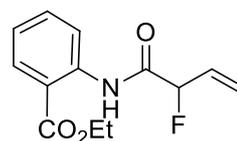
23



24



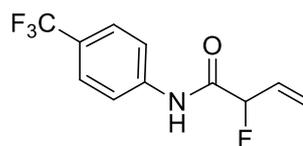
25



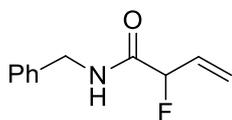
26



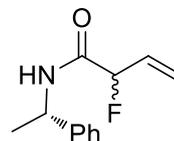
27



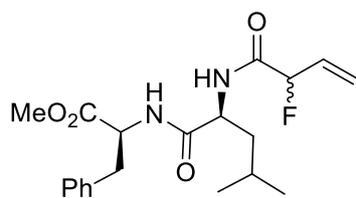
28



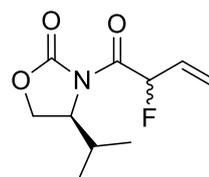
29



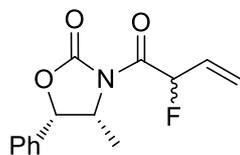
30



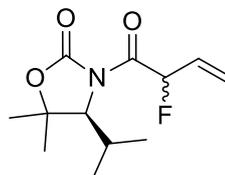
31



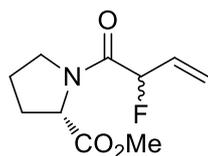
32



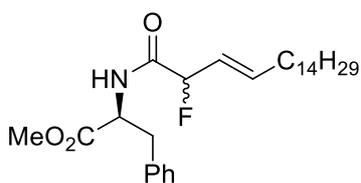
33



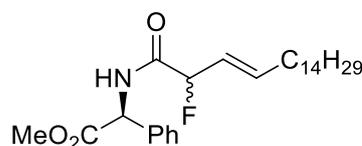
34



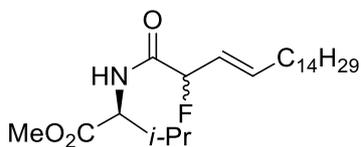
36



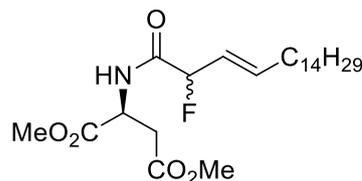
42



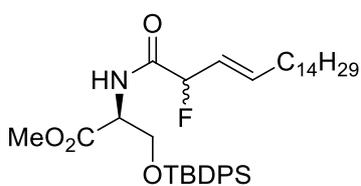
43



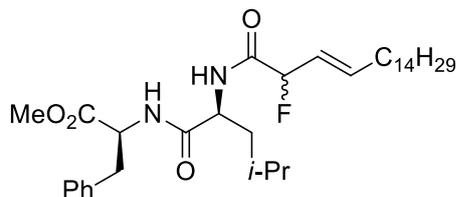
44



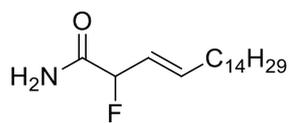
45



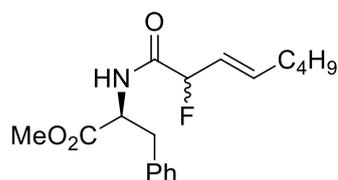
46



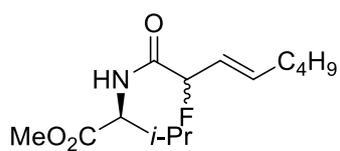
47



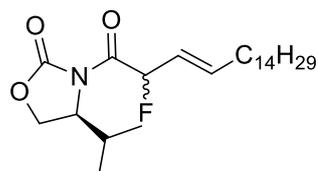
48



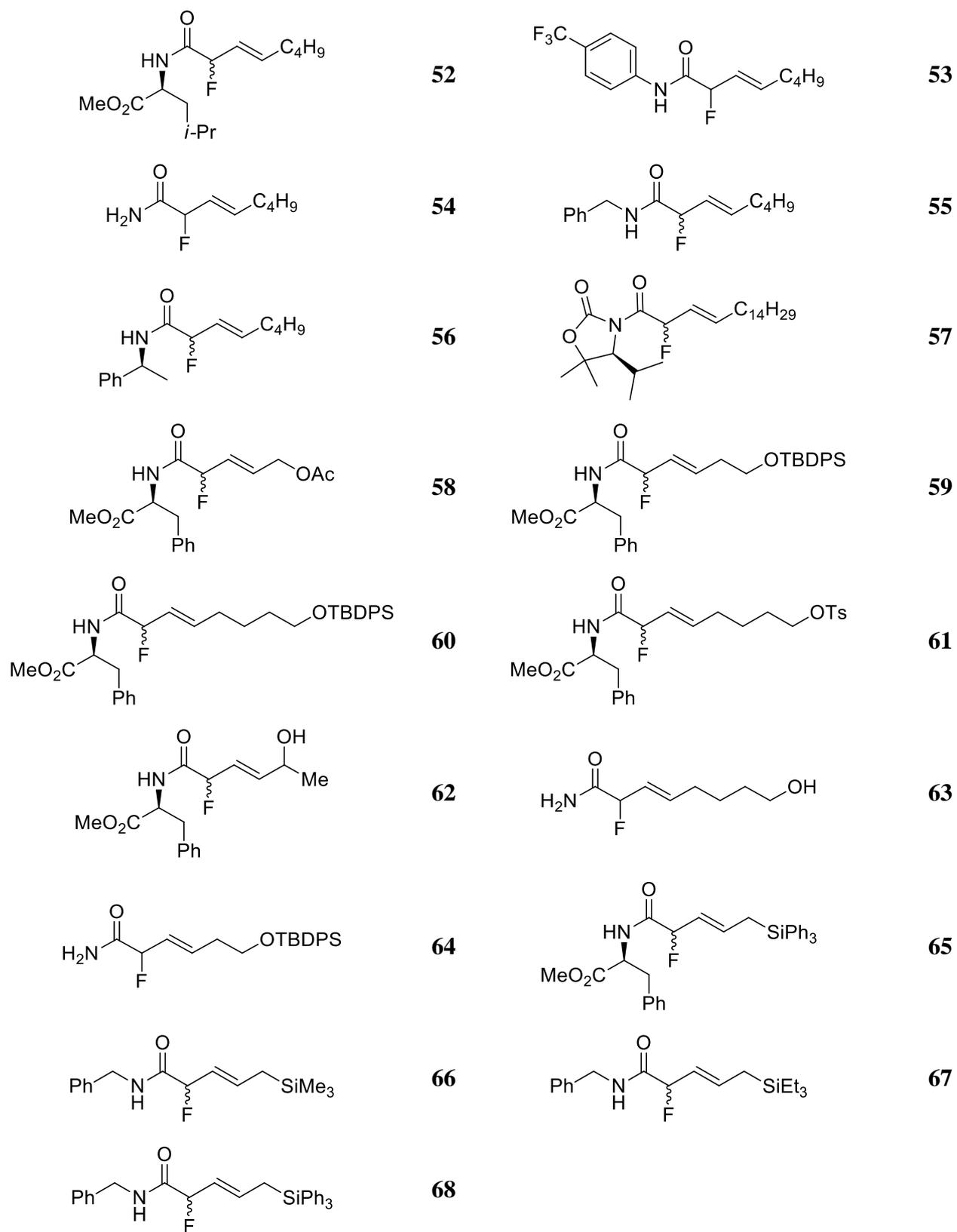
49

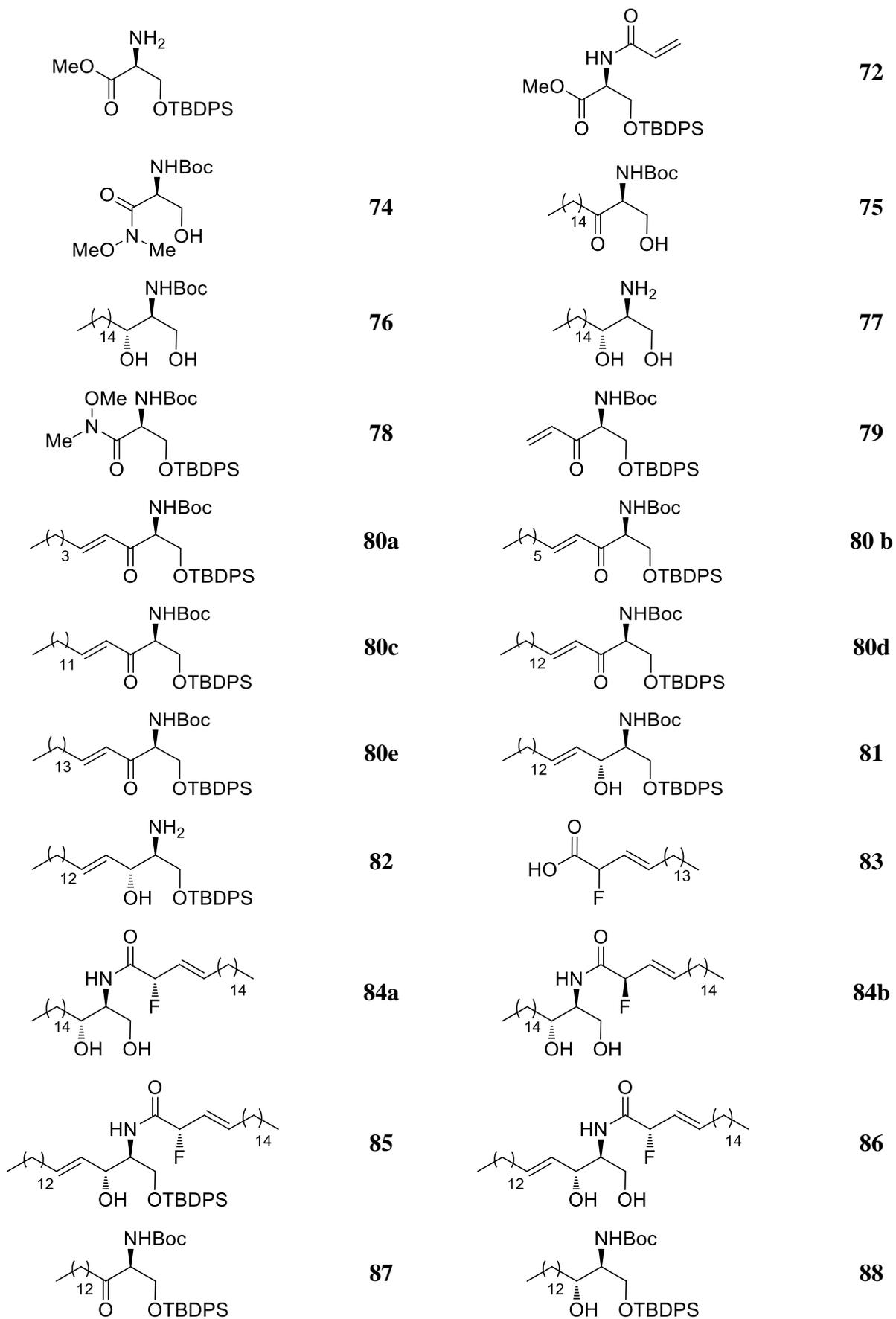


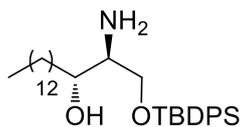
50



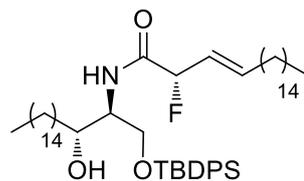
51



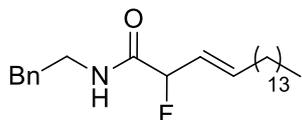




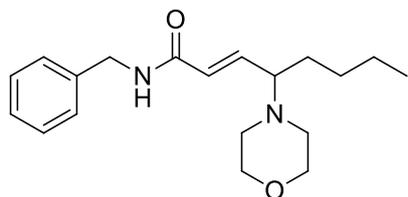
89



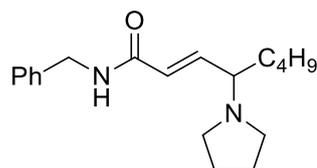
90



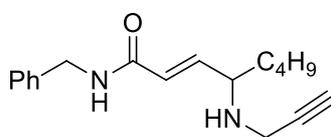
91



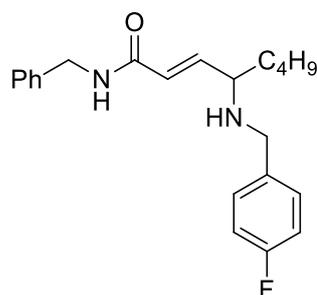
92



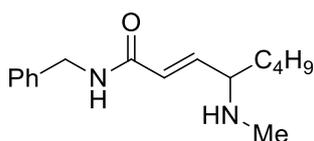
93



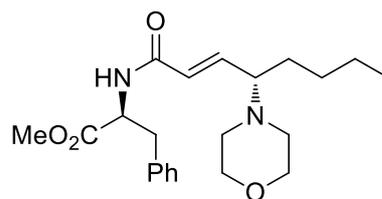
94



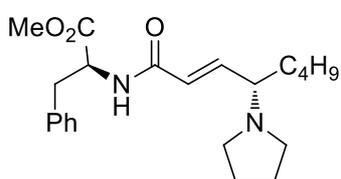
95



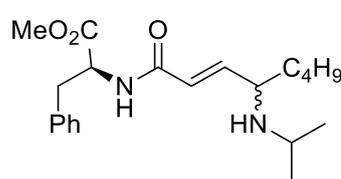
96



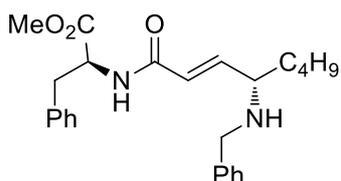
97



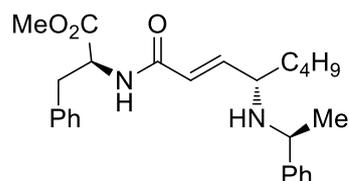
98



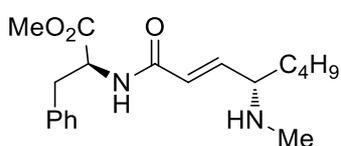
99



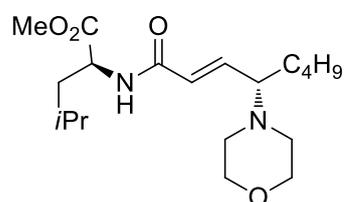
100



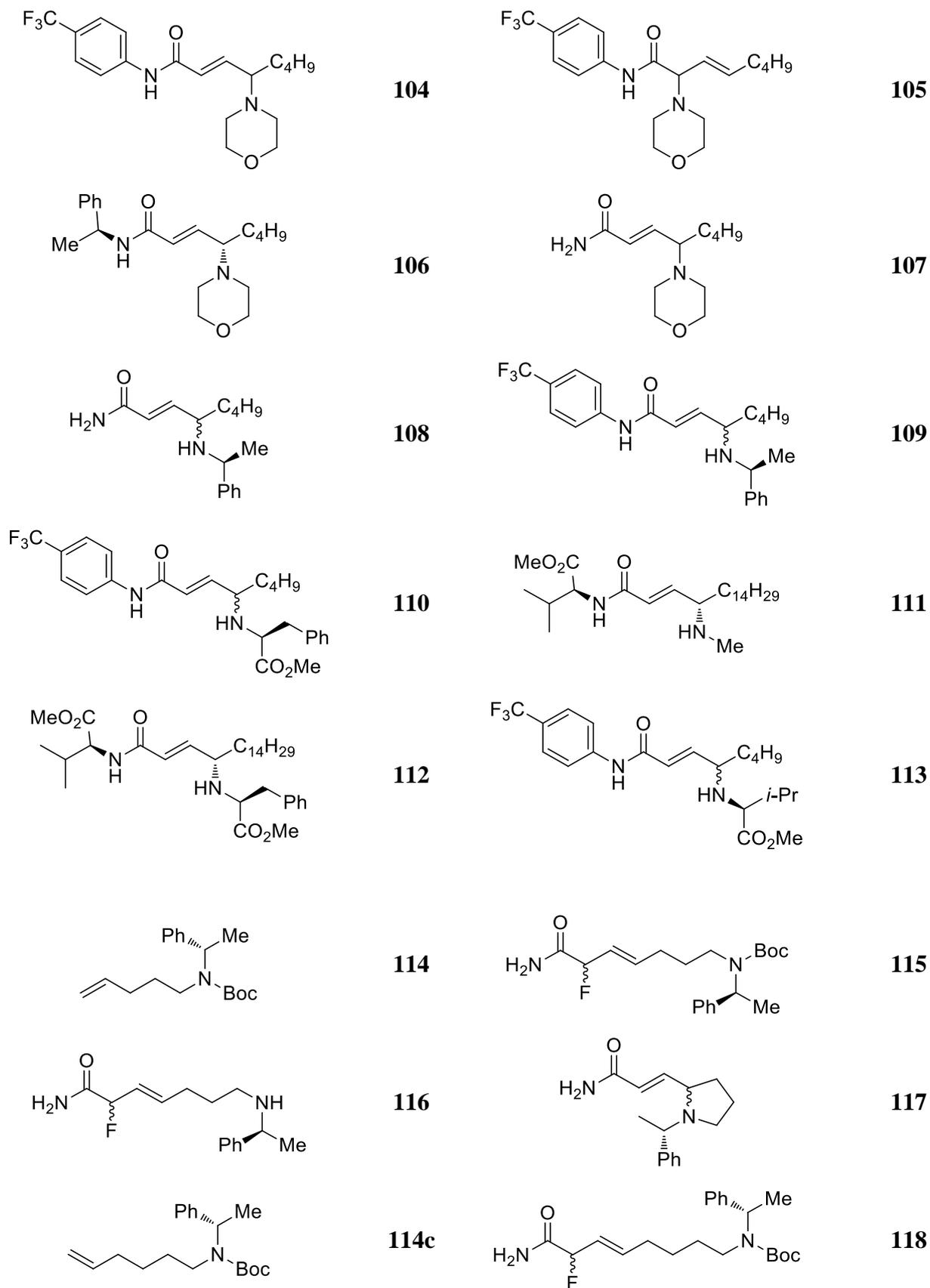
101

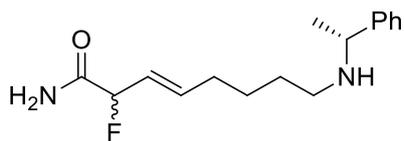


102

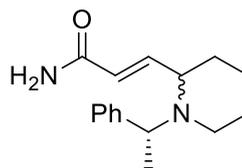


103

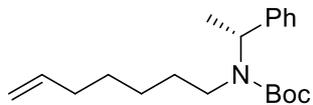




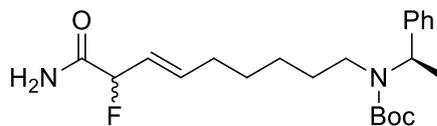
119



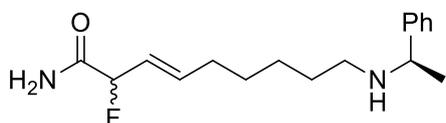
120



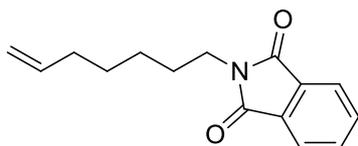
114c



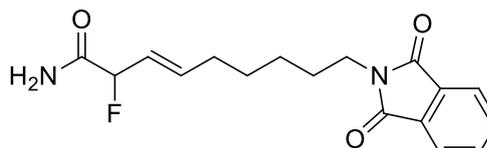
121



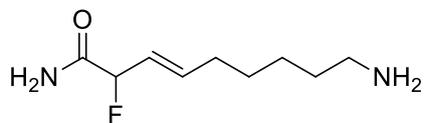
122



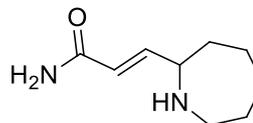
125



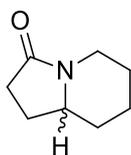
126



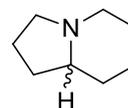
127



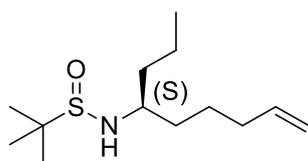
128



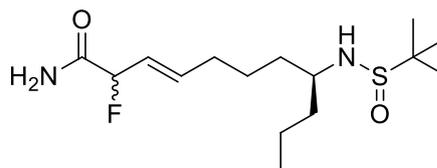
129



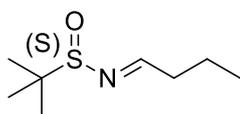
Conicidine



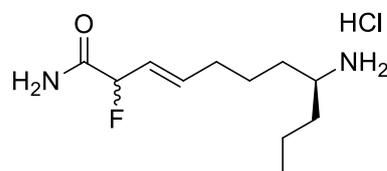
130



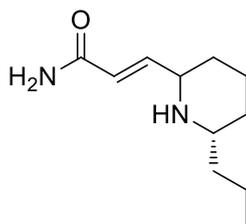
131



132



133



134

Résumé

Le fluor a gagné un intérêt croissant dans de nombreux domaines de la chimie organique. De nombreuses méthodes de fluoration ont vu le jour afin de répondre à une demande croissante en molécules fluorées les plus diverses. Cependant certains synthons restent difficiles à obtenir par des moyens efficaces.

Une réaction de fluoration électrophile d'allylsilanes a été développée afin d'accéder à des motifs α -fluroénamides hautement fonctionnalisés. Ces α -fluroénamides peuvent être de types variés : benzylamines, anilines, ou alkyles... Un accent particulier a été mis sur des dérivés d'acides aminés pouvant ainsi servir de peptido-mimétiques.

Dans un souci d'accéder à une plus grande variété moléculaire, la réactivité de ces motifs fluorés allyliques vis-à-vis des réactions de métathèses croisées, très peu étudiée, a été investiguée. La faisabilité de ces deux méthodologies a été démontrée par la synthèse d'une molécule cible originale.

Le fluor, principalement utilisé pour ses propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques a ici pu être exploité pour sa réactivité. Une réaction d'amination catalytiques sur les dérivés α -fluroénamides fonctionnalisés a été développée, permettant l'incorporation de nucléophiles aminés variés. Cette réaction permet de produire des motifs γ -aminomides- α,β -insaturés, mis à profit dans la synthèse d'alcaloïdes bicycliques.

Mots-clés: fluorure allylique, fluoration électrophile, métathèse croisée, amination, catalyse au platine.

Abstract

Fluor has gained popularity in various fields of organic chemistry. Numerous fluorination reactions have been developed to answer increasing demand in diverse Fluor-containing molecules. Nevertheless, the syntheses of some structures are still unanswered.

In this work, the electrophilic fluorination of allylsilanes has been developed allowing access to highly functionalised fluoroenamides. Said α -fluroenamides can be of various types such as benzylamines, anilines or alkyls. Focus has been brought on amino acids derivatives which could be used as peptidomimetics.

Reactivity of those allylic fluorides towards cross-metathesis reactions has been investigated which has been very rarely reported yet. Validation of those two methodologies has been made in a form of the synthesis of a novel active molecule.

Fluorine has been mainly used for the properties it brings in molecules it is incorporated in. In this case, fluorine has been exploited for its reactivity. A catalytic amination reaction has been developed on functionalised α -fluroenamides giving access to α,β -insaturated- γ -aminomides.

Keywords: allylic fluorides, electrophilic fluorination, cross-metathesis, amination, platinum catalysis.